UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

"EFEITOS RENAIIS CRÔNICOS EM TRABALHADORES
EXPOSTOS AO CHUMBO E SUAS RELAÇÕES
COM A PRESSÃO ARTERIAL"

TESE APRESENTADA A FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR.

ANTONIO CARDOZO DOS SANTOS

ORIENTADOR: PROF. DR. SERGIO COLACIOPPO

SÃO PAULO
1992

Trabalho realizado no Laborato
rio de Anlises Toxicologicas
da Faculdade de Ciências Far-
macêuticas de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo.

A

NEIFE

com Amor.

Aos meus pais,

BRAZILINA e ANTONIO, que foram
capazes de grandes sacrifícios pela
minha educação, dedico esse trabalho.

EM ESPECIAL

Ao Prof. Dr. SERGIO COLACIOPPO, pela orientação, confiança e liberdade de ação propiciadas durante todas as fases da realização desse trabalho.

Meus agradecimentos.

MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS

À equipe de segurança e medicina do trabalho da Fábrica Acumuladores Ajax Ltda especialmente ao enfermeiro PEDRO NAVARRO pelas facilidades concedidas nas coletas das amostras e levantamento dos dados.

À Profa CREUZA MARIA ROVERI DAL BÔ pela orientação nas Análises Estatísticas que contribuíram de maneira decisiva para realização desse trabalho.

Aos Profs. Drs. PAULO EDUARDO DE TOLEDO SALGADO e LORIVAL LARINI pela oportunidade oferecida como estagiário na disciplina de Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, início de minha vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. DERMEVAL DE CARVALHO e a Profa VERA LUCIA LANCHOTE pelo meu ingresso na carreira docente.

À NEIFE APARECIDA GUINAIM DOS SANTOS pelo valioso auxílio técnico em todas as fases do trabalho.

À SANDRA HELENA ABBADE, secretária da Disciplina de Toxicologia, pela atenção e responsabilidade nos assuntos de sua competência.

Ao Sr. NATALINO BOCARDO pelo auxílio técnico na determinação do ALA-U.

À Sra ADEGUIMAR APARECIDA FURTADO LAGE pelo esmero no preparo da vidraria.

À CAPES pelo auxílio financeiro concedido.

A todos aqueles que no convívio diário
nos incentivaram e nos proporcionaram
condições para que esse trabalho se
tornasse realidade.

S U M Á R I O

-Resumo.....	1
-Summary.....	3
1-INTRODUÇÃO.....	5
1.1-Situação do problema a ser investigado e sua relevância para a saúde pública.....	5
1.2-Chumbo, nefropatias e hipertensão.....	8
1.3-Diagnóstico precoce de nefropatias.....	16
2-OBJETIVOS.....	19
3-MATERIAL E MÉTODOS.....	20
3.1-Metodologia. Estudo transversal das populações em estudo.....	20
3.2-A população	20
3.3-Aferição da pressão arterial essencial sistêmica.....	21
3.4-Amostras.....	21
3.4.1-Sangue.....	21
3.4.2-Urina	21
3.5-Análises Laboratoriais.....	22
3.6-Tratamento estatístico dos dados.....	23
4-RESULTADOS.....	24
5-DISCUSSÃO.....	32
6-CONCLUSÕES.....	40
7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
8-ANEXOS.....	48
9-ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	55

RESUMO

Neste estudo, foram determinadas as atividades de duas enzimas de membrana: alanina-aminopeptidase (AAP) e γ -glutamil-transpeptidase (γ GT) e da enzima lisossomal N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG), bem como os níveis de proteína total (PT), albumina (ALB) e ácido delta-aminolevulínico (ALA) em urinas de indivíduos expostos ocupacionalmente ao chumbo (grupo exposto) e de indivíduos não expostos ao chumbo e nem a outras substâncias químicas (grupo controle). Todos os indivíduos apresentavam creatinina sérica inferior a 1,5 mg/dL. Ao mesmo tempo foram determinados os níveis sanguíneos de chumbo (Pb-S) e aferidas pressão arterial diastólica (PD) e pressão arterial sistólica (PS). O objetivo foi investigar a toxicidade renal crônica do chumbo e sua possível correlação com a pressão arterial em indivíduos com função renal normal.

A mediana de chumbo no sangue no grupo controle foi de 11,5 μ g/dL contra 36,8 μ g/dL no grupo exposto, mostrando-se dependente do tempo de exposição ($p < 0,001$). O valor mediano da NAG-U corrigido pela creatinina foi mais alto no grupo exposto (31,74 U/g creatinina) e significativamente diferente do grupo controle (25,28 U/g creatinina), $p < 0,001$. A atividade NAG-U se correlacionou com o Pb-S ($p < 0,001$), tempo de exposição ($p < 0,001$) e ALA-U ($p < 0,001$), mas não houve correlação com a pressão arterial. Os demais indicadores de função renal, γ GT-U, AAP-U, PT-U e ALB-U não se mostraram mais elevados no grupo controle e nem mostraram correlação com o Pb-S, tempo de exposição ou pressão arterial.

A pressão arterial diastólica foi maior no grupo exposto (83 mmHg contra 78 mmHg no grupo controle) mas não se observaram diferenças quanto à pressão sistólica. Observaram-se correlações das pressões arteriais diastólica e sistólica com tempo de exposição ($p < 0,001$ e $p < 0,05$) e com chumbo no sangue ($p < 0,05$ e $p < 0,05$) respectivamente, enquanto somente a pressão diastólica se correlacionou com o ALA-U ($p < 0,05$).

SUMMARY

In the present study we determined the activity of two renal tubule membrane enzymes: alanine-aminopeptidase (AAP) and γ -glutamyl-transpeptidase (YGT), and of the renal tubule lysosomal enzyme N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), as well as the levels of total protein (TP), albumin (ALB) and delta-aminolevulinic acid (ALA) in the urine of individuals occupationally exposed to lead (exposed group) and in individuals not exposed to lead or to any other chemical substances (control group). All individuals presented serum creatinine levels of less than 1.5 mg%. All subjects were also submitted to measurement of blood lead levels (B-Pb) and of diastolic and systolic arterial pressure. The objective was to investigate the chronic renal toxicity of lead and its possible correlation with arterial pressure in individuals with normal renal function.

Median B-Pb levels were 11.5 μ g/dL for the controls versus 36.8 μ g/dL for the exposed group, with the level being proportional to time of exposure ($p < 0.001$). Median NAG-U values corrected for creatinine were higher in the exposed group (31.74 U/g creatinine) and significantly different from the control (25.28 U/g creatinine), $p < 0.001$. NAG-U activity was correlated with B-Pb ($p < 0.001$), time of exposure ($p < 0.001$) and ALA-U ($p < 0.001$), but not with arterial pressure. The remaining indicators of renal function, YGT-U, AAP-U, TP-U and ALB-U were not more elevated in the control group and were not correlated with B-Pb, time of exposure or arterial pressure.

Diastolic arterial pressure was higher in the exposed group (83 mmHg versus 78 mmHg for the controls), but the two groups did not differ in systolic pressure. Diastolic and systolic pressure values were correlated with time of exposure ($p < 0.001$ and $p < 0.05$) and blood lead ($p < 0,05$ e $0,05$) respectively but only diastolic pressure was correlated with ALA-U ($p < 0.05$).

1. INTRODUÇÃO

1.1-Situação do problema a ser investigado e sua relevância para a saúde pública

O chumbo é um metal utilizado desde a antiguidade e seus efeitos tóxicos são conhecidos há milênios. Sua descoberta ocorreu por volta do ano 3.000 a.c., na Ásia Menor, na região banhada pelo Mar Negro.

Os romanos foram os primeiros a reconhecerem o chumbo como um produto de interesse comercial e industrial e passaram a utilizá-lo na fabricação de pipas e utensílios de cozinha.

Esse uso fez com que os casos de intoxicação por chumbo se tornassem comuns naquela época. Estima-se que os membros da aristocracia romana ingeriam entre 150 e 1520 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de chumbo enquanto o cidadão comum de 35 a 320 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (Boecky , 1986).

Com o advento da Revolução Industrial no século XIX houve um incremento no consumo de chumbo que resultou na exposição de um grande número de trabalhadores ao metal, incluindo mulheres e crianças. Durante os séculos XVIII e XIX operárias expostas ao chumbo e esposas de operários que manuseavam o metal apresentaram uma alta incidência de esterilidade, abortamento, prematuridade e natimortalidade. Os filhos dessas mulheres apresentavam sintomas da intoxicação congênita pelo chumbo, tais como convulsões, dificuldades de aprendizado e distúrbios mentais (Boecky , 1986).

Estes fatos contribuíram para a implementação das

primeiras medidas de controle desta exposição ocupacional ao metal. Na Grã-Bretanha a legislação destinada a proteger os trabalhadores contra os riscos ocupacionais, entre os quais o chumbo, foi iniciada durante o século XIX principalmente através dos "Factory Acts" que instituiu a fiscalização dos ambientes de trabalho. Em 1899 as notificações das intoxicações por chumbo tornaram-se obrigatórias.

O chumbo continua a ocupar uma posição importante na economia mundial. Só nos Estados Unidos são consumidas cerca de um milhão de toneladas por ano (U.S. Bureau of Mines ⁶⁵, 1982). A "Occupational Safety and Health Administration" identificou cerca de 120 atividades nas quais os indivíduos podem ser expostos ao chumbo (Federal Register ⁴⁴, 1978).

Nos países em desenvolvimento, as atividades relacionadas à fabricação e recuperação de baterias são as maiores usuárias de chumbo. Nestas atividades há grandes riscos de exposição excessiva devido ao baixo nível tecnológico dos processos industriais utilizados que chegam a ser praticamente artesanais.

No Brasil, a incidência de saturnismo entre os trabalhadores expostos ao chumbo é muito alta. Salgado ⁵⁷ (1976) estudou 3 grupos de trabalhadores de diferentes setores (contabilidade e montagem de baterias) de uma indústria automobilística perfazendo 30 indivíduos e encontrou 6 casos com teores de chumbo no sangue inferiores a 40 µg/dL, 4 casos entre 40 e 60 µg/dL e 20 acima de 80 µg/dL.

⁷ Braga (1981) relatou que dos 266 trabalhadores expostos ao chumbo por ele observados em 10 anos de estudo, 90

(33,8%) estavam submetidos a uma exposição excessiva. Em outro estudo, Rocha e Horta⁵⁴ (1987) observaram que dentre 158 operários empregados em recuperadoras e fábricas de baterias na grande Belo Horizonte, 80 (51,9%) estavam intoxicados.

No período de fevereiro de 1988 a julho de 1991, o Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP, realizou 3669 determinações de chumbo no sangue oriundos de diversas localidades do estado de São Paulo. Os resultados mostraram que 50,0% dos casos se encontravam abaixo de 40 $\mu\text{g/dL}$, 33,0% dos casos entre 40 e 60 $\mu\text{g/dL}$ e 17% acima de 60 $\mu\text{g/dL}$. Esses números mostram que a exposição ocupacional ao chumbo entre nós ainda representa um sério risco a saúde dos trabalhadores expostos ao metal.

Do ponto de vista ambiental, a utilização do chumbo em grande escala tem gerado preocupações, pois estima-se que aproximadamente 47% do metal utilizado na indústria são lançados de diferentes formas e fontes no meio ambiente. Em função disso o chumbo é hoje encontrado como contaminante do ar, solo e águas em praticamente todo o mundo (N.A.S., 1980).

A concentração de chumbo no ar tem crescido de forma contínua, passando de cerca de 0,4 ng/m^3 nos tempos pré-históricos, para concentrações nunca inferiores a 10 ng/m^3 mesmo nas regiões mais remotas do globo. Nas áreas urbanas mais industrializadas, a concentração de chumbo no ar varia entre 500 a 10.000 ng/m^3 . A quantidade de chumbo no gelo polar aumentou 200 vezes nos últimos 3.000 anos e duplicou nos solos das zonas rurais nos últimos 50 anos (Boecky⁶, 1986).

As duas principais fontes de exposição ao chumbo e adultos e crianças não expostos são as bebidas e os alimentos. Um adulto ingere em média 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$ e as crianças e bebês de 0,75 a 120 $\mu\text{g}/\text{dia}$, através dos alimentos e entre 10 e 20 $\mu\text{g}/\text{dia}$ pela água (Goyer²⁵, 1991).

A consequência direta desse fato é que todos os habitantes da terra estão expostos a níveis cada vez maiores de chumbo, como tem sido demonstrado por vários estudos epidemiológicos (Piomelli e col.⁴⁸, 1980). Um dos mais completos desses estudos, o segundo "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II)", mostrou que a média de chumbo no sangue de 9933 indivíduos americanos com idade de 6 meses a 7 anos é de 14 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Annest e col.¹, 1980; Annest², 1983).

Hoje se tem o reconhecimento de que o chumbo pode ser tóxico ao homem em níveis de exposição tidos como seguros há algumas décadas (Araki e Honma³, 1979). O efeito produzido pelo chumbo na biossíntese da hemoglobina em trabalhadores expostos ocorre quando a concentração de chumbo no sangue é de 25 - 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Piomelli⁴⁷, 1973); A velocidade da condução nervosa do nervo ulnar é diminuída em níveis inferiores a 30 - 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$, abaixo dos limites biológicos de exposição tidos como aceitáveis para a exposição ocupacional e para um grupo particular de indivíduos adultos e saudáveis (Seppalainen e Hernberg⁶⁰, 1980).

1.2-Chumbo, nefropatias e hipertensão.

Os dados relativos à prevalência e incidência de nefropatias nas populações são ainda falhos e de difícil

avaliação. Estima-se que a incidência anual da doença no seu estágio final seja de 20 a 50 casos por grupo de 1.000.000 de habitantes, o que implica no surgimento de 200.000 a 500.000¹⁴ novos doentes a cada ano em todo o mundo (N.I.H. , 1973; Toxicology Letters¹⁰ , 1989).

Desse total, a porcentagem que pode ser atribuída à nefrotoxicidade induzida por agentes químicos é incerta mas estima-se que esteja entre 3 e 20% do total. Entre as classes de substâncias químicas com potencial nefrotóxico temos os medicamentos (antibióticos, analgésicos, contrastes para raio X, antiinflamatórios não esteróides, quelantes) e substâncias comumente presentes no ambiente de trabalho em geral, tais como os metais pesados e solventes orgânicos (estireno, tolueno e tetracloroetileno)³⁴ (Lauwerys e Bernard , 1989).

A ocorrência de nefropatias crônicas é cerca de 10 a 20 vezes mais freqüente do que as agudas. Aproximadamente 60% dos casos são de glomerulonefrite e 20% de nefrite intersticial. As nefropatias crônicas são doenças de longa duração e estima-se que a sua prevalência seja da ordem de 4/1000, considerando-se somente os casos clínicos. A prevalência de nefropatias subclínicas deve ser ainda maior mas não pode ser estimada. É reconhecido no entanto, que o papel das infecções no desencadeamento das nefropatias tem diminuído, enquanto aumentam¹⁸ os casos provocados por agentes químicos (Fillastre e col. , 1983).

Há muito tempo o efeito tóxico do chumbo sobre os rins foi reconhecido. O pioneiro nesta observação foi⁵ Lancereaux apud Bernard e Becker (1988), que em 1862 descreveu

as alterações histológicas da nefropatia plúmbica. No entanto, até o começo do século ainda se discutia se a nefropatia atribuída ao chumbo poderia ser considerada uma patologia específica, diretamente relacionada à exposição ao metal ou tão somente como um fator agravante de um estado patológico pré-existente. Coube a Thomas Oliver apud Bernard e Becker⁵ (1988) em 1914, estabelecer definitivamente a relação causal entre exposição ao chumbo e ocorrência de nefropatias.

Com o avanço da revolução industrial, no final do século XIX e começo do século XX, o chumbo começou a ser largamente empregado nos mais diversos processos industriais, a ocorrência de nefropatia tornou-se um fato corriqueiro e a patologia do chumbo começou a aparecer nos textos básicos de medicina interna. A partir desse período, começou-se a discutir a que nível de exposição o chumbo torna-se tóxico para os rins, fato que ainda se discute atualmente.

Na década de 20, a controvérsia era se a nefropatia poderia ocorrer na ausência de outros sintomas clássicos da intoxicação por chumbo, tais como: encefalopatia, cólica abdominal e paralisia. Atualmente tem-se evidências de que a exposição ambiental crônica a baixos níveis de chumbo pode, de maneira insidiosa, afetar a função renal e como consequência desse efeito, hipertensão e aumento de acidentes¹⁶ cerebrovasculares podem ocorrer (Dingwall-Fordyce e Lane⁴⁹, 1963; Pirkle e col.³¹; Landrigan³¹, 1989).

Os primeiros estudos a estabelecerem a relação causal entre a exposição ao chumbo e a maior incidência de doença renal foram os realizados no estado australiano de Queensland.

Neste local, a pintura das casas com tintas à base de carbonato de chumbo, ocasionou a ingestão accidental do metal através do descascamento da pintura e da água das chuvas coletada com calhas e condutores cobertos com a mesma tinta. Nesta situação, cerca de um terço da população estudada mostrou evidências da exposição excessiva ao chumbo, apresentando nefrite intersticial em grande número com um excesso de mortalidade devido a nefropatias quando comparados a outras regiões do país. Das 400 crianças hospitalizadas em Quensland entre os anos 1935-45 com intoxicação aguda pelo chumbo, 165 morreram e destas 108 apresentavam nefrite intersticial. Em 1930 se proibiu a utilização dessas tintas, mas a prevalência de nefropatias em Quensland só voltou aos índices do resto do país nas décadas de 70 e 80 (Bennet⁴, 1985).

Selevan e col.⁵⁸ (1985) estudaram as causas de morte de 1987 trabalhadores de fundições de chumbo entre 1940 e 1965 e concluíram que embora a expectativa de vida da população exposta fosse igual à da não exposta, havia um excesso de mortes por doenças renais e que o risco de nefropatia aumentava com o tempo de exposição. Em outro estudo com 4519 trabalhadores de fábricas de bateria e 2300 trabalhadores da produção de chumbo constatou-se um excesso de mortalidade por nefrite crônica (Cooper e col.¹¹, 1985).

No entanto, quando se procura associar exposição ao chumbo com achados laboratoriais, típicos da doença renal, os dados são conflitantes. Omae e col.⁴³ (1989) procuraram estabelecer uma relação quantitativa entre tempo de exposição ao chumbo e função renal, através de um estudo tipo caso-controle

que durou 12 anos (1972-1984), com um tempo de exposição entre 10 e 42 anos e média de 21 anos. Nenhuma alteração foi encontrada na concentração sérica de creatinina e uréia ou no clearance da creatinina, uréia e β 2-microglobulina. De Kort e col.¹³ (1987) estudaram 52 trabalhadores expostos ao chumbo e ao cádmio e não constatarem diferença significativa na creatinina, uréia e ácido úrico séricos e proteína ligada ao retinol entre os expostos e o controle, concluindo que a disfunção renal precoce não poderia ser detectada por esses indicadores.

A relação entre exposição ao chumbo, doença renal e ocorrência de hipertensão já foi levantada mas os dados ainda não são conclusivos. Entre os anos 1976-1980, o "National Health and Nutrition Examination Survey II (NHANES II)"¹⁰ realizou um amplo estudo envolvendo 9.933 indivíduos de todos os estados americanos para o levantamento dos teores médios de chumbo no sangue. Dados complementares desta pesquisa mostraram uma associação entre chumbo no sangue e pressão sangüínea, independentemente da profissão dos indivíduos, sexo, cor e idade (Pirkle e col.⁴⁹, 1985; Harlan²⁶, 1988).

Weiss e col.⁶⁹ (1986) realizaram um estudo de coorte com 314 policiais de Boston (E.U.A.), para investigar a relação entre chumbo no sangue e alteração da pressão arterial sistólica e diastólica e concluíram que o chumbo pode afetar a pressão sistólica. Em outro estudo, envolvendo 456 motoristas de ônibus de São Francisco (E.U.A.) encontrou-se uma relação entre pressão arterial (sistólica e diastólica) e chumbo no sangue em níveis de exposição que variavam entre 2 e 21 μ g/dL (Sharp e col.⁶¹, 1990).

Mc Michael e Johnson (1982) estudaram 140 casos de óbitos entre trabalhadores de fundições de chumbo e 695 óbitos de indivíduos não expostos, ocorridas na mesma época, e com tempo de vida média muito próximos. Desse modo, obtiveram um estudo de mortalidade padronizado quanto à idade e ao período e constataram um excesso de nefropatias e doenças hipertensivas no grupo exposto.

Outros estudos, entretanto, contestam esses resultados. Pocock e col.⁵⁰ (1988) concluíram a partir de um estudo que envolvia 7735 homens de 24 cidades britânicas que não havia nenhuma correlação entre chumbo no sangue e pressão arterial sistólica ou diastólica. Em 74 casos onde a concentração de chumbo no sangue foi superior a 37 µg/dL, encontrou-se alguma evidência de hipertensão, mas que não foi significativa.

Parkinson e col.⁴⁵ (1987) estudaram a relação entre exposição ocupacional ao chumbo e pressão arterial diastólica e sistólica em 270 trabalhadores expostos e 158 não expostos e analisaram três fatores: tempo de exposição, teor de chumbo no sangue e nível de zinco protoporfirina. Após a normatização para outros fatores de risco tais como idade, educação, renda, consumo de álcool e exercício, concluíram que a associação entre exposição e pressão sangüínea era muito pequena e não significativa.

Staessen e col. (1990) estudaram 398 homens e 133 mulheres empregados em serviços domésticos em Londres, sem história de exposição a metais pesados. Tanto entre os homens, como entre as mulheres, as correlações chumbo no sangue e pressão

arterial sistólica e diastólica não foram estatisticamente significativas.

Os efeitos tóxicos do chumbo sobre os rins foram intensamente estudados por Goyer^{22,23} (1971) e por Cramer e col.¹² (1974) que estabeleceram dois estágios, os quais refletem estados patológicos de diferente gravidade que na dependência do tempo de exposição e da dose irão atingir as células do túbulo e do glomérulo sucessivamente.

O estágio I, de caráter reversível, ocorre após um período de exposição aguda ao chumbo. Esse estágio envolve alterações funcionais e morfológicas das mitocôndrias. Corpos de inclusão intra-nuclear são achados característicos desse estágio, e ocorrem nas células do túbulo proximal. Tratam-se de compostos formados por um complexo chumbo-proteína rico em grupos sulfidrílicos que desaparecem após terapia quelante (Goyer e Wilson²⁴, 1975).

O estágio II é definido como condição crônica, irreversível, caracterizado por fibrose intersticial, atrofia tubular, dilatação e lesão arterioesclerótica (Victory e col.⁶⁷, 1988). O tempo necessário para que ocorram essas lesões ainda não está estabelecido. Goyer²² (1971) encontrou lesões do estágio II em trabalhadores com dois anos de exposição, mas sem nenhum sinal de nefropatia clínica anos depois. Para Lilis e col.³⁵ (1968) são necessários cerca de 10 anos de exposição ao chumbo para que os indivíduos apresentem sinais clínicos de comprometimento renal.

A nefropatia plúmbica crônica é de caráter insidioso sendo que as lesões sofridas pelos rins passam de uma

fase reversível para uma irreversível. Somente quando a filtração glomerular é reduzida a cerca de 25% do valor normal é¹⁵ que os sintomas da doença renal são observados (Dieperink¹⁵, 1989). Atualmente, há evidências de que a exposição a níveis tidos como seguros, tanto ocupacional como ambiental, podem contribuir significativamente para a ocorrência de nefropatias⁵³ (Ritz e col.⁵³, 1986; Bernard e Becker⁵, 1988).

A nefrotoxicidade pode ser definida de modo geral como: alterações induzidas direta ou indiretamente por agentes químicos (ou seus metabólitos) que são inalados, ingeridos, injetados ou absorvidos por qualquer outra via. Os rins são afetados pelos agentes químicos devido a sua alta atividade metabólica e funções especializadas, especialmente excreção e concentração. Além disso, através de vários processos biológicos, as substâncias podem se concentrar em diferentes células do rim, o qual é metabolicamente muito ativo e contém uma variedade de sistemas bioquímicos que podem gerar intermediários químicos¹⁵ altamente reativos (Dieperink¹⁵, 1989).

Pelo exposto no item 1.2 verifica-se que a literatura pertinente ao assunto é ampla e decisiva em associar exposição ao chumbo com a ocorrência de nefrite crônica e/ou aumento da mortalidade devido a nefropatias; extensa e dúbia em associar chumbo no sangue e hipertensão; ainda pequena e inconclusiva em estabelecer níveis de exposição ao chumbo e marcadores biológicos precoces da nefropatia plúmbica, o que leva a um série de dificuldades para a prática da vigilância da saúde de trabalhadores expostos.

1.3-Diagnóstico precoce de nefropatias

Os testes usados rotineiramente na medicina clínica para avaliar a integridade funcional dos rins (determinação da creatinina e uréia séricas e clearance da creatinina) não são suficientemente sensíveis para se detectar precocemente as lesões renais provocadas por agentes químicos. O aumento das concentrações séricas de uréia e creatinina geralmente só ocorrem quando o clearance de creatinina foi reduzido em cerca de 50%. Mesmo a determinação da taxa de filtração glomerular, baseando-se no clearance da creatinina endógena ou qualquer outro método, é de sensibilidade limitada para se detectar redução moderada da função renal, levando-se em conta a enorme reserva funcional do rim (Lauwerys e Bernard³³, 1987).

Em 1973, o "WHO EXPERT COMMITTEE ON ENVIRONMENTAL⁷¹ AND HEALTH MONITORING IN OCCUPATIONAL HEALTH", definiu detecção precoce dos danos à saúde como: "alterações dos mecanismos homeostáticos e compensatórios, bioquímicos, morfológicos e funcionais que ainda são reversíveis". Nesse sentido, há necessidade de se estabelecerem testes diagnósticos mais sensíveis para se avaliarem as lesões renais em decorrência da exposição ao chumbo num estágio ainda reversível (Bernard e Becker⁵, 1988).

Com esses objetivos, alguns testes são utilizados apesar da controvérsia que ainda persiste quanto ao seu significado clínico (Gartside⁴⁶, 1988). Alguns testes destinam-se principalmente à avaliação da integridade glomerular e outros são utilizados principalmente para alterações a nível tubular. Os

testes disponíveis para a detecção dos efeitos renais precoces a nível glomerular são: proteinúria de alto peso molecular, detecção de proteínas de origem plasmática, alteração no perfil das proteínas filtradas, perda da seletividade do filtrado glomerular, determinação de anticorpos contra proteínas da membrana glomerular no sangue e urina, alterações hemodinâmicas, entre outros. A nível tubular: proteinúria de baixo peso molecular, enzimúria, antígenos contra constituintes tubulares, excreção de caliceína e prostaglandinas (WHO⁷¹, 1973; Lauwerys³² e Bernard³², 1987).

Dentre esses, o ensaio de enzimas urinárias tem um importante papel no diagnóstico da doença renal e na avaliação da nefrotoxicidade de medicamentos e da exposição a substâncias nefrotóxicas a nível ambiental e industrial (Price⁵¹, 1982). A determinação da atividade de enzimas na urina é um indicador específico de comprometimento das células do túbulo renal em decorrência de efeitos tóxicos provocados por substâncias químicas como o chumbo (Gotelli e col.²¹, 1985).

Muitas enzimas mostraram ser indicadores sensíveis de lesão renal, especificamente na detecção de danos às células do túbulo proximal. N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG; EC. 3.2.1.30), gama-glutamil-transpeptidase (GGT; EC. 2.3.2.2) e alanina aminopeptidase (AAP, EC 3.4.11.2) são enzimas cuja atividade na urina eleva-se em um estágio precoce da lesão renal, antes que as alterações funcionais dos rins sejam detectadas (Mueller³⁹, 1989).

Nesse sentido, a avaliação do envolvimento renal no desenvolvimento da hipertensão nos dá um dos melhores exemplos

da aplicação clínica da enzimúria (Fillastre e col.¹⁸, 1983; Duback e col.¹⁷, 1989). Poucos estudos têm sido realizados em trabalhadores expostos cronicamente à substâncias nefrotóxicas e as alterações observadas na atividade das enzimas urinárias tem sido realizadas em modelos experimentais após a administração de altas doses das nefrotoxinas (intoxicação aguda). Portanto, estudos epidemiológicos e experimentais são urgentemente necessários para se estabelecer o valor prognóstico das alterações renais detectadas em trabalhadores ocupacionalmente expostos a substâncias nefrotóxicas, como é o caso do chumbo.

2-OBJETIVOS

Pelo exposto no ítem 1 verifica-se a importância de exames simples e adequados para a detecção precoce de alterações renais na exposição ao chumbo. O presente trabalho contribui para a discussão do tema com os seguintes objetivos:

- 1-Determinar a concentração de chumbo no sangue e do ácido delta aminolevulínico, proteínas totais e albumina bem como a atividade das enzimas N-acetil- β -D-glucosamidase, gama-glutamyl-trans-peptidase e alanina aminopeptidase na urina de indivíduos expostos ao chumbo e de não expostos para a detecção de possíveis lesões renais num estágio pré-clínico, de caráter reversível.
- 2-Medida da pressão arterial em indivíduos expostos ocupacionalmente ao chumbo e não expostos para testar a possibilidade de maior prevalência de hipertensão entre os expostos.
- 3-Determinar as possíveis relações entre chumbo no sangue, tempo de exposição ao metal, excreção de enzimas urinárias e pressão arterial em indivíduos ocupacionalmente expostos.

3.MATERIAL E MÉTODOS

3.1-Metodologia. Estudo transversal das populações em estudo.

Neste trabalho utilizamos o estudo epidemiológico transversal. Neste tipo de estudo "não são levados em conta os acontecimentos passados e nem os futuros, mas somente a suposta causa e repectivo efeito em um dado momento ou lapso de tempo. Procura-se, assim, comparar as proporções dos expostos entre os indivíduos atingidos e não atingidos, resultantes de um levantamento ou inquêrito executado para esse fim, ou de registros de dados disponíveis fidedígnos" (Foratini¹⁹, 1986).

3.2-A população:

A população de estudo foi constituída de 226 indivíduos, sendo 166 expostos ocupacionalmente ao chumbo em fábricas ou recuperadoras de baterias (grupo exposto) e 60 trabalhadores não expostos ao chumbo e nem a outras substâncias químicas nefrotóxicas (grupo controle).

Somente os indivíduos que preencheram os seguintes critérios foram selecionados para o estudo:

- a)-nenhum histórico de doença renal, (creatinina no soro inferior a 1,5 mg/dL) ou diabetes melito.
- b)-nenhuma outra atividade com possibilidade de exposição ocupacional a outras substâncias químicas (exposição mista).
- c)-não ter feito uso de qualquer medicamento nos 30 dias anteriores ao dia da coleta do material.
- d)-para o grupo exposto, só foram selecionados os indivíduos que declararam exposição contínua ao chumbo.

Dos indivíduos selecionados para o estudo foram anotados os seguintes dados: idade, raça, tempo de exposição, peso, altura, renda familiar e hábito de fumar. A idade do grupo exposto variou de 18 a 60 anos, com mediana de 33 e a do grupo controle de 18 a 58 com mediana de 33,5 anos. Quanto a raça, no grupo controle temos 6,6% de negros, 11,7% de pardos e 81,7% de brancos. No grupo controle, as proporções foram de 7,2%, 9,0% e 83,8% respectivamente. A renda familiar nos dois grupos oscilou entre 2 a 5 salários mínimos.

3.3-Aferição da pressão arterial essencial sistêmica:

Foi realizada no dia da coleta das amostras de sangue e urina, com o indivíduo deitado em maca, em posição supina, 3 vezes, com um intervalo de cinco minutos. O esfigmomanômetro utilizado foi o de leitura digital. As pressões sistólica e diastólica foram anotadas.

3.4-Amostras:

3.4.1-Sangue: Cerca de 7,0 mL de sangue foram colhidos de manhã, antes da jornada de trabalho, com seringas plásticas descartáveis, utilizando-se de heparina como anticoagulante. Testes anteriores de nosso laboratório mostraram a inexistência de contaminação com esse procedimento. As amostras foram conservadas em geladeira entre 0 e 4°C por no máximo 3 dias.

3.4.2-Urina: As amostras de urina foram coletadas no local de trabalho, quando possível no momento e no máximo no mesmo

dia da coleta do sangue em frascos de polietileno lavados com ácido nítrico diluído e abundantemente enxaguados com água destilada e deionizada. Não se utilizou nenhum conservante para as urinas, que foram imediatamente congeladas e analisadas num período máximo de 5 dias.

3.5-Análises Laboratoriais:

3.5.1-Chumbo no sangue (Pb-S) de acordo com o método⁴⁰ recomendado pelo NIOSH (1984).

3.5.2-Ácido delta-aminolevulínico na urina (ALA-U) de acordo com o método proposto por Tomokuni e Ogata⁶⁴ (1972).

3.5.3-Creatinina na urina e soro, pelo método proposto por Moura e col.³⁸ (1982).

3.5.4-Atividade da enzima N-acetil- β -D-glucosaminidase na urina (NAG-U), pelo método proposto por Meyer e col.³⁷ (1984).

3.5.5-Atividade da enzima alanina-aminopeptidase na urina (AAP-U), pelo método proposto por Jung e Scholz²⁹ (1980).

3.5.6-Atividade da enzima gama-glutamyl-transpeptidase na urina (γ GT-U), com a utilização dos reagentes da "DOLES REAGENTES"⁵⁶ pelo método proposto por Rosalki (1975).

3.5.7-Albumina na urina (ALB-U), com a utilização aos reagentes da " LABTEST Sistemas para Diagnóstico " pelo método proposto por Rodkey⁵⁵ (1964).

3.5.8-Proteína total na urina (PT-U), pelo método de Hartree²⁷ (1972).

3.6-Tratamento estatístico dos dados

Os dados obtidos foram submetidos a tratamento estatístico, utilizando os testes não paramétricos pelo processo Statgraphics (Statistical Graphics Corporation, Copyright 1985, STSC, Inc.). Selecionaram-se os testes não paramétricos em função dos resultados obtidos, pois em alguns casos não foi aceita a hipótese de normalidade dos dados.

Para descrever os dados utilizaram-se o 3º percentil, a mediana e o 97º percentil. A comparação entre os dois grupos foi feita através do teste Mann-Whitney com $p < 0,05$ como nível de significância. Nos estudos de correlação utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman.

4.RESULTADOS

As características dos grupos em estudo são mostradas na Tabela 1. Pode-se observar a homogeneidade das duas populações em estudo (grupo controle e grupo exposto) quanto à idade e massa corporal, fatores estes que poderiam influir na análise comparativa dos dois grupos. A Tabela 1 também mostra os dados relativos à pressão arterial. Não se observaram diferenças quanto a pressão sistólica e a média entre os dois grupos, mas há uma diferença significativa de $p < 0,05$ pelo Teste de Mann-Whitney, quanto à pressão diastólica.

A Tabela 2 mostra os resultados laboratoriais obtidos com as populações em estudo. Pode-se observar diferenças significativas de $p < 0,001$ para o chumbo no sangue, ALA-U e NAG-U. Para os demais parâmetros AAP-U, YGT-U, ALB-U, PTU e Creat-S não se constataram diferenças significativas.

A Tabela 3 descreve mais detalhadamente os dados das variáveis onde se encontram diferenças entre o grupo controle e o exposto e a pressão arterial sistólica e diastólica. Para a variável chumbo no sangue, 60,8% das amostras do grupo exposto apresentaram valores de até 40 $\mu\text{g/dL}$, tidos como normais, 27,2% entre 41 e 60 $\mu\text{g/dL}$ perfazendo um total de 88,0% de amostras com valores até o aceitável de chumbo no sangue demonstrando tratar-se de uma exposição moderada ao metal. Apenas 12,0% das amostras demonstraram exposição excessiva, isto é, concentração de chumbo no sangue superior a 60 $\mu\text{g/dL}$. Quanto ao grupo controle, 100% das amostras estavam dentro da faixa de normalidade (93,3% delas abaixo de 20 $\mu\text{g/dL}$).

Tabela 1- Características gerais e pressão arterial das populações em estudo.

	exposto (n=166)			controle (n=60)			nível de significância
	P3	Md	P97	P3	Md	P97	
idade (anos)	20,0	33,5	57,0	18,0	33,5	58,0	NS
IMC (Kg/m ²)	18,2	23,2	31,5	18,0	23,0	29,1	NS
PS (mm.Hg)	101,0	125,0	169,0	100,0	123,5	150,0	NS
PD (mm.Hg)	63,0	83,0	115,0	72,0	78,0	96,0	p < 0,05
PM (mm.Hg)	77,0	95,0	132,0	85,0	93,5	109,0	NS

Os dados apresentados são a mediana (Md), o 3º (P3) e o 97º (P97) percentil. O nível de significância foi calculado pelo Teste de Mann-Whitney.

IMC=índice de massa corporal obtido pela relação entre peso (Kg) e altura ao quadrado (h²). $IMC = \text{peso(kg)} / h^2(m)$.

PS= pressão sistólica (mm.Hg)

PD= pressão diastólica (mm.Hg)

PM= pressão média obtida pela relação = $\frac{(2 \cdot PD + PS)}{3}$

NS= não significativo para p < 0,05

Tabela 2- Indicadores biológicos da exposição ao chumbo e indicadores de função renal dos grupos exposto e controle.

	exposto (n=166)			controle (n=60)			nível de significância
	P3	Md	P97	P3	Md	P97	
Pb-S (µg/dL)	15,90	36,83	88,28	5,20	11,57	20,53	p < 0,001
ALA-U (mg/g creat)	0,86	2,39	25,84	0,42	1,62	3,72	p < 0,001
Creat-S (mg/dL)	24,72	81,05	112,17	32,57	83,44	105,39	NS
NAG-U (U/g creat)	8,80	31,74	89,40	8,54	25,28	52,14	p < 0,001
γGT-U (U/g creat)	0,42	0,52	3,22	0,40	0,55	3,25	NS
AAP-U (U/g creat)	0,69	2,12	7,75	0,65	2,06	7,23	NS
ALB-U (µg/g creat)	2,00	6,52	19,35	2,45	6,96	17,45	NS
PT-U (mg/g creat)	42,79	74,34	125,28	39,65	76,81	113,25	NS

Os dados apresentados são a mediana (Md), o 3º (P3) e o 97º (P97) percentil.
O nível de significância foi calculado pelo Teste de Mann-Whitney.

Pb-S = chumbo no sangue

ALA-U = ácido delta aminolevulínico na urina

Creat-S=creatinina no soro

NAG-U= atividade da enzima N-acetil-β-D-Glucosaminidase na urina

γGT-U= atividade da enzima gama glutamil-transpeptidase na urina

AAP-U= atividade da enzima alanina aminopeptidase na urina

ALB-U= albumina na urina

PT-U = proteínas totais na urina

NS = não significativo para p < 0,05

Quanto ao indicador biológico de efeito da exposição ao chumbo, ALA-U, 82,5% das amostras apresentaram valores normais (abaixo de 4,5 mg de ALA/g de creatinina) e 14,5% entre 4,5 e 10 mg e 3,0% com valores de ALA-U acima do aceitável (> 10 mg/g creatinina). Da mesma forma que para o Pb-S, o grupo controle não apresentou nenhum caso com valor de ALA-U acima do aceitável.

Entre as enzimas urinárias, somente a NAG-U apresentou diferença entre o grupo controle e o exposto. Para o grupo exposto 80,8% das amostras apresentaram valores de atividade NAG-U de até 50 U/g creatinina. O grupo controle mostrou 95% das amostras dentro dessa faixa. Pela Tabela 3 podemos constatar a prevalência de hipertensão arterial (pressão diastólica ≥ 95 mm.Hg e/ou pressão sistólica ≥ 160 mm.Hg) entre as duas populações em estudo. No grupo controle a proporção de hipertensos foi de 20,0% contra 32,5% do grupo exposto. Essa diferença é atribuída à maior prevalência de hipertensão diastólica entre os indivíduos expostos.

O cálculo do coeficiente de correlação de Spearmen (Tabela 4) mostrou-se estatisticamente significativo entre as variáveis: tempo de exposição com o Pb-S, ALA-U, NAG-U, PS, PD, PM e idade; chumbo no sangue com o tempo de exposição, NAG-U, ALA-U, idade, PD, PS e PM; NAG-U e o tempo de exposição, Pb-S e ALA-U; pressão sistólica e o tempo de exposição, Pb-S; pressão diastólica com tempo de exposição, PS, ALA-U, idade e massa corporal. Para as demais variáveis estudadas (AAP-U, γ GT-U, PT-U e ALB-U) e não relacionadas na Tabela 4 as correlações não foram estatisticamente significativas.

Tabela 3- Distribuição por faixa, em números absolutos e porcentagem dos indicadores biológicos da exposição ao chumbo, enzimúria e pressão arterial dos grupos expostos e controle.

	faixa			exposto		controle	
				n	%	n	%
Pb-S (µg/dL)	-	----	20,0	14	8,4	56	93,3
	21,0	----	40,0	87	52,4	4	6,7
	41,0	----	60,0	45	27,2	-	-
	61,0	----	80,0	13	7,8	-	-
	81,0	----	+	7	4,2	-	-
ALA-U (mg/g creat)	-	----	4,5	137	82,5	59	98,3
	4,6	----	10,0	24	14,5	1	1,7
	11,0	----	+	5	3,0	-	-
NAG-U (U/g creat)	-	----	25,0	66	39,8	27	45,0
	26,0	----	50,0	68	41,0	30	50,0
	51,0	----	75,0	19	11,4	3	5,0
	76,0	----	+	13	7,8	-	-
PD (mm.Hg)	-	----	84	95	57,2	46	76,7
	85	----	94	40	24,1	10	16,7
	95	----	105	20	12,1	4	6,6
	105	----	+	11	6,6	-	-
PS (mm.Hg)	-	----	149	79	47,6	26	43,3
	150	----	159	64	38,6	26	43,3
	160	----	170	16	9,6	5	8,3
	171	----	+	7	4,2	3	5,1

Pb-S =chumbo no sangue

ALA-U=ácido delta aminolevulínico na urina

NAG-U=atividade da enzima N-acetil-β-D-glucosaminidase na urina

PD =pressão diastólica

PS =pressão sistólica

Tabela 4- Coeficiente de correlação de Spearmen para os indicadores biológicos de exposição ao chumbo, indicadores de função renal e pressão arterial para o grupo exposto.

	tempo	Pb-S	ALA-U	NAG-U	PS	PD	PM	idade	IMC
tempo (anos)	*	++	++	++	+	++	++	+	--
Pb-S (µg/dL)	++	*	++	++	+	+	+	+	--
ALA-U (mg/g creat)	++	++	*	++	--	+	--	--	--
NAG-U (U/mg creat)	++	++	++	*	--	--	--	--	--
PS (mm.Hg)	+	+	--	--	*	*	*	++	++
PD (mm.Hg)	++	+	+	--	*	*	+	++	++
PM (mm.Hg)	++	+	--	--	*	*	*	++	++
idade (anos)	+	+	--	--	++	++	++	*	--
IMC (kg/m ²)	--	--	--	--	++	++	++	--	*

Pb-S= chumbo no sangue

ALA-U=ácido delta aminolevulínico na urina

NAG-U=atividade da enzima N-acetil-β-D-glucosaminidase na urina

PS=pressão sistólica

PD=pressão diastólica

PM=pressão média

IMC=índice de massa corporal

+ = significativo para $p < 0,05$

++ = significativo para $p < 0,001$

-- = não significativo

Para explorar e clarificar as numerosas relações conjuntas existentes entre as variáveis em estudo e a pressão arterial, utilizou-se o modelo de regressão linear múltipla. Para obter a equação que melhor se ajusta aos dados usou-se o processo "stepwise" e obteve-se os seguintes resultados:

$$\log PS = 4,6022 - 0,0031I + (0,0001I)^2 + 0,0031P + 0,005TE \quad e$$

$$\log PD = 4,0734 + 0,00022I + (7,7384 \times 10^{-6} I)^2 + 0,0091IMC + 0,0058TE$$

sendo: PS = Pressão Arterial Sistólica
 PD = Pressão Aretrial Diastólica
 I = Idade
 P = Peso
 IMC= Massa corporal
 TE = Tempo de Exposição

Os coeficientes de correlação ao quadrado (r^2), obtidos por esses modelos foram 0,229 e 0,248 respectivamente. As variáveis idade, massa corporal e peso foram selecionados para o modelo, assim como em NHANES-I e NHANES-II^{49,26}. O termo da idade ao quadrado foi selecionado por existir uma relação curvilínea entre pressão arterial e idade. O termo da idade foi forçado no modelo para remover possíveis efeitos da variável na pressão arterial. Neste caso, o tempo de exposição aparece como variável preditora.

Se retirarmos a variável tempo de exposição, a variável chumbo no sangue é a variável selecionada pelo processo na equação da pressão sistólica e as variáveis Pb-S, ALA-U e NAG-U serão as variáveis selecionadas pelo processo na equação da pressão diastólica, resultando:

2

$$\log PS = 4,5075 + 0,0006I + 0,00003I^2 + 0,0033P + 0,0011 Pb-S \quad e$$

2

$$\log PD = 3,969 + 0,0051I - 0,00002I^2 + 0,0011 Pb-S - 0,0033 ALA-U \\ + 0,0226 NAG-U + 0,010 IMC$$

2

Os r^2 obtidos por esses modelos foram 0,1908 e 0,2010.

5-DISCUSSÃO

O grupo exposto utilizado neste estudo apresenta uma exposição moderada ao chumbo, (mediana de Pb-S 36,83 $\mu\text{g/dL}$, Tabela 2) em se tratando de exposição ocupacional. A grande maioria dos indivíduos expostos (88,0%) apresentou teores de chumbo no sangue de até 60 $\mu\text{g/dL}$ tidos como aceitáveis (Tabela 3).

Os níveis de exposição encontrados para o grupo controle em comparação com os níveis de exposição de indivíduos não ocupacionalmente expostos ao chumbo em alguns países podem ser observados na Tabela abaixo.

Tabela 5-Valores de chumbo no sangue em diversos países

País	Pb-S ($\mu\text{g/dL}$)	referência
Bélgica	15,2	Staissen e col. ⁶³ 1990
Estados Unidos	14,0	Annest ² , 1983
Japão	6,0	Staessen e col. ⁶³ , 1990
México	22,0	Staessen e col. ⁶³ , 1990
Brasil	16,0	Nogueira e col. ⁴¹ , 1980
Brasil (grupo controle)	11,5	nossos dados

* - mediana

A população do grupo controle portanto apresentou níveis de exposição relativamente baixos, inferiores aos da Bélgica, Estados Unidos, México e superiores aos do Japão. O 3º e o 97º percentil foram 5,20 e 20,53 $\mu\text{g/dL}$, respectivamente

(Tabela 2). O maior valor encontrado nesse grupo foi de 22,54 µg/dL.

Os dois grupos apresentam entre si uma grande homogeneidade dos fatores intervenientes nas variáveis estudadas tais como idade, peso, massa corporal, renda, fatores estes que poderiam deixar em dúvida as conclusões tiradas desse trabalho.

Em cerca de 60% dos indivíduos expostos, o teor de chumbo no sangue já tinha sido acompanhado no mesmo laboratório por período de até 2 anos, demonstrando que não houve variações bruscas na exposição. Contrariamente ao estudo de Verschoor e col.⁶⁶ houve uma tendência de aumento na concentração de chumbo no sangue com o tempo de exposição e idade. Esse dado vem confirmar os resultados de O'Flaherty e col.⁴² (1982) que demonstraram que a meia-vida biológica do chumbo aumenta com o tempo de exposição sendo de 20 a 130 dias em trabalhadores com 10 semanas de exposição e de Richer e col.⁵² (1985) que estimaram em 150 a 275 dias para 4 anos de exposição e 160 a 1300 dias após 4 anos.

Em outro estudo, Hryhorczuk e col.²⁸ (1987), verificaram que a meia-vida de eliminação do chumbo em indivíduos tratados com EDTA era afetada pelo estado funcional dos rins, sendo de 619 dias em indivíduos com função renal normal e 1907 dias naqueles com função renal comprometida. No presente trabalho pode ser verificada também uma relação entre tempo de exposição e ALA-U (Tabela 4).

A análise dos parâmetros indicadores de função renal glomerular (PT-U e ALB-U) mostraram que não houve diferença entre o grupo exposto e o controle (Tabela 2). Esses

parâmetros são indicadores relativamente tardios de disfunção renal glomerular e os resultados mostraram que não são afetados pelo chumbo a esses níveis de exposição.

Como a proteinúria e albuminúria são achados³² clássicos da exposição aguda ao chumbo (Lauwerys e Bernard³², 1987) estimamos que somente a níveis de exposição elevados elas possam ocorrer. Neste estudo, identificaram-se 7 indivíduos (4,2%) com níveis de chumbo no sangue superiores a 80 µg/dL (Tabela 3), mas todos com proteinúria e albuminúria comparável ao grupo controle. A proteinúria e a albuminúria precedem os sinais clínicos da disfunção renal. Estes resultados são⁸⁸ comparáveis aos de outros autores (Buchet e col.⁶⁶; Verschoor e col.⁶⁶, 1987).

Na avaliação da função renal tubular utilizamos como marcadores a presença de enzimas na urina (enzimúria), com a determinação da atividade NAG-U, AAP-U e γ GT-U, tidas como de alta sensibilidade para a detecção precoce da nefrotoxicidade de substâncias químicas. Das enzimas estudadas somente NAG-U mostrou-se com atividade elevada na urina dos indivíduos expostos (tabela 2). Pode-se concluir dessa constatação que as células do tubulo renal estão sendo afetadas pois trata-se de uma enzima dos lisossomas, com alto peso molecular (130.000 a 140.000 daltons) e portanto não é normalmente filtrada pelos glomérulos em grandes quantidades.

A atividade NAG-U se correlacionou com o teor de chumbo no sangue e com o tempo de exposição. Trata-se de uma constatação importante, pois até o momento se considera que o aumento da NAG-U é resultante somente da exposição aguda. Meyer

37
e col. (1984) em seu estudo encontraram um aumento na NAG-U em trabalhadores expostos ao chumbo, mas sem correlação com os níveis de chumbo no sangue. Verschoor e col.⁶⁶ (1987) também encontraram um aumento na atividade NAG-U, com correlação com o chumbo no sangue, mas não com o tempo de exposição. Esta diferença pode ser atribuída ao fato do tempo médio de exposição ser maior na população do presente estudo, bem como aos valores medianos de chumbo no sangue serem mais elevados o que acentuaria estas diferenças.

Pelo fato de não ter sido possível dividir o grupo exposto em subgrupos menores, não foi possível estabelecer o ponto crítico de exposição ao chumbo com o tempo de exposição que resultaria em um aumento na excreção da NAG-U. Como todos os indivíduos do grupo exposto apresentavam creatinina sérica normal não se pode associar diretamente as alterações na excreção da NAG-U com casos clínicos de nefropatias, mas este dado é muito relevante quando se observam os estudos epidemiológicos que correlacionam exposição ao chumbo e ocorrência de doença renal, sugerindo tratar-se de um sinal precoce dessa patologia⁵⁹ (Selevan, 1989).

Podemos concluir desses achados e em função dos níveis de chumbo no sangue do grupo exposto, que os valores tidos atualmente como indicadores seguros de exposição devam ser tratados com precaução no tocante à possibilidade da ocorrência de lesões renais e que a exposição contínua a níveis relativamente baixos de chumbo pode provocar uma doença renal progressiva como demonstrado pela elevação da NAG-U e que o fator tempo de exposição deve ser melhor considerado.

A correlação Pb-S e ALA-U encontrada (Tabela 4) está dentro do esperado. Uma correlação positiva também foi encontrada entre ALA-U e tempo de exposição bem como com a atividade NAG-U. Em outros estudos foram obtidos resultados controversos quanto à correlação NAG-U e zinco protoporfirina eritrocitária (Meyer e col.³⁷, 1984; Verschoor e col.⁶⁶, 1987).

Não obtivemos nenhuma diferença entre o grupo controle e o exposto para a atividade AAP-U e YGT-U. Outros estudos demonstraram uma elevação da atividade AAP-U e NAG-U em relação ao cádmio (Kawada e col.³⁰, 1989; Gotelli et al.²¹, 1985), e da YGT-U em relação ao mercúrio (Piikivi e Rvokonen⁴⁶, 1989). Estas enzimas também não se mostraram úteis na avaliação da função tubular na exposição ocupacional ao chumbo pelo estudo de Wedeen e col.⁶⁸ (Wedeen e col.⁶⁸, 1975).

A hipertensão tem sido associada com a exposição ao chumbo e pode ser atribuída em parte às lesões renais. Neste sentido, foram avaliadas as possíveis consequências da exposição crônica ao chumbo sobre a pressão arterial e qual seria a contribuição dos parâmetros de disfunção renal estudados no desencadeamento desse processo. Estudos epidemiológicos têm sugerido um pequeno mas estatisticamente significativo efeito dos níveis de chumbo no sangue sobre pressão arterial sistólica e uma associação mais fraca com a pressão diastólica, embora não haja unanimidade nos estudos realizados sobre o assunto (Gartside²⁰, 1988; Pocock et al.⁵⁰, 1988; Victory e col.⁶⁷, 1988).

Os resultados do presente estudo mostram que indivíduos expostos ao chumbo possuem pressão arterial diastólica

superior a do grupo controle apesar da pequena magnitude expressa em mmHg contrariamente ao estudo de de Kort¹³ (1987), que demonstrou diferenças também em relação à pressão sistólica (Tabela 1). A prevalência de hipertensão (PAD $\geq$ 95 mm·Hg e PAS $\geq$ 160 mm·Hg) entre os indivíduos expostos foi de 32,5% contra os 20,0% dos não expostos (Tabela 3).

No entanto, quando analisamos as variáveis, chumbo no sangue, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, obtivemos correlações positivas ($p < 0,01$ em relação à pressão diastólica e $p < 0,05$ em relação à pressão sistólica) só que insuficiente para determinar uma maior prevalência de hipertensão sistólica no grupo exposto (Tabela 3).

Nas análises de regressão, com a utilização do processo stepwise para a pressão sistólica e diastólica e considerando os fatores idade, massa corporal e peso, a variável em estudo que aparece com maior significância é o tempo de exposição, com o chumbo no sangue aparecendo em segundo lugar. Acreditamos que este fato ocorra porque o nível de chumbo no sangue reflete somente um estado transitório, não podendo ser extrapolado para exposições anteriores ao do período do estudo, a não ser que técnicas de mobilização do chumbo armazenado sejam utilizados.

Por outro lado, o tempo de exposição pode indicar de maneira indireta os efeitos biológicos produzidos pelo chumbo, que perduram por um tempo maior, principalmente quando a exposição é contínua. Esse fato pode ser ilustrado pela ausência de correlação entre pressão sistólica e o ALA-U (Tabela 4). O ALA-U, como se trata de um indicador biológico de exposição ao

chumbo relativamente tardio e de baixa sensibilidade, só estará alterado quando o indivíduo apresentar níveis de chumbo no sangue elevados.

Podemos estimar desses resultados, que os mecanismos biológicos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão arterial sistólica e diastólica são independentes ou pelo menos de susceptibilidades diferentes ao chumbo e que só ocorrem após um período de exposição relativamente longo, o qual não pode ser estipulado nesse trabalho.

Quanto ao envolvimento renal na patogênese do desenvolvimento da hipertensão provocada pelo chumbo, nossos resultados demonstraram que não houve correlação entre enzimas urinárias com a pressão arterial sistólica e diastólica. Podemos a partir desses resultados sugerir que os mecanismos responsáveis pela hipertensão observada entre os indivíduos expostos ao chumbo a estes níveis são distintos dos efeitos do metal sobre os rins, podendo até mesmo antecede-los. Além disso, como alguns autores tem sugerido, a hipertensão pode ser um fator de risco no desenvolvimento de doenças renais, constituindo-se num fator agravante na patogênese da nefrotoxicidade ao chumbo (Whelton e col.⁷⁰, 1989; Smith e cols.⁶², 1991).

O tempo de exposição, como já foi assinalado, se correlaciona também com os níveis de chumbo no sangue, ALA-U e NAG-U. Esse fato demonstra que no estabelecimento dos níveis de exposição ao chumbo tidos como seguros o fator tempo de exposição deva ser considerado e não somente a concentração do chumbo no sangue em determinado momento. Neste sentido, urge que se tente estabelecer técnicas seguras e não invasivas para se avaliar o

quanto o indivíduo já acumulou de chumbo nos seus tecidos de modo a se estabelecer um valor máximo de dose interna mais segura.

CONCLUSÕES

Tendo em vista os resultados obtidos por esse trabalho pode-se concluir que:

1-Os resultados mostram que os indicadores biológicos de exposição ao chumbo estudados (Pb-S e ALA-U) foram dependentes do tempo de exposição ao metal, embora não tenha sido possível determinar a partir de quantos anos de exposição essa dependência se torna efetiva.

2-Das enzimas estudadas, somente a NAG-U encontra-se alterada em urina de indivíduos expostos ao chumbo, demonstrando uma ação nefrotóxica do chumbo a nível de túbulos renais.

3-A prevalência de hipertensão diastólica em indivíduos com função renal normal expostos ao chumbo é maior do que nos indivíduos não expostos.

4-A variável tempo de exposição se correlacionou com o Pb-S, ALA-U, NAG-U e pressão arterial sistólica e diastólica. A variável Pb-S por sua vez apresentou correlação com NAG-U e pressão arterial diastólica. No caso da hipertensão, a variável tempo de exposição foi mais importante do que os níveis de chumbo no sangue.

5-Não se pode atribuir a ocorrência de uma maior prevalência de hipertensão aos indicadores de função renal estudados, pois o único indicador afetado pelo chumbo, NAG-U, não se correlaciona com a pressão arterial.

7-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01-ANNEST, J.L.; PIRKLE, J.L. & MAKVE, D. Chronological trend in blood lead levels between 1976-1980. N. Engl. J. Med., 308:1373-7, 1980.
- 02-ANNEST, J.L. Trends in the blood leads levels of the U.S. population: The Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) 1976-1980.in: Rutter, M. & Jones, R., ed. Lead Versus Health. New York, CRC Press, 1983. p. 33-58.
- 03-ARAKI, S. & HONMA, T. Relationship between lead absorption and peripheral nerve conductions velocities in lead workers. Br. J. Ind. Med., 39:157-60, 1979.
- 04-BENNET, W.N. Lead Nephropathy.Kidney Intern.,28:212-20, 1985.
- 05-BERNARD, B.P. & BECKER, C. Environmental lead exposure and the kidney. Clin. Toxicol., 2:1-34, 1988.
- 06-BOECKY, R.L. Lead poisoning in children. Anal. Chem., 58(2):275A-187A, 1986.
- 07-BRAGA, W.R.C. Controle e Prevenção do Saturnismo. Rev. Bras. Saúde Ocup., 36(9):11-5, 1981.
- 08-BUCHET, J.P.; ROELS, H.; BERNARD, A. & LAUWERYS, S.R. Assesment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor. J. Occup. Med., 22:741-50, 1980.
- 09-COMMITTEE OF LEAD IN THE HUMAN ENVIRONMENTAL. Lead in the human environment. National Academic of Sciences, 1980.
- 10-CONSENSUS STATEMENT ON THE HEALTH SIGNIFICANCE OF NEPHROTOXICITY. Toxicol. Letters, 46:1-11, 1989.
- 11-COOPER, W.C.; WONG, O. & KNEIFETS, L. Mortality among employers of lead battery plants and lead-producing plants, 1947-80. Scan. J. Work Environ. Health, 11:331-45, 1985.
- 12-CRAMER, K.; GOYER, R.A.; JAGENBURG, R. & WILSON M.H. Renal ultrastruture, renal function and parameters of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure. Br. J. Ind. Med., 31:113-27, 1974.
- 13-De KORT, W.L.A.M.; VERSCHOOR, M.A.; WIBOWO, A.A.E. & HEMMEN, J.J. Occupational exposure to lead and blood pressure: a study in 105 workers. Am. J. Ind. Med.,11:145-56, 1987.
- 14-DEPARTMENT OF HEALTH EDUCATION AND WELFARE: RESEARCH NEEDS IN NEPHROLOGY AND UROLOGY. Nih Publ., 78:1480-978, 1978.

- 15-DIEPERINK, H.H. Identification of groups of risk for renal diseases (including nephrotoxicity). Toxicol. Letters 46:257-68, 1989.
- 16-DINGWALL-FORDYCE, I & LANE, R.E. A follow-up study of lead workers. Br. J. Ind. Med., 20:313-5, 1963.
- 17-DUBACH, V.C.; HIR, M.L. & GANDHI, R. Use of urinary enzymes as markers of nephrotoxicity. Toxicol. Letters, 46:193-6, 1989.
- 18-FILLASTRE, J.P.; MERY, J.P. & DRENT, P. Nephropathies glomerulaires medicamenteuses. Nephrol., 4:1-9, 1983.
- 19-FORATINI, O.P. Epidemiologia Geral. 3a ed. São Paulo, Artes Médicas, 1986.
- 20-GARTISIDE, P.S. The relationship of blood lead levels and blood pressure in NHANES II: Additional calculations. Environ. Health Perspect., 78:31-4, 1988.
- 21-GOTELLI, C.A.; ASTOLFE, E.; COX, C.; CERNICHIARI, E. & CLARKSON, T.W. Early biochemical effects of an organic mercury fungicide on infants: dose makes the poison! Science, 227:638-40, 1985.
- 22-GOYER, R.A. Lead toxicity. Curr. Top. Pathol., 55:147-76, 1971.
- 23-GOYER, R.A. Lead toxicity: a problem in environmental pathology. Am. J. Pathol., 64:167-82, 1971.
- 24-GOYER, R.A. & WILSON, M.H. Lead-induced inclusion bodies: results of EDTA treatment. Lab. Invest., 32:149-56, 1975.
- 25-GOYER, R.A. Toxic effects of metals. in: Amdur, M.O. e col., ed. Casarett and Doull's. Toxicology. The Basic Science of Poisons. 4a ed. New York, Pergamon Press, 1991. p. 623-80.
- 26-HARLAN, W.L. The relationship of blood pressure in the U.S. population. Environ. Health Perspec., 78:9-13, 1988.
- 27-HARTREE, E.F. Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. Anal. Biochem., 48:422-7, 1972.
- 28-HRYHORCZUK, D.; RABINOWITZ, M.B.; HESSL, S.M.; HOFFMAND, E. ; HOGAN, M.M.; MALLIN, K.; FINCH, H.; ORRIS, P. & BERMAN, E. Elimination kinetics of blood lead in workers with chronic lead intoxication. Am. J. Ind. Med., 8:33-42, 1985.
- 29-JUNG, K.; & SCHOLZ, D. An optimized assay of alanine aminopeptidase activity in urine. Clin. Chem., 26:1251-4, 1980.

- 30-KAWADA, T.; KOYAMA, H. & SUZUKI, S. Cadmium, NAG activity, and 2-microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. Br. J. Ind. Med., 46:52-5, 1989.
- 31-LANDRIGAN, P.J. Toxicity of lead at low dose. Br. J. Ind. Med., 46:593-6, 1989.
- 32-LAUWERYS, R. & BERNARD, A. Early detection of the nephrotoxicity effects on industrial chemicals: state of art and future prospects. Am J Ind Med, 11:275-85, 1987.
- 33-LAUWERYS, R. & BERNARD, A. Pre-clinical detection of nephrotoxicity: description of the tests and apraisal of their health significance. Toxicol Letters, 46:14-29, 1989.
- 34-LAUWERYS, R. & BERNARD, A. Epidemiological application of early markers of nephrotoxicity. Toxicol. Letters, 46:293-306, 1989.
- 35-LILIS, R.; GAURILESCU, N.; NESTORESCU, B.; DUMITRIU, C. & ROVENTA, A. Nepropathy in chronic lead poisoning. Br. J. Ind. Med., 25:168-73, 1968.
- 36-Mc MICHAEL, A.J. & JOHNSON, H.M. Long-term mortality profile of heavily exposed lead smelter workers. J. Occup. Med., 24:375-8, 1982.
- 37-MEYER, B.R.; FISCHBRIN, A.; ROSENMAN, K.; LERMON, Y.; DRAYER, D.E. & REIDEMBERG, M.M. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. Am. J. Med., 76:989-98, 1984.
- 38-MOURA, R.A.A. Técnicas de Laboratório. 2a Ed., São Paulo, Ed. Ateneu, 1982, p. 165-8.
- 39-MUELLER, P.W.; SMITH, S.J.; STEINBERG, K.K. & THUN, M.J. Chronic renal tubular effects in relation to urine cadmiun levels. Nephron., 52:45-54, 1989.
- 40-NIOSH MANUAL OF ANALYTICAL METHODS. U.S. Department of Health and Human Services, 3a ed., Cincinnati, 1984, method 8003.
- 41-NOGUEIRA, D.P.; COLACIOPPO, S.; SOUZA, J.M.P.; PEZZA, C.B.; SOUZA, M.L.A. & GOMES, J.R. Taxa de chumbo em amostras de voluntários "não expostos" habitantes da grande São Paulo. Rev. Bras. Saúde Ocup., 30(8):14-6, 1980.
- 42-O'FLAHERTY, E.J.; HAMMOND, P.B. & LERNER, S.I. Dependence of blood lead half-life on the length of previous lead exposure in humans. Fund. Appl. Toxicol., 2:49-54, 1982.
- 43-OMAE, K.; SAKURAI, H.; HIGASHI, T. & SATO, H.T. Effects of long-term exposure to lead on renal function in lead exposure workers. International Center for Medical Research. Kobe University School of Medicine. Kobe (Japão),

- 1988, p. 235-40. Resumo in Toxicol. Abs., 12(1):58, 1989.
- 44-OCCUPATIONAL EXPOSURE TO LEAD. Fed. Reg., 43(220):52952-53014, 1978.
- 45-PARKINSON, D.K.; HODGSON, M.J.; BROMET, E.J.; DEW, M.A. & CONNELL, M.M. Occupational lead exposure and blood pressure. Br. J. Ind. Med., 44:744-8, 1987.
- 46-PIIKIVI, L. & RVOKONEN, A. Renal function and long-term low mercury vapor exposure. Arch. Environ. Health, 44:146-9, 1989.
- 47-PIOMELLI, S. A micromethod for free erythrocyte porphyrins: the FEP test. J. Lab. Clin. Med., 81:932-40, 1973.
- 48-PIOMELLI, S.; CORASH, L.; CORASH, B.M.; SEAMAN, C.; MUSHAK, P.; GLAVOR, B. & PADGETT, R. Blood lead concentrations in a remote himalayan populations. Science, 210:1135-37, 1980.
- 49-PIRKLE, J.L.; SCHWARTZ, J.; LANDIS, R. & HARLAN, W.R. The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. Am. J. Epidemiol., 121:246-58, 1985.
- 50-POCOCK, S.J.; SHAPER, A.G.; ASHBY, D.; DELVES, H.T. & CLAYTON, B.E. The relationship between blood lead, blood pressure, stroke, and heart attacks in middle-aged british men. Environ. Health Perspec., 78:139-55, 1988.
- 51-PRICE, R.G. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. Toxicol., 23:99-134, 1982.
- 52-RICHER, C. Effect of a four-month strike in a lead factory on the blood lead level and on dehydratase protoporphyrin IX among lead workers. Citado em HRYHORCZUK e col.28.
- 53-RITZ, E.; DEBROE, M.; STOEPLER, M.; VAN DE VYVER, F.L.; KOSTER, J.; DIHASE, P.C. & WEDEEN, R.P. Does lead contribute to deterioration of renal function in patients with renal disease ? Nepr. Dial. Transp., 1:206-15, 1986.
- 54-ROCHA, L.A. & HORTA, G.O. Avaliação da intoxicação profissional por chumbo em indústrias de acumuladores elétricos na grande Belo Horizonte. Rev. Bras. Saúde Ocup., 15(60):6-12, 1987.
- 55-RODKEY, F.L. Albumine determinations. Clin. Chem., 10:606-11, 1964.
- 56-ROSALKI, S.B. Advances in clinical chemistry. New York, Academic Press, 1975, p. 53-107.
- 57-SALGADO, P.E.T. Controle e diagnóstico laboratorial da intoxicação pelo chumbo. São Paulo, 1976. Tese de mestrado.

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

- 58-SELEVAN, S.G.; LANDRIGAN, P.J.; STERNE, F.B. & JONES, J.H. Mortality of lead in smelter workers. Epidemiol., 122:673-83, 1985.
- 59-SELEVAN, S.G.; LANDRIGAN, P.J.; STERN, F.B. & JONES, J.H. Lead and hypertension in a mortality study of lead smelter workers. Environ. Health Perspec., 78:65-6, 1988.
- 60-SEPPALAINEN, A.M. & HERNBERG, S. Subclinical lead neuropathy. Am. J. Ind. Med., 1:413-20, 1980.
- 61-SHARP, D.S.; BENOWITZ, N.L.; OSTERLOH, J.D.; BECKER, C.E.; SMITH, A.H. & SYME, S.L. Influence of race, tobacco use and caffeine use on the relation between blood pressure and blood lead concentration. Am. J. Epidemiol., 131(5):845-54, 1990.
- 62-SMITH, S.R.; SVETKEY, L.P. & DENNIS, V.W. Racial differences in the incidence and progression of renal diseases. Kidney Int., 40:815-22, 1991.
- 63-STAESSEN, J.; YEOMAN, W.B.; FLETCHER, A.A.; MARKOWE, H.L.J.; MARMOT, M.G.; SEMMENCE, A.; SHIPLEY, M.J. & BULPITT, C.J. Blood lead concentration, renal function, and blood pressure in London civil servants. Br. J. Ind. Med., 47:442-7, 1990.
- 64-TOMOKUNI, K. & OGATA, M. Simple method for determination of urinary delta-aminolevulinic acid as an index of lead exposure. Clin. Chem., 18:1534-6, 1972.
- 65-U.S. BUREAU OF MINES. Minerals yearbook. Metals and minerals (1972-1982). Washington, 1982.
- 66-VERSCHOOR, M.; WIBOWA, A.; HERBER, R.; HEMMEN, J. & ZIELHOUIS, R. Influence of occupational low-level lead exposure on renal parameters. Am. J. Ind. Med., 12:341-51, 1987.
- 67-VICTERY, W.; TYDOLER, H.A.; VOLPE, R. & GRANT, L.D. Summary of discussion sessions: symposium on lead-blood pressure relationships. Environ. Health. Perspect., 78:139-55, 1988.
- 68-WEDEEN, R.P.; MAESAKA, J.K.; WEINER, B.; LIPAT, E.A. & LYONS, M.M. Occupational lead nephropathy. Am. J. Med., 59:630-41, 1975.
- 69-WEISS, S.T.; MUNOZ, A.; STEIN, A.; SPARDOW, D. & SPEIZER, F.E. The relationship of blood lead to blood pressure in a longitudinal study of working men. Am. J. Epidemiol., 123:800-8, 1986.
- 70-WHELTON, P.K. & KLAG, M.J. Hypertension as a risk factor for

renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. Hypertension, 13:119-27, 1989.

71-WHO. Who Expert Committee on Environmental and Health Monitoring in Occupational Health. WHO Technical Report Series, n^o 535, 1973.

8-ANEXOS

ANEXO 1-Parâmetros bioquímicos, pressão arterial e características físicas do grupo exposto.

Nº	TE	Pb-S	ALA-U	NAG-U	YGT-U	AAP-U	ALB-U	PT-U	PS	PD	PM	COR	IDADE	PESO	ALT	IMC
1	1	36,8	0,96	48,0	0,97	2,38	3,5	119,8	125	88	100	B	38	65	1,72	21,95
2	8	33,4	1,61	43,13	0,23	0,97	1,5	49,54	145	95	112	B	54	75	1,54	31,64
3	3	30,3	1,36	34,54	0,86	6,40	4,0	69,40	122	76	91	P	30	66	1,59	26,09
4	6	38,6	2,75	65,8	1,54	4,75	8,3	50,69	115	83	100	B	43	63	1,65	23,16
5	1	31,0	2,10	38,2	0,72	1,37	3,8	117,42	138	83	103	B	30	71	1,68	25,17
6	1	36,7	5,06	18,3	1,72	3,8	4,5	109,02	135	94	108	B	33	79	1,55	32,92
7	4	36,0	7,44	44,8	1,22	3,3	2,5	52,14	107	75	86	B	34	58	1,68	20,56
8	4	30,3	7,43	20,5	1,95	4,3	3,2	100,32	115	86	96	B	32	67	1,72	22,71
9	7	30,2	1,01	43,8	0,75	0,88	13,5	96,12	125	78	94	B	32	62	1,58	24,83
10	2	36,9	1,03	23,4	1,15	1,72	8,5	58,54	145	80	102	B	57	55	1,61	21,22
11	9	46,3	2,85	53,8	0,68	3,02	7,5	56,72	116	75	9	B	46	60	1,70	20,76
12	4	38,6	1,76	13,52	2,35	2,31	20,5	41,46	118	82	94	Pd	29	61	1,69	21,36
13	3	30,2	2,58	8,35	1,05	0,68	3,12	87,04	105	83	90	B	29	76	1,62	28,96
14	6	24,7	2,38	49,20	2,03	1,35	4,37	51,76	115	78	90	B	24	60	1,68	21,26
15	16	30,1	1,82	53,40	0,68	0,98	6,57	70,56	110	70	83	B	40	53	1,75	17,30
16	1	24,8	2,03	8,70	1,52	0,78	10,95	78,24	113	82	92	B	38	62	1,76	20,01
17	2	22,1	1,95	17,62	1,32	1,32	8,37	53,52	135	88	104	B	46	80	1,80	24,69
18	2	36,7	0,95	33,03	1,42	1,57	4,31	75,20	138	87	104	P	32	58	1,53	24,78
19	5	22,0	2,23	11,11	1,82	1,92	7,56	74,12	110	70	83	B	44	52	1,58	20,83
20	1	30,0	2,33	54,80	2,02	0,86	18,03	51,76	121	85	97	B	27	58	1,65	21,30
21	1	19,5	1,69	34,75	2,35	2,75	12,75	70,56	94	65	75	B	28	58	1,62	22,10
22	2	15,9	1,74	24,96	0,54	4,32	4,77	94,64	120	82	95	Pd	26	69	1,65	25,34
23	1	30,4	2,34	21,66	0,42	1,28	14,92	78,28	148	98	115	B	22	68	1,61	26,23
24	4	30,0	1,50	24,75	1,53	2,10	10,25	47,04	126	72	89	B	28	71	1,72	24,00
25	20	44,3	2,40	60,36	0,73	2,52	3,28	137,64	133	83	100	B	48	73	1,75	23,84
26	10	36,9	3,33	25,05	0,95	1,50	4,72	92,92	110	75	87	B	28	74	1,56	30,40
27	2	25,0	3,97	10,59	1,22	0,73	5,85	95,24	110	86	94	B	22	62	1,65	22,77
28	3	38,0	1,12	42,96	1,95	1,08	4,37	69,20	150	106	121	Pd	26	100	1,78	31,56
29	4	23,2	0,95	37,35	1,2	1,19	15,92	62,48	125	72	90	B	45	76	1,73	25,39
30	9	26,0	1,52	54,93	0,78	1,24	8,25	55,28	144	98	113	B	54	82	1,69	28,71
31	10	16,2	0,76	17,64	1,73	0,81	6,75	48,00	122	85	97	B	22	72	1,85	21,03
32	2	21,4	1,00	30,72	1,32	2,16	9,00	51,76	125	76	92	B	28	79	1,68	27,99
33	2	46,5	4,22	16,88	1,85	2,28	8,21	87,46	127	88	101	P	40	62	1,58	24,83
34	3	29,5	4,00	8,80	0,75	1,24	8,29	117,42	124	84	96	B	48	72	1,71	24,62
35	1	41,9	3,89	86,27	0,92	1,61	3,04	99,16	115	72	86	B	30	78	1,76	25,18
36	2	31,8	2,46	48,83	0,52	0,80	2,06	75,48	113	60	78	B	22	68	1,58	27,23
37	3	46,6	3,47	22,88	3,02	1,22	2,00	75,20	128	70	89	B	30	66	1,65	24,24
38	3	45,8	2,24	11,07	4,75	3,52	3,10	44,68	170	90	9	P	32	67	1,75	21,88
39	2	51,0	1,53	10,50	0,23	3,57	4,82	87,04	115	62	8	P	27	58	1,64	21,56
40	2	56,2	2,28	54,72	1,35	9,63	4,35	75,28	167	108	128	B	52	65	1,72	21,97
41	6	16,5	1,31	39,99	1,25	1,25	1,47	62,48	132	64	87	B	59	67	1,73	22,39
42	5	31,0	2,50	16,86	1,95	4,00	5,32	125,28	111	83	92	B	30	60	1,76	19,37
43	2	39,2	4,27	8,59	1,42	3,98	13,75	78,00	118	75	89	B	35	64	1,68	22,67
44	3	37,2	3,17	29,19	1,93	2,36	16,92	113,07	169	104	126	Pd	40	76	1,71	25,99
45	4	39,4	1,25	92,96	2,01	2,87	2,57	74,37	128	75	93	B	38	58	1,70	20,09
46	3	73,8	9,58	19,06	1,11	1,21	6,85	68,25	175	90	105	Pd	25	100	1,73	23,41

ANEXO 1-Parâmetros bioquímicos, pressão arterial e características físicas do grupo exposto.

Nº	TE	Pb-S	ALA-U	NAG-U	ΥGT-U	AAP-U	ALB-U	PT-U	PS	PD	PM	COR	IDADE	PESO	ALT	IMC
47	4	36,8	4,35	39,45	1,03	2,91	11,00	137,07	143	92	109	B	38	64	1,75	20,89
48	5	53,6	4,31	42,79	1,32	1,61	17,20	63,28	160	94	113	B	37	86	1,68	30,47
49	17	43,9	0,99	30,78	1,42	2,26	29,40	61,00	135	87	103	B	42	72	1,75	23,51
50	10	46,1	0,56	46,89	1,37	0,69	13,02	58,80	95	62	73	Pd	34	57	1,71	19,49
51	2	38,2	0,42	13,12	1,35	1,71	4,35	73,00	123	70	88	B	24	67	1,79	20,91
52	21	40,8	3,40	37,42	0,65	1,67	14,22	48,80	144	95	111	B	40	90	1,71	30,78
53	4	46,3	2,71	13,30	2,01	0,84	9,32	121,20	112	73	86	B	30	65	1,70	22,49
54	3	30,3	2,62	44,27	0,42	1,28	4,35	51,25	101	68	79	B	30	68	1,68	24,09
55	3	22,1	2,11	18,97	1,35	1,55	1,16	41,36	169	105	126	B	59	72	1,73	24,06
56	8	48,7	2,80	26,06	0,76	1,28	3,28	92,88	132	84	100	B	57	68	1,75	22,20
57	4	56,9	2,70	50,32	0,95	1,64	8,25	56,29	104	72	83	Pd	27	62	1,68	21,97
58	6	47,1	2,50	38,40	0,78	2,10	11,35	60,32	166	91	113	B	40	85	1,73	28,40
59	16	60,6	2,60	43,13	1,45	2,52	7,35	53,11	118	70	86	B	33	61	1,64	22,68
60	12	49,8	3,50	34,54	1,52	1,50	1,82	80,27	125	95	105	B	49	58	1,63	21,83
61	12	46,1	5,04	44,86	1,62	2,73	4,35	72,12	110	74	86	B	30	54	1,59	21,36
62	2	50,8	5,89	83,13	1,28	4,28	7,32	59,13	155	78	104	B	42	75	1,78	23,67
63	4	52,2	2,22	28,21	1,35	2,35	10,20	64,30	142	80	101	B	40	74	1,59	29,27
64	3	50,5	4,99	32,97	1,85	2,44	5,35	92,00	135	93	107	B	34	68	1,65	24,98
65	16	30,9	2,75	34,78	1,25	1,42	2,42	78,00	110	77	88	B	32	71	1,68	25,15
66	10	20,0	6,27	27,27	1,95	1,90	4,86	64,00	115	82	93	Pd	33	56	1,72	18,92
67	15	74,2	10,30	27,30	0,35	2,50	2,27	75,10	142	85	104	Pd	33	71	1,79	22,16
68	15	65,0	15,80	23,26	0,93	4,16	10,35	61,28	112	80	91	B	34	47	1,55	19,56
69	20	13,9	1,05	7,17	1,72	1,92	3,25	92,00	138	95	109	B	34	73	1,72	24,67
70	20	15,0	1,03	50,27	2,35	4,72	16,25	142,00	110	72	85	B	34	60	1,69	21,01
71	11	21,9	1,85	19,80	4,01	1,25	13,29	83,20	145	85	105	B	36	66	1,75	21,55
72	21	15,0	1,62	20,29	1,25	1,76	9,00	65,10	147	100	116	B	36	86	1,70	29,75
73	27	71,6	4,68	17,61	1,72	2,90	8,35	64,20	138	102	114	B	37	65	1,68	23,03
74	13	34,4	3,19	51,61	0,72	4,70	2,93	100,20	125	84	98	B	37	78	1,73	26,06
75	15	38,9	2,85	19,04	0,98	4,25	4,76	50,35	132	96	108	B	39	75	1,75	24,49
76	33	18,6	2,05	37,03	2,35	3,10	6,25	115,00	190	121	144	B	41	55	1,71	18,80
77	27	75,1	14,55	15,18	1,22	1,72	7,25	72,10	165	92	110	B	41	83	1,68	29,40
78	10	16,0	1,03	13,18	0,72	6,04	9,32	60,20	132	106	115	B	42	67	1,69	23,45
79	23	72,2	18,75	15,57	0,95	4,31	4,35	87,20	135	88	104	B	42	81	1,77	25,85
80	20	22,0	1,32	21,66	1,25	1,35	2,76	72,10	145	95	112	B	43	76	1,80	23,46
81	10	27,8	0,86	24,75	2,08	3,98	8,25	96,30	144	105	122	B	45	63	1,65	23,14
82	10	18,6	1,56	16,12	1,92	3,35	6,73	43,20	148	106	120	B	48	96	1,77	30,64
83	30	19,4	2,03	10,59	4,72	2,78	5,35	90,60	150	99	116	B	49	71	1,68	25,15
84	20	55,0	4,68	60,36	1,25	1,32	6,28	114,75	165	125	138	B	49	65	1,75	21,22
85	17	30,9	2,10	42,96	1,95	1,57	11,76	66,82	158	106	123	B	50	67	1,73	22,39
86	2	18,6	2,05	37,35	2,35	1,92	7,39	95,27	165	125	138	B	50	60	1,74	19,81
87	28	69,5	24,33	26,85	1,55	2,86	14,83	74,32	173	105	128	B	50	83	1,78	26,20
88	8	89,0	26,80	141,07	1,72	2,75	9,37	73,25	195	122	146	B	56	87	1,75	28,41
89	35	58,8	3,80	70,20	3,02	4,31	8,75	89,25	132	88	102	B	56	60	1,70	20,76
90	1	15,5	3,14	17,64	2,31	1,01	6,39	74,11	134	83	100	Pd	41	52	1,69	18,21
91	10	20,0	2,20	36,84	0,68	2,98	8,62	96,10	105	75	85	Pd	18	71	1,58	28,44
92	15	74,2	7,95	112,08	1,35	3,75	2,83	60,00	148	85	106	B	30	69	1,64	25,65
93	7	66,0	12,36	83,80	2,35	2,78	5,28	70,00	165	80	92	B	19	62	1,75	20,24

ANEXO 1-Parâmetros bioquímicos, pressão arterial e características físicas do grupo exposto

Nº	TE	Pb-S ALA-U		NAG-U	YGT-U	AAP-U	ALB-U	PT-U	PS	PS	PM	COR	IDADE	PESO	ALT	IMC
94	1	101,8	25,30	100,80	1,35	2,38	11,35	112,40	125	68	87	B	20	69	1,73	23,05
95	5	58,8	3,80	58,60	0,85	1,97	15,29	81,10	122	85	97	B	20	79	1,70	27,33
96	4	69,5	25,84	61,16	1,42	9,86	4,95	76,00	123	89	100	Pd	20	54	1,68	19,13
97	4	71,5	14,97	44,72	1,03	6,37	18,76	70,25	125	72	90	P	30	56	1,70	19,37
98	6	88,0	9,40	49,40	0,66	1,27	13,25	95,37	118	75	89	B	21	51	1,69	17,86
99	6	25,0	2,12	18,80	0,83	3,49	8,11	66,38	115	85	95	B	22	59	1,73	19,71
100	6	82,5	17,63	44,20	1,32	1,84	12,50	100,00	120	70	87	B	22	64	1,75	20,90
101	7	102,1	58,29	89,40	1,56	2,11	2,06	97,00	110	60	77	P	23	58	1,69	20,31
102	5	88,2	9,40	84,72	0,77	2,46	12,50	93,00	145	92	110	B	23	84	1,65	30,85
103	2	38,5	0,86	21,16	0,93	2,42	13,00	53,10	127	76	93	B	23	68	1,77	21,70
104	6	37,1	1,35	17,63	1,58	1,44	4,36	90,00	165	115	132	B	25	74	1,80	22,84
105	13	71,1	4,97	44,20	3,75	3,04	11,32	53,00	138	96	110	B	27	90	1,79	28,08
106	2	127,3	59,53	76,67	2,95	1,58	2,85	89,10	122	68	86	Pd	27	78	1,69	27,31
107	11	57,7	4,52	34,75	0,97	8,00	2,61	65,30	115	88	97	B	25	62	1,70	21,45
108	14	37,0	1,39	21,66	1,23	2,14	14,25	43,20	130	87	101	B	35	87	1,71	29,75
109	5	54,5	10,25	24,75	0,93	1,40	4,00	103,00	123	85	98	B	23	61	1,72	20,62
110	3	24,7	1,96	16,12	2,50	1,77	2,24	73,07	125	74	91	B	22	83	1,77	26,49
111	2	30,3	3,08	37,35	1,53	1,65	11,00	50,00	120	73	89	B	28	64	1,70	22,14
112	1	30,4	2,55	17,64	0,90	1,74	3,35	72,10	128	82	97	B	30	53	1,65	19,47
113	10	30,3	1,82	13,01	1,35	1,12	11,76	95,52	124	87	99	B	39	68	1,71	23,25
114	1	33,2	3,53	17,64	2,89	8,66	2,70	96,35	123	86	98	B	21	54	1,62	20,58
115	23	50,7	11,02	13,01	1,56	1,72	5,02	93,25	142	94	110	B	44	83	1,73	27,40
116	4	35,0	3,00	36,84	2,34	1,25	3,75	96,10	110	75	87	B	37	73	1,75	23,84
117	1	33,2	1,83	40,56	1,31	1,37	4,66	72,35	127	80	96	B	37	78	1,80	24,07
118	9	52,1	1,14	31,23	2,03	0,66	4,02	60,06	115	70	85	B	28	72	1,75	23,51
119	9	33,3	2,13	14,10	1,37	1,32	18,72	62,57	120	95	103	P	43	87	1,74	28,73
120	2	22,2	1,38	31,74	2,05	0,95	16,35	90,10	168	88	101	B	33	79	1,73	26,39
121	1	16,9	1,43	14,05	0,50	0,74	13,25	47,75	102	72	82	P	36	87	1,72	29,40
122	8	49,7	3,81	77,64	0,43	0,87	3,91	84,30	120	83	95	B	58	85	1,75	27,75
123	7	41,9	1,64	38,12	1,10	1,14	13,57	90,10	123	74	90	B	51	63	1,65	23,14
124	3	41,6	1,45	13,75	1,31	3,80	8,15	92,40	115	78	90	Pd	21	70	1,69	24,51
125	3	39,1	2,17	40,56	1,21	3,75	12,25	88,61	119	82	94	B	26	61	1,59	24,13
126	1	24,9	1,45	31,23	0,42	2,01	7,35	88,00	114	81	92	B	20	60	1,66	21,77
127	4	41,2	3,86	14,10	0,95	0,54	8,25	76,28	125	80	95	B	47	62	1,72	20,95
128	5	42,5	3,82	77,64	1,00	2,61	4,54	122,88	140	94	109	B	22	92	1,77	29,36
129	3	25,8	1,50	31,74	1,42	1,26	13,20	107,10	114	76	89	B	36	64	1,73	21,38
130	16	30,6	1,67	42,23	0,75	2,57	18,72	105,00	110	79	89	B	36	79	1,74	26,09
131	1	36,8	1,95	13,51	0,71	1,68	11,35	86,16	100	67	78	Pd	60	68	1,75	22,20
132	3	32,1	1,53	9,66	1,10	3,36	9,76	92,96	115	70	85	Pd	20	60	1,70	20,76
133	4	26,2	2,22	31,74	0,80	1,55	2,65	42,79	113	65	81	B	23	57	1,68	20,19
134	9	37,0	1,57	60,00	1,46	3,92	3,23	46,89	120	83	95	B	26	64	1,70	22,14
135	2	27,3	1,73	11,80	0,58	2,03	4,21	74,31	110	85	93	B	46	77	1,73	25,73
136	1	29,4	2,71	13,75	1,15	3,54	10,75	66,90	110	78	89	B	44	60	1,75	19,59
137	1	52,0	2,96	35,04	1,35	2,37	10,86	74,31	139	80	100	B	29	62	1,78	19,57
138	5	25,2	1,46	38,12	1,52	5,16	2,72	60,00	127	75	92	B	30	85	1,85	24,83
139	10	35,1	3,00	56,58	1,21	2,36	2,45	75,13	135	92	76	B	51	63	1,70	21,80
140	1	27,3	1,71	28,32	1,08	1,06	4,12	72,69	124	63	83	P	21	70	1,77	22,34

ANEXO 1-Parâmetros bioquímicos, pressão arterial e características físicas do grupo exposto.

Nº	TE	Pb-S	ALA-U	NAG-U	ΥGT-U	AAP-U	ALB-U	PT-U	PS	PD	PM	COR	IDADE	PESO	ALT	IMC
141	10	42,8	3,14	60,96	0,42	2,62	6,20	100,80	113	74	87	B	26	61	1,74	20,15
142	1	48,0	1,80	39,36	0,82	3,30	3,11	81,32	132	95	107	B	20	60	1,58	24,03
143	1	42,4	2,86	45,60	1,87	3,15	4,36	134,12	131	88	102	B	28	75	1,77	23,94
144	1	42,8	1,96	17,64	1,32	5,07	18,94	56,46	110	69	83	B	32	80	1,83	23,89
145	7	27,0	2,71	41,70	1,98	6,68	12,39	96,60	124	83	96	B	27	68	1,70	23,52
146	3	34,6	2,03	45,87	0,42	6,74	3,97	67,35	117	74	88	B	37	65	1,69	22,76
147	2	30,3	1,99	10,59	0,76	3,61	4,37	64,17	106	76	87	B	32	58	1,65	21,30
148	3	24,3	2,00	49,41	1,64	1,78	2,72	88,68	115	78	90	B	34	80	1,85	23,37
149	2	47,4	1,75	21,18	0,98	4,75	5,10	70,41	100	79	86	B	29	64	1,70	22,14
150	1	26,6	3,20	27,75	0,80	0,65	15,00	70,41	124	85	98	B	21	72	1,73	24,06
151	11	56,1	3,75	21,18	0,95	2,25	4,21	52,49	175	78	96	B	42	70	1,75	22,86
152	3	24,8	1,87	28,41	0,48	4,72	3,83	80,35	106	70	82	B	26	50	1,69	17,51
153	1	26,7	3,96	50,76	0,60	7,75	5,04	72,56	136	77	97	B	24	71	1,77	22,66
154	9	32,9	5,00	35,28	1,05	3,25	5,89	77,53	129	82	98	B	56	77	1,73	25,72
155	3	25,9	1,44	18,72	1,32	2,25	6,48	93,50	108	73	85	B	28	65	1,72	21,97
156	10	42,2	4,21	18,96	1,55	1,38	4,28	92,96	120	84	96	B	50	60	1,59	23,73
157	13	38,7	4,50	17,64	1,12	2,90	12,45	79,42	165	105	125	B	52	74	1,60	28,91
158	14	55,3	3,98	26,85	0,60	1,04	19,35	89,46	163	105	124	P	38	89	1,63	33,50
159	8	46,0	2,14	24,45	0,66	4,43	21,32	49,20	144	108	120	B	47	64	1,72	21,63
160	4	28,9	2,14	35,28	0,80	8,62	6,35	166,05	110	83	92	B	35	88	1,77	28,09
161	5	29,6	1,00	28,41	1,25	1,57	7,25	92,40	118	84	95	P	31	55	1,75	17,96
162	3	32,2	1,29	24,86	0,58	2,83	11,91	60,26	122	82	95	B	31	63	1,74	20,81
163	5	36,2	4,37	57,00	1,20	5,28	13,68	50,32	131	77	95	P	28	67	1,72	22,65
164	8	39,3	4,38	75,41	3,20	1,15	6,40	60,96	120	75	90	B	43	71	1,73	23,72
165	6	45,9	3,83	18,17	1,02	1,10	16,40	81,32	133	88	103	B	44	80	1,78	25,25
166	4	44,0	2,25	41,78	0,85	1,22	5,68	73,80	125	86	99	B	26	70	1,73	23,39

ANEXO 2-Parâmetros bioquímicos, pressão arterial e características físicas do grupo controle.

Nº	Pb-S	ALA-U	NAG-U	γGT-U	AAP-U	ALB-U	PT-U	PS	PD	PM	COR	IDADE	PESO	ALT	IMC
1	13,5	2,09	19,83	1,35	2,20	6,91	96,10	130	75	93	B	18	58	1,65	21,30
2	18,7	2,23	28,24	0,79	2,56	2,45	92,20	121	80	94	B	23	62	1,72	20,95
3	20,5	0,82	19,40	1,42	0,99	9,10	91,35	115	75	88	B	45	55	1,70	19,03
4	8,9	2,57	26,39	1,82	2,10	12,00	69,53	100	95	97	B	55	73	1,72	24,67
5	10,7	2,09	47,64	2,42	0,92	3,20	92,10	125	78	94	B	58	90	1,73	30,07
6	5,6	2,01	28,24	0,91	1,22	2,85	83,30	115	83	94	Pd	32	61	1,68	21,61
7	13,7	2,83	51,76	1,61	1,92	4,10	110,50	150	88	109	B	84	68	1,79	21,22
8	11,6	3,28	37,64	0,55	3,50	6,02	69,70	133	76	95	B	28	57	1,68	20,19
9	10,9	0,64	17,40	0,91	6,64	5,10	105,70	125	78	94	B	42	73	1,72	24,67
10	14,3	0,45	9,16	1,17	2,03	4,07	82,50	145	75	98	B	48	82	1,77	26,17
11	18,1	0,81	9,40	2,50	7,23	3,25	75,30	160	96	117	B	37	79	1,75	25,79
12	6,8	2,09	23,52	2,37	0,68	11,00	85,10	110	74	86	Pd	52	55	1,68	19,49
13	10,3	1,51	14,12	0,67	1,91	3,0	117,00	104	77	86	B	55	63	1,59	24,92
14	15,1	2,47	14,63	0,73	0,78	10,62	96,12	128	80	96	B	22	68	1,72	22,98
15	20,3	1,86	28,28	0,57	2,49	7,08	85,40	132	85	101	B	19	90	1,83	26,87
16	7,8	1,47	47,04	1,65	4,04	6,86	113,25	110	72	85	Pd	17	72	1,77	22,98
17	8,6	1,27	37,64	1,96	1,93	5,35	61,20	124	77	93	B	18	73	1,75	23,84
18	15,3	3,72	32,92	1,35	3,68	2,92	41,46	145	89	108	B	23	74	1,70	25,60
19	8,7	1,95	25,28	1,05	0,65	4,68	48,62	110	75	87	B	25	68	1,73	22,72
20	14,3	2,14	19,20	1,09	1,39	10,83	68,05	130	78	95	B	27	85	1,79	26,53
21	12,8	1,70	62,48	0,75	6,40	4,35	39,65	174	89	97	P	30	72	1,73	24,06
22	11,1	1,60	25,28	0,53	1,52	2,25	92,20	112	85	94	P	32	64	1,80	19,75
23	13,8	1,32	38,00	1,10	4,32	4,86	75,37	115	96	102	B	45	73	1,75	23,84
24	7,1	0,42	13,50	1,35	1,72	17,45	86,03	118	75	89	B	53	58	1,72	19,60
25	5,2	1,57	13,20	0,72	1,45	10,30	59,30	125	85	98	B	58	55	1,77	17,55
26	12,2	1,15	8,54	1,32	1,22	12,80	40,60	133	78	96	B	22	62	1,74	20,48
27	9,7	0,23	13,71	0,55	1,79	9,75	93,71	110	75	87	B	24	63	1,69	22,06
28	17,9	1,07	30,77	0,42	3,75	7,56	57,00	125	77	93	B	33	64	1,75	20,90
29	7,5	3,07	25,42	2,50	7,31	8,97	65,30	100	75	83	B	37	57	1,60	22,26
30	18,3	3,59	52,14	1,65	0,93	6,87	66,95	124	70	88	B	38	73	1,75	23,84
31	12,9	2,32	31,04	0,70	0,52	3,25	41,20	118	85	96	B	39	58	1,67	20,80
32	22,5	3,12	48,37	1,13	1,72	3,28	72,30	175	72	86	B	45	62	1,70	21,45
33	13,8	0,92	26,04	0,59	2,25	3,59	86,30	124	75	91	B	26	65	1,68	23,03
34	10,5	0,78	11,70	1,21	3,31	14,08	78,25	120	95	103	B	58	71	1,75	23,18
35	9,8	0,46	26,42	3,10	2,93	6,44	93,10	115	82	93	B	42	70	1,73	23,39
36	13,1	1,98	25,42	0,31	0,96	7,65	64,07	110	74	86	B	37	69	1,70	23,87
37	17,4	0,83	30,77	3,25	1,78	6,78	87,37	110	84	93	B	30	72	1,69	25,21
38	9,3	1,57	10,03	0,98	2,02	8,37	75,35	124	78	93	B	25	55	1,75	17,96
39	8,5	1,67	13,71	1,02	2,56	7,56	79,22	135	75	95	B	26	56	1,73	18,71
40	12,8	0,92	36,12	1,95	1,05	10,03	55,00	126	72	90	B	22	62	1,72	20,96
41	17,5	1,41	26,76	2,10	3,36	13,71	90,35	147	80	102	P	25	63	1,71	21,54
42	19,7	8,23	23,21	0,98	4,22	12,65	53,10	125	80	95	B	28	68	1,79	21,22
43	20,5	1,65	41,46	3,25	5,01	3,59	90,10	115	73	87	B	39	71	1,72	24,00
44	13,8	2,46	20,21	0,52	5,41	3,07	83,52	138	76	97	P	43	57	1,66	20,68
45	12,9	1,33	24,34	0,68	4,00	9,16	69,10	115	90	98	B	48	72	1,65	26,45
46	16,8	2,45	25,21	0,44	1,21	17,60	56,95	143	92	109	B	58	73	1,69	25,56
47	15,3	0,96	11,35	0,58	1,13	5,28	110,05	132	73	93	B	49	61	1,59	24,13
48	12,8	1,37	16,43	0,50	0,79	7,01	82,25	122	74	90	P	52	58	1,61	22,37

ANEXO 2-Parâmetros bioquímicos, pressão arterial e características físicas do grupo controle.

Nº	Pb-S	ALA-U	NAG-U	YGT-U	AAP-U	ALB-U	PT-U	PS	PD	PM	COR	IDADE	PESO	ALT	IMC
49	9,7	1,92	27,08	0,73	2,48	9,53	83,00	110	80	90	B	23	62	1,65	22,77
50	10,5	2,20	12,72	0,64	1,87	7,03	70,10	110	90	97	B	39	73	1,75	23,84
51	8,3	3,30	9,42	0,93	4,82	7,53	69,32	115	73	87	B	45	85	1,78	26,83
52	6,5	0,93	8,00	0,26	2,20	4,32	50,10	122	75	91	Pd	22	90	1,83	26,87
53	5,3	1,25	13,59	1,14	2,56	3,32	49,70	173	82	96	B	30	63	1,68	22,32
54	7,2	2,01	16,28	0,56	2,10	4,61	38,72	128	85	99	Pd	28	72	1,72	24,34
55	4,3	1,35	29,17	0,54	1,22	14,64	93,28	119	78	92	B	25	58	1,77	18,51
56	10,5	1,25	37,90	0,45	1,92	8,32	41,55	115	79	91	B	22	85	1,71	29,07
57	9,3	1,82	26,08	0,52	3,50	7,52	58,60	126	72	90	Pd	34	88	1,78	27,77
58	8,5	1,35	20,21	0,68	7,23	7,42	85,30	125	75	92	Pd	46	72	1,75	23,51
59	10,3	0,95	28,56	0,75	3,75	5,82	73,20	112	76	88	B	18	66	1,68	23,38
60	12,5	1,22	30,21	0,52	4,32	6,73	65,10	115	78	90	B	25	58	1,63	21,83

ANEXO 3-Coefficientes de correlação de Spearmen dos resultados laboratoriais, pressão arterial e tempo de exposição

	tempo	Pb-S	ALA-U	NAG-U	YGT-U	PS	PD	PM
tempo	-	0,6227 (0,001)	0,3326 (0,001)	0,2154 (0,0013)	0,1806 (0,007)	0,1992 (0,0029)	0,2825 (0,001)	0,2348 (0,0005)
chumbo	0,6227 (0,0001)	-	0,5576 (0,001)	0,3247 (0,001)	0,1099 (0,1009)	0,1573 (0,0188)	0,1250 (0,0619)	0,1335 (0,0462)
ALA-U	0,3326 (0,001)	0,5576 (0,001)	-	0,2786 (0,001)	0,0696 (0,2986)	0,0943 (0,1592)	0,1416 (0,0344)	0,1262 (0,0595)
NAG-U	0,2154 (0,0013)	0,3247 (0,001)	0,2786 (0,001)	-	0,0471 (0,4823)	0,0591 (0,3775)	-0,0707 (0,2912)	-0,0401 (0,5496)
YGT-U	0,0781 (0,1325)	0,1099 (0,1009)	0,0696 (0,2986)	0,0471 (0,4823)	-	0,1082 (0,1061)	0,1034 (0,1224)	0,1061 (0,1130)
PS	0,1992 (0,0029)	0,1573 (0,0188)	0,0943 (0,1592)	0,0591 (0,3775)	0,1082 (0,1061)	-	0,5835 (0,001)	0,8138 (0,001)
PD	0,2825 (0,001)	0,1250 (0,0619)	0,1416 (0,0344)	-0,0707 (0,2912)	0,1034 (0,1224)	0,5835 (0,001)	-	0,9038 (0,001)
PM	0,2348 (0,0005)	0,1335 (0,0462)	0,1262 (0,0595)	-0,0401 (0,5496)	0,1061 (0,1130)	0,8138 (0,001)	0,9038 (0,001)	-

PS= pressão sistólica
PD= pressão diastólica
PM= pressão média

9-ABREVIATURAS UTILIZADAS

AAP-U	Atividade da enzima analina-aminopeptidase na urina (U/g creatinina)
ALB-U	Albumina na urina (µg/g creatinina)
ALA-U	Ácido delta-aminolevulínico na urina (mg/g creatinina)
Creat-S	Creatinina no soro (µg/dL)
YGT-U	Atividade da enzima γ-glutamil transpeptidase na urina (U/g creatinina)
I.M.C.	Index de massa corporal, relação entre o peso (kg) e o quadrado da altura.
NAG-U	Atividade da enzima N-acetil-β-D-glucosaminidase na urina (U/g creatinina)
Pb-S	Chumbo no sangue (µg/dL)
PD	Pressão arterial diastólica (mmHg)
PM	Pressão arterial média $\frac{(2.PD + PS)}{3}$
PS	Pressão arterial sistólica (mmHg)
PT	Proteínas totais na urina (mg/L)
TE	Tempo de exposição ao chumbo (anos)