

Metabolismo e toxicidade do chumbo na criança e no adulto

Metabolism and toxicity of lead in children and adults

Eduardo M. De Capitani

RESUMO:

O chumbo não participa de nenhum passo ou função metabólica essencial ao ser humano. Ao mesmo tempo é o metal não ferroso mais manipulado industrialmente pelo homem desde a antiguidade, o que tem levado à uma contaminação extensa do meio ambiente desde então, proporcionando ainda hoje um aporte regular excessivo desse metal através da ingestão e inalação. Nesta revisão são discutidos aspectos de cinética e dinâmica do chumbo na forma inorgânica, por ser a forma mais comum de apresentação ocupacional e no meio ambiente. Por ser um elemento metálico o chumbo não sofre biotransformação enzimática. O seu "metabolismo" restringe-se a um cinética de distribuição e excreção bastante complexa que, por sua vez, depende da forma química ingerida ou inalada, que definirá seu potencial de oxidação-redução e ionização, ligação a proteínas, e passagem por membranas e barreiras, além do acúmulo tecidual e excreção renal. Adultos absorvem até 10% do que é ingerido, em contraste com a taxa das crianças que pode chegar a 50%. Distribui-se fácil e rapidamente por todos os tecidos, além de passar a barreira encefálica e a placentária, sendo secretado no leite materno. As meias vidas de eliminação de chumbo do organismo, conforme o compartimento, podem ser resumidas da seguinte forma: sangue = 25 a 30 dias (em crianças sob exposição ambiental a baixas doses = 10 a 12 meses); tecidos moles em geral = 60 dias; osso trabecular = 90 a 120 dias; osso cortical com depósitos estáveis = 25 a 30 anos. Tem ações tóxicas no sistema nervoso central, periférico, renal e hematopoiético principalmente, através de mecanismos que são discutidos no artigo.

Palavras-chave: Chumbo. Metabolismo. Absorção. Distribuição.

Introdução

O chumbo é um elemento que não participa de nenhum passo ou função metabólica essencial conhecidos no ser humano. Ao mesmo tempo, é o metal não ferroso mais manipulado industrialmente pelo homem desde a antiguidade, o que levou a uma contaminação extensa do meio ambiente desde então, proporcionando ainda hoje um aporte regular excessivo desse me-

tal através da ingestão e inalação. Calcula-se que a carga corpórea média de chumbo num adulto moderno de 70 kg (final do século XX) não exposto ocupacionalmente ao metal é de 40 mg, contra 40 µg num adulto pré colombiano que viveu há 1.000 anos atrás no hemisfério norte.¹

A contaminação do homem pelo chumbo se dá através dos alimentos, água, ar urbano de cidades industrializadas e/ou em países onde a gasolina aditivada

1. Docente. Departamento de Clínica Médica. Centro de Controle de Intoxicações. Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP.

Correspondência:
Eduardo M. De Capitani
Caixa Postal 7042
13076-970 - Campinas SP

Artigo recebido em 20/01/2009
Aprovado em 08/12/2009

com chumbo ainda é utilizada, tintas, solo contaminado em áreas peri-fabris, etc. A exposição ocupacional em altas doses se dá principalmente na manufatura e reciclagem de baterias automotivas, fabricação de pigmentos à base de Pb, fundições primárias na mineração, e processos de desbaste abrasivo e pintura antiferruginosa de estruturas metálicas industriais.²

Metabolismo

Nesta revisão vamos nos ater aos aspectos de cinética e dinâmica do chumbo na forma inorgânica, por ser a mais comum forma de apresentação ocupacional e no meio ambiente. Por ser um elemento metálico, mesmo que se apresentando como diversas espécies químicas inorgânicas diferentes, o chumbo não sofre biotransformação enzimática como a maioria das substâncias químicas absorvidas pelos animais. O seu “metabolismo” restringe-se a um cinética de distribuição e excreção bastante complexa que, por sua vez, depende da forma química ingerida ou inalada, que definirá seu potencial de oxidação-redução e ionização, ligação a proteínas e passagem por membranas e barreiras, acúmulo tecidual e excreção renal. Exceto pelos compostos orgânicos de chumbo (acetato de Pb, chumbo tetraetila, p.ex), que podem ser absorvidos pela pele, as formas inorgânicas são absorvidas apenas por via inalatória e digestiva.

Absorção

A principal e mais frequente via de absorção de Pb pelos adultos é a inalatória, tendo em vista a maior possibilidade de contato com compostos de chumbo orgânico e inorgânico no ambiente de trabalho. Para as crianças a via digestiva é a principal, pelo grande contato ambiental com poeiras, tintas em brinquedos e paredes de domicílios, e eventualmente com familiares que trabalham em fábricas expostos a chumbo.

Via inalatória:

Estudos têm mostrado que 35 a 40% do que é inalado no ambiente ocupacional, principalmente na forma de óxidos de chumbo e Pb atômico nascente em fumos de fusão do metal, são absorvidos através da membrana alvéolo capilar.³

As crianças podem estar sob risco de inalação de Pb na forma de óxidos em áreas *peri fabris* (fundições primárias acopladas a áreas de mineração de galena e fundições secundárias relacionadas a fábricas ou recicladoras de baterias automotivas, por exem-

plo), que contaminam o ar e o solo circundante. Nessas áreas, mesmo após o fim das atividades dessas empresas, o passivo de contaminação deixado no solo faz com que crianças moradoras desses locais inalem Pb através de poeira contaminada, que é movimentada por tráfego de automóveis, vento, e através da poeira doméstica. Nessas situações a via digestiva também é importante conforme a idade da criança devido ao hábito mão-boca ou de comportamento tipo pica.

Via digestiva:

Adultos podem ingerir até cerca de 300 µg de Pb por dia dependendo da dieta, sendo que, no máximo, apenas 10% disso será absorvido. A ingestão através da água, em média não passa de 20 µg/L e através do ar urbano contaminado não mais de 1 µg/m³, perfazendo um total médio de 30 a 40 µg de Pb absorvidos por dia.⁴ A dose de ingestão aceitável provisória (PTWE) para chumbo atualmente é de 25 µg/kg de peso corpóreo por semana. Para um adulto de 70 kg a dose aceitável de ingestão deve ser de 250 µg/dia.

Contrastando com os adultos as crianças entre 2 meses e 6 anos de idade podem absorver até 50% da quantidade ingerida. Baseado no nível de ação ainda em vigor proposto pelo CDC em 1991, de 10 µg/dL de Pb no sangue em crianças, calcula-se que uma criança de 10 kg não pode ter uma ingestão de Pb através da dieta de mais de 60 µg por dia sob risco de desenvolver efeitos a longo prazo. Um limite de 6 µg/dia (utilizando-se um fator de segurança de 10) ficou desde então estabelecido para qualquer criança abaixo de 6 anos.⁵

Um pequeno fragmento de tinta contendo chumbo, do tamanho de uma unha de polegar, pode conter cerca de 50 a 200 mg de Pb. A ingestão de diversos pedaços desse tamanho diariamente por crianças pode representar um aporte de cerca de 1000 vezes maior que a ingestão média de um adulto, revelando o risco de ocorrência de sintomas em exposições domiciliares em casas pintadas com tintas à base de Pb, ou em ambientes periféricos contaminados.⁶ Análise de poeira doméstica em casas da Inglaterra, em área urbana antiga com casas com tinta à base de chumbo e altamente industrializada, mostrou níveis de até 635 µg/g.⁷ No Brasil, em área contaminada por fundição primária de chumbo, dez anos após o fechamento da empresa, a média de chumbo na poeira doméstica das casas dentro de um perímetro de 800 m da fonte foi de 610 µg/g [218 – 1100] (De Capitani e cols, dados não publicados). A Agência Ambiental Norteamericana

(EPA) estima que a ingestão de poeira devido ao hábito mão-boca de uma criança de 1 a 6 anos de idade é em média de 200 mg/dia.⁶

Distribuição

O chumbo absorvido na corrente sanguínea distribui-se pelos tecidos rápida e extensamente seguindo uma cinética bastante complexa consistente com vários compartimentos e subcompartimentos com meias vidas de eliminação específicas.³ De um ponto de vista mais didático e ao mesmo tempo operacional clinicamente, essa cinética pode ser simplificada para 3 compartimentos mais importantes: sangue (2 subcompartimentos: plasma e eritrócitos); tecidos moles (2 subcompartimentos de meias vidas de eliminação rápida e intermediária); e osso (2 subcompartimentos com meias vidas de eliminação diferentes: osso trabecular e osso cortical). O transporte entre compartimentos na maioria dos modelos é assumida como de primeira ordem em doses não muito elevadas (assumindo um nível de Pb no sangue até 25 µg/dL).³ Acima desses níveis a cinética entre compartimentos e mesmo entre subcompartimentos é menos linear.^{3,6} Essa cinética explica em grande parte o que acontece clinicamente em casos de intoxicação e no monitoramento de expostos.

No sangue, o chumbo está praticamente todo ligado aos eritrócitos (98-99%). O restante (1-2%) encontra-se no plasma, na forma difusível ou ligado a proteínas. O chumbo difusível no plasma transfere-se para os órgãos onde vai atuar de forma tóxica, e para os ossos onde parte fica fixado na matriz óssea na forma de complexos estáveis de fosfato, e parte se deposita em subcompartimento de meia vida intermediária disponível para mobilização para o plasma e consequentemente para outros órgãos como o cérebro e rins.^{3,6,8} Em adultos expostos ocupacionalmente, estudos têm mostrado que após 12 semanas os níveis de chumbo sanguíneo chegam a um patamar de *steady state*. Cessada a exposição os níveis de chumbo voltam aos originais apenas por volta de 5 meses. A meia vida de eliminação de chumbo do compartimento sanguíneo é em média de 30 dias.^{6,9}

Na gravidez, os níveis de chumbo no sangue tendem a decrescer no início, provavelmente em função da hemodiluição, e a aumentar no final, por aumento de mobilização óssea de depósitos ativos e redução da excreção no período final da gravidez.¹⁰

Com relação aos órgãos de meia vida intermediária, nos quais o chumbo tem também ação tóxica

importante, o metal tende a acumular-se com maior facilidade na seguinte hierarquia: fígado, rins, pulmões e cérebro.⁶ A hierarquia de acúmulo não corresponde, no entanto, à hierarquia de efeitos adversos.

O chumbo passa a barreira placentária e já foi dosado no cordão umbilical em níveis médios de 6,6 µg/dL em época com concentrações ambientais de Pb mais elevadas. em função de Pb tetraetila na gasolina.¹¹ Durante a gravidez, o chumbo pode aumentar o processo de desmineralização óssea e, por conseguinte, aumentar a excreção de chumbo através do leite materno, por inibição da atividade da vitamina D, diminuindo a absorção normal de cálcio e interferindo na regulação hormonal mineral e da função das células ósseas.¹² O chumbo é excretado pelo leite materno e a concentração do metal nesse meio varia de 10 a 30% da plumbemia materna, pois o chumbo não se concentra no leite por não ser lipofílico.^{13,14} Recente estudo no Brasil mostrou que em leite de mulheres, não expostas ocupacionalmente, a mediana da concentração de chumbo foi de 3,0 µg/L [1,0 – 8,0] enquanto a mediana das plumbemias das mães foi de 2,3 µg/dL variando de 1,0 µg/dL a 5,5 µg/dL.¹⁵

Diversos modelos de cinética de chumbo têm confirmado a asserção de que cerca de 95% da carga corpórea de um adulto encontra-se nos ossos. Para as crianças essa taxa varia de 70 a 75%. Isso mostra que ocorre aumento da deposição de chumbo ao longo da vida.^{16,17} O tecido ósseo, no entanto, funciona como dois compartimentos com meias vidas de eliminação diferentes: osso trabecular de mobilização mais rápida, e osso cortical de depósito mais prolongado, com meia vida por volta de 25 a 30 anos. Essa cinética explicaria a persistência de níveis alterados de plumbemia em pessoas que já cessaram a exposição há muito tempo, desde que tenham se exposto a concentrações elevadas. Estudos com isótopos de Pb mostram que aproximadamente 40 a 70% do chumbo sanguíneo provêm de depósitos ósseos.¹⁸ Estima-se que um adulto entre 60 e 70 anos tenha uma carga óssea de Pb de cerca de 200 mg, enquanto crianças abaixo de 16 anos teriam cerca de 8 mg.¹⁶

Excreção

Chumbo eliminado pelas fezes inclui a quantidade que não foi absorvida através da ingestão e a que está sendo eliminada pela bile. Em adultos essa quantidade eliminada pelas fezes pode ser maior que a excretada pela urina, tendo em vista a baixa taxa de absorção pelo TGI.¹⁹ A concentração nas fezes pode

estar entre 240 e 400 $\mu\text{g}/24\text{hs}$ em não expostos, contra 760 a 3.800 $\mu\text{g}/24\text{hs}$ em expostos ocupacionalmente.²⁰ A excreção através do suor, cabelos e unhas é mínima e não significativa.

Os rins excretam chumbo por duas vias: filtração glomerular e secreção transtubular.²⁰ Essa via de excreção é responsável pela eliminação de 65 a 70% do que é absorvido, sendo o restante excretado pela bile.²¹ As crianças têm uma taxa de retenção maior, por volta de 30% contra cerca de 1 a 4% nos adultos. A concentração de Pb na urina de não expostos ocupacionalmente pode oscilar entre 10 e 80 $\mu\text{g}/\text{L}$.²²

As meias vidas de eliminação de chumbo do organismo, conforme o compartimento podem ser resumidas da seguinte forma: sangue = 25 a 30 dias (em crianças sob exposição ambiental a baixas doses = 10 a 12 meses); tecidos moles em geral = 60 dias; osso trabecular = 90 a 120 dias; osso cortical com depósitos estáveis = 25 a 30 anos (Figura 1).

Toxicodinâmica

Os órgãos alvo (ou sistemas alvo) afetados pelo chumbo são os sistemas nervoso central (SNC), periférico (SNP), neuromuscular, hematopoiético, gastrointestinal, renal, endócrino, reprodutivo e cardiovascular.

Exposição aguda ao chumbo, principalmente em ambiente ocupacional, é assim considerada quando da exposição a altas concentrações inalatórias de fumos e poeiras, em curto período de tempo, como semanas ou poucos meses. Por via digestiva pode ocorrer raramente em crianças expostas a sais de chumbo contaminando solo peri domiciliar, por exemplo. Pode produzir quadro gastrointestinal de importância clínica, incluindo cólicas abdominais de difícil controle, constipação (raramente diarreia), anorexia e vômitos. Esses sintomas estão, em geral, associados a sinais e sintomas de acometimento de sistema nervoso cen-

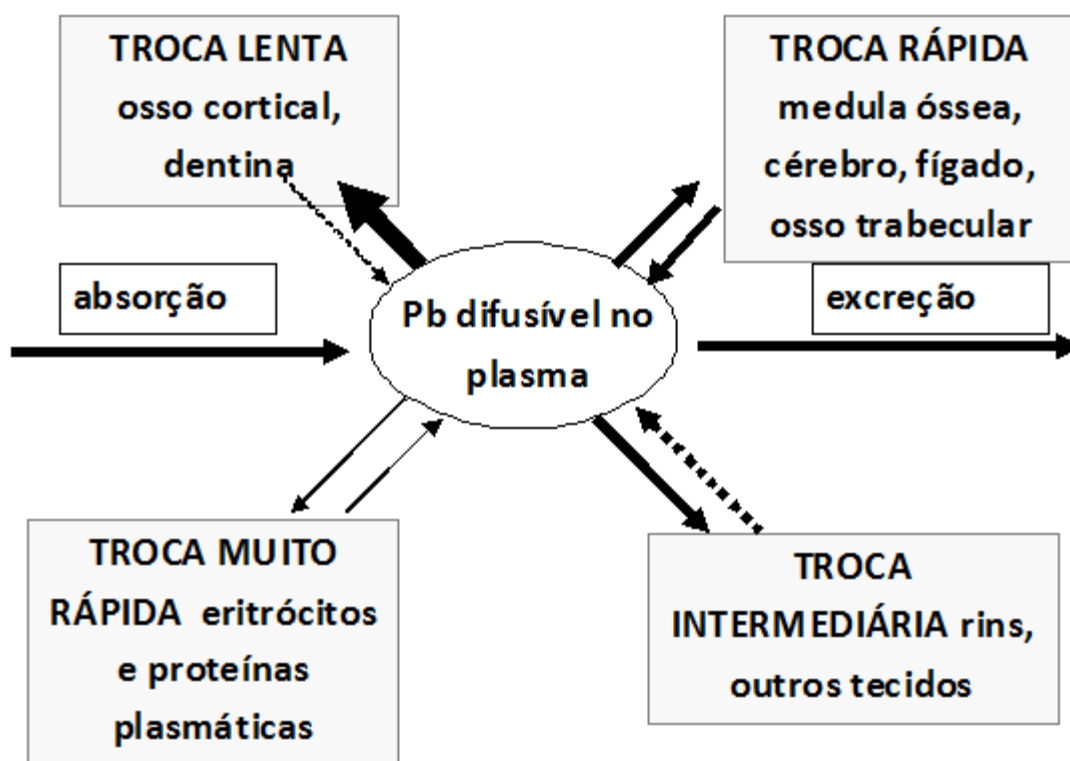


Figura 1. Modelo simplificado da complexa toxicocinética do chumbo inorgânico.
Obs: a espessura das setas representa diferentes taxas de transferência entre compartimentos.

tral, compondo quadro de encefalopatia de graus variados. Assim, podem estar associados sintomas de cefaléia, tontura, perda de memória recente, ansiedade, depressão, irritabilidade. O sistema neuromuscular afetado contribui com dores musculares generalizadas (predominando em panturrilhas), fraqueza muscular e dores articulares.²³⁻²⁷

Esses sinais e sintomas, na fase de exposição aguda, estão diretamente relacionados a elevados níveis de Pb no sangue, havendo tendência à regressão dos mesmos após afastamento da exposição e consequente diminuição dos níveis sanguíneos.^{24,28,29} Esses mesmos sintomas podem tornar-se persistentes caso ocorra cronificação da exposição e/ou ocorrência de episódios agudos repetidos.

O sistema hematopoiético pode estar representado no quadro agudo com anemia hemolítica, pela ação do chumbo sobre a membrana do eritrócito.³⁰

Em quadros graves, a ocorrência de insuficiência renal aguda por lesão tubular (necrose) deve ser prevista e monitorada adequadamente.³¹

A intoxicação crônica pelo chumbo é o quadro mais frequente e está relacionado a exposições ocupacionais e ambientais perifábricas ou domiciliares, que envolvem contaminação domiciliar por pintura de paredes feitas à base de chumbo, muito comum nos EUA, ou contaminação por membro da família exposto ocupacionalmente.

Na exposição crônica, experimentalmente foi demonstrado que o chumbo interfere na síntese da globina além de diminuir a produção de heme. Com relação à globina, o Pb diminui a síntese das cadeias alfa e beta por interferir na incorporação de aminoácidos na formação de polipeptídeos. Foi demonstrado também que essa interferência na produção de globina se dá por inibição de redutases thio-redoxinas por afinidade do Pb por grupos thiois presentes nas enzimas.

A interferência maior do chumbo, no entanto se dá na formação do grupamento heme da hemoglobina por inibição enzimática de vários passos metabólicos. O principal efeito se dá nas etapas de utilização do ácido deltaminolevulínico e de outras profirinas à jusante da cadeia de formação do heme. O último passo inibido pelo chumbo nesse processo é a incorporação do ferro na protoporfirina IX devido à suposta inibição específica da ferroquelatase ou hemo sintetase. No entanto, Woods (1995) duvida desse mecanismo, pois acha que as evidências desse processo in vivo ainda são inconclusivas. Propõe outro mecanismo mais provável que seria a inibição da re-

dução do Fe³⁺ a Fe²⁺ dentro da mitocôndria, o que resultaria na redução da disponibilidade de Fe²⁺ para produção de heme, sendo que esse processo restringe-se às células precursoras da hemácia, pois a hemácia madura não possui mitocôndria.³²

Além desses mecanismos de diminuição da produção de hemoglobina, o chumbo interfere na sobrevivência da hemácia por aumento da fragilidade da membrana eritrocitária por provável inibição de ATPases Na e K-dependente, enzima essencial na manutenção da homeostase da membrana eritrocitária. Já foi mostrado que hemácias incubadas com Pb perdem K em maior quantidade que hemácias normais. A evidência dramática desse processo de perda da homeostase da membrana eritrocitária é a ocorrência de anemia hemolítica durante a intoxicação aguda por Pb.

Pontilhado basófilo (*Basophilic stippling*) provavelmente é resultado do acúmulo de grânulos basofílicos contendo pirimidina em excesso resultante da inibição da degradação de RNA ribossômico no reticulócito, que, por sua vez, é causado pela inibição da atividade da pirimidina-5-nucleotidase pelo chumbo.³²

O sistema nervoso central (SNC) é o órgão alvo mais sensível ao chumbo. Crianças abaixo de 3 ou 4 anos são muito vulneráveis devido à fase de crescimento e desenvolvimento do SNC, assim como o feto que sofre os efeitos do chumbo pela ausência de barreira na placenta. Efeitos neurológicos centrais em crianças pequenas têm sido detectados em exposições produzindo níveis de chumbo sanguíneos abaixo de 10 µg/dl, o que dificultaria o estabelecimento de valor limite de exposição para crianças abaixo do qual não haveria risco de efeitos adversos, apesar de existir ainda algumas controvérsias nessa área relacionadas à metodologia de detecção de efeitos neurológicos utilizada nessa faixa etária (CDC, 1991). De qualquer forma, como orientação geral, o CDC recomenda ser feita a suspeita de exposição anormal a chumbo em casos de sinais de alterações neurológicas em crianças pequenas, nos EUA. Nessas crianças a exposição aguda a altos níveis de chumbo pode produzir encefalopatia que se manifesta com hiperreatividade, hiperexcitação, ataxia, convulsões, estupor e coma, podendo levar à morte em pouco tempo. Os níveis de plumbe-mia podem variar, mas dosagens acima de 70 µg/dl indicam elevado risco de sintomas neurológicos agudos graves e podem levar à sequelas neurológicas e alterações de comportamento persistentes mesmo em crianças sem sintomas agudos.³³

Exposição crônica a níveis não tão elevados podem levar à ocorrência de sinais e sintomas de dano neurológico em crianças, relacionados, por exemplo à déficit de inteligência e distúrbios de aprendizado. Estudos realizados já na década de oitenta mostram queda de índices de QI proporcional aos níveis de plumbemia em crianças expostas.³⁴⁻³⁶ Os efeitos neurológicos do chumbo em crianças podem se iniciar durante exposições a doses não muito elevadas, provavelmente abaixo de 10 µg/dl, ou devido à exposição materna na fase prenatal.^{37,38}

As manifestações neurológicas centrais no adulto podem ocorrer em exposições tanto agudas quanto crônicas. Encefalopatia aguda com sinais de alterações mental, hiperexcitação, convulsões e coma podem ocorrer em exposições agudas extremamente altas, com plumbemias acima de 180 µg/dl. Entretanto, diversos graus de alterações encefalopáticas podem ser evidenciadas em níveis mais baixos, como irritabilidade, alterações de humor, labilidade emocional, alterações de sono, alterações de memória e atenção, delírios e eventuais alucinações. Em níveis de plumbemia considerados seguros para trabalhadores expostos (entre 40 e 60 µg/dl) tem se observado alterações neurocomportamentais e de sistema nervoso periférico, como redução na velocidade de condução nervosa, em diversos estudos.^{39,40} A neuropatia periférica com características clínicas de fraqueza na musculatura extensora, principalmente de membros superiores, com o sinal da mão caída, não é mais diagnosticada atualmente, sendo quadro clínico descrito em relatos históricos em trabalhadores cronicamente expostos a níveis extremamente elevados, típicos do final do século XIX e início do século XX.

Nos casos de exposição aguda a altas doses de chumbo, o rim é afetado produzindo lesão tubular proximal aguda, que se manifesta clinicamente com insuficiência renal aguda com aminoacidúria, glicosúria e hiperfosfatúria semelhante à síndrome de Fanconi, principalmente em crianças.³¹ O tratamento dessas crianças e o afastamento da exposição revertem o quadro sem sequelas.

A exposição crônica, no entanto, pode levar a dois tipos de lesão que se associam à insuficiência renal crônica e até à falência renal a longo do tempo. A lesão tubular proximal mantida devido à exposição crônica a altas doses leva à nefrite tubulointerstitial irreversível que se associa com a esclerose glomerular, esta, em geral, associada à hipertensão arterial.³¹ Esse tipos de lesão ocorrem após longos períodos de

exposição ocupacional a altas doses (25 a 30 anos). Efeito secundário à lesão tubular crônica é a hiperuricemia por diminuição na excreção de ácido úrico, levando a quadro clínico de gota, chamada então de saturnínica, acometendo cerca de 50% dos casos de nefropatia por chumbo.⁴¹⁻⁴⁴

O tratamento quelante está indicado nos casos de insuficiência renal aguda, com reversão da síndrome de Fanconi. Nos casos de nefrite crônica intersticial essa terapia é controversa, havendo poucos trabalhos mostrando algum tipo de melhora funcional com uso de quelante.⁴⁵

Os efeitos endócrinos da exposição ao chumbo não são muito evidentes clinicamente. Diversos estudos investigaram possível relação dessa exposição com função tireoidiana em populações adultas expostas ocupacionalmente a altas doses^{46,47} e de crianças.^{48,49} Os estudos em adultos mostraram apenas uma fraca correlação negativa entre duração da exposição e níveis de T₄ total e T₄ livre, embora não tenham demonstrado correlação com níveis de plumbemia, apesar das elevadas médias de PbS (56 µg/dl em um estudo, e 51 µg/dl em outro). Com relação às crianças, nenhuma correlação foi estabelecida entre função tireoidiana e níveis de plumbemia, mesmo em crianças com PbS acima de 60 µg/dl. Mais estudos com seguimento a longo prazo são provavelmente necessários para verificar alguma correlação entre a tireoide e exposição a chumbo.

Huseman et al (1992)⁴⁹ mostraram haver níveis de hormônio de crescimento (GH) significativamente diminuídos entre crianças com plumbemias elevadas comparadas com crianças com plumbemias abaixo de 30 µg/dl, apesar desses níveis estarem ainda dentro dos valores de referência estabelecidos para a faixa etária.

O efeito endócrino mais estudado, no entanto, refere-se à inibição do chumbo sobre a conversão a vitamina D em sua forma hormonal ativa 1,25-hidroxivitamina D. Esse bloqueio acarreta desequilíbrio na homeostase do Ca, provocando diminuição na velocidade de crescimento celular e atrasando o desenvolvimento dos dentes e dos ossos em crianças expostas a níveis elevados e prolongadamente.^{50,51}

Os efeitos reprodutivos masculinos secundários à exposição ao chumbo sempre foram motivo de polêmica em estudos mais antigos devido às dificuldades metodológicas e de interpretação de resultados desse tipo de investigação, tendo em vista as inúmeras variáveis de confundimento e a dificuldade em se esta-

belecer valores de referência para determinadas variáveis de resultado estudadas. Mais recentemente alguns trabalhos epidemiológicos bem desenhados e conduzidos têm demonstrado relação entre índices de infertilidade masculina, avaliada a partir de contagem de espermatozoides e aumento de formas anormais dos mesmos, e exposição ocupacional a chumbo em concentrações dentro dos limites de tolerância.^{47,52-54} Apesar desses resultados, o tema continua polêmico em função dos inúmeros fatores causais envolvidos (dieta, hábitos de fumar e beber, uso de medicamentos cronicamente, exposições ambientais inadvertidas, fatores genéticos, etc.) que se sobrepõem na definição de fertilidade humana, tanto masculina quanto feminina.⁶

Os dados sobre resultados de gravidez em mulheres expostas a chumbo, ainda são controversos, apontando para uma maior probabilidade de abortos e natimortos entre mulheres expostas a concentrações elevadas como as observadas em ambientes ocupacionais. Hu (1991)⁵⁵ mostrou que entre mulheres que tiveram quadro de intoxicação clínica por chumbo durante a infância, cerca de 50 anos antes da investigação, tinham tido índices de aborto e natimortos mais elevados quando comparadas com controles sem essa história de intoxicação. Com relação a exposições ambientais a chumbo, em áreas perifabris ou de mineração, os estudos melhor conduzidos são os relacionados à cidade de Port Pirie, na Austrália, onde funcionou por décadas uma fundição de chumbo que poluiu a área urbana do município. Trabalhando com gradientes de concentrações sanguíneas de chumbo na população exposta de forma não ocupacional, dois tra-

balhos mostraram haver excesso significativo de abortos e natimortos entre mulheres moradoras de Port Pirie quando comparadas a outras localidades sem contaminação.^{56,57} Com relação à ocorrência de malformações específicas, como as que ocorrem na exposição a mercuriais orgânicos, por exemplo, não existem trabalhos mostrando correlação definida.^{56,58} Needleman e cols, em 1984, demonstraram haver certa correlação entre plumbemia pré natal e ocorrência de malformações chamadas “menor” como criptorquidia, por exemplo.⁵⁹ No estudo de Hu (1991), o autor mostrou haver correlação entre distúrbios de aprendizagem em crianças cujos pais tiveram quadro de intoxicação clínica quando crianças, podendo apontar para a existência de um dano genético levando a ocorrência de distúrbios neurológicos na progênie.⁵⁵

Estudos de mortalidade por câncer em humanos tentando correlacionar exposição crônica a chumbo e ocorrência de câncer têm mostrado pouco poder de predição específica do risco relacionado ao chumbo, devido às populações expostas sofrerem diversas outras exposições carcinogênicas sobrepostas, como arsênio, cromo hexavalente, cádmio, além dos hidrocarbonetos aromáticos e o tabagismo. Em função dos resultados obtidos em estudos com animais de experimentação, que demonstraram que sob altas concentrações os compostos de chumbo inorgânico são carcinogênicos (principalmente para o rim), O IARC e a EPA classificam o chumbo elementar e os compostos inorgânicos no grupo 2B (prováveis carcinogênicos para humanos), e os compostos de chumbo orgânico no grupo 3 (não classificáveis).⁶

ABSTRACT:

Lead does not participate in any metabolic process in humans. Nevertheless, it is the most important non ferrous metal in industry since ancient times. This fact promoted a huge and extensive environmental contamination, allowing for an excessive input of lead by humans through ingestion and inhalation. In this review it is discussed aspects of kinetics and toxicity of lead in its inorganic form, being the most important chemical form presenting in occupational and general environment. As a metal, lead does not suffer biotransformation as other toxic substances. Its metabolism is limited to a complex kinetics of distribution and excretion which depends on its chemical speciation, determining the redox potential, rates of ionization and protein binding; crossing of blood brain and placental barriers; rates of tissue accumulation and renal excretion. Adults absorb 10% after lead ingestion, contrasting with children that can absorb 50%. Lead is distributed rapidly and easily through all tissues, including brain, crossing placental barrier and being secreted in maternal milk. Elimination half lifes can be very different according to the body compartment as follows: for blood = 15 to 30 days (in children under low doses of exposure = 10 to 12 months); soft tissues in general = 60 days; trabecular bone = 90 to 120 days; cortical bone with stable deposits = 25 to 30 years. Lead presents toxic action in the central and peripheral nervous system, renal and hemopoietic systems, by toxic mechanisms that are discussed in the paper.

Keywords: Lead. Metabolism. Absorption. Distribution

Referências Bibliográficas

1. Patterson C, Ericson J, Manea-Krichen M, Shirahata H. Natural skeletal levels of lead in Homo sapiens sapiens uncontaminated by technological lead. *Sci Total Environ* 1991;107:205-36.
2. Paoliello MMB, De Capitani EM. Chumbo. In: Azevedo AA, M. CAA, eds. *Metals - Gerenciamento da Toxicidade* São Paulo: Atheneu-Intertox; 2003:353-98.
3. Leggett RW. An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environ Health Perspect* 1993;101:598-616.
4. Schäfer SG, Dawes RLF, Elsenhans B, Forth W, K. S. Metals. In: Marquardt H, Schafer SG, McCellan R, Welsch F, eds. *Toxicology*. San Diego: Academic Press; :755-804.
5. Carrington CD, Bolger PM. An assessment of the hazards of lead in food. *Regul Toxicol Pharmacol* 1992;16:265-72.
6. ATSDR. Toxicologic Profile for Lead - Update Statement. In: Registry USDoHHS-PHS-AfTSA, ed. Atlanta; 1999:587.
7. Davies DJ, Thornton I, Watt JM, et al. Lead intake and blood lead in two-year-old U.K. urban children. *Sci Total Environ* 1990;90:13-29.
8. Nadig RJ. Treatment of lead poisoning. *Jama* 1990;263:2181-2.
9. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 1976;58:260-70.
10. Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, Korsch MJ, Vimpani G. Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. *J Lab Clin Med* 1997;130:51-62.
11. Bellingier D, Leviton A, Waternaux C, Needleman H, Rabinowitz M. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987;316:1037-43.
12. Silbergeld EK. Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991;91:63-70.
13. Ong CN, Phoon WO, Law HY, Tye CY, Lim HH. Concentrations of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. *Arch Dis Child* 1985;60:756-9.
14. Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, et al. Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect* 1998;106:667-74.
15. Koyashiki GAK. Níveis de chumbo em leite e sangue de doadores de banco de leite em município do Sul do Brasil. [Mestrado]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2008.
16. Barry PS. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br J Ind Med* 1975;32:119-39.
17. Kosnett M, Becker C, Osterloh J, Kelly T, Pasta D. Factors influencing bone lead concentration in a suburban community assessed by noninvasive K X-ray fluorescence. *J Am Med Assoc* 1994;271:197-203.
18. Smith DR, Osterloh JD, Flegal AR. Use of endogenous, stable lead isotopes to determine release of lead from the skeleton. *Environ Health Perspect* 1996;104:60-6.
19. Kehoe RA. The metabolism of lead in man in health and disease. I. The normal metabolism of lead. *J R Inst Public Health* 1961;24:81-97.
20. Alessio L, Foà V. Lead. In: Alessio L, Berlin A, Roi R, Boni M, eds. *Human biological monitoring of industrial chemicals series*. Brussels - Luxembourg: Commission of The European Communities; 1983:188.
21. Henretig FM. Lead. In: Goldfrank LR, ed. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill; 2002:1200-27.
22. Lauwerys R, Buchet JP, Roels H, Berlin A, Smeets J. Intercomparison program of lead, mercury, and cadmium analysis in blood, urine, and aqueous solutions. *Clin Chem* 1975;21:551-7.
23. Holness D, Nethercott J. Acute lead intoxication in a group of demolition workers. *Appl Ind Hyg* 1988;3:338-41.
24. Feldman RG. *Occupational and Environmental Neurotoxicology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
25. Matte T, Figueroa J, Burr G, et al. Lead exposure among lead-acid battery workers in Jamaica. *Am J Ind Med* 1989;16:167-77.
26. Marino P, Franzblau A, Lilis R, et al. Acute lead poisoning in construction workers: the failure of current protective standards. *Arch Environ Health* 1989;44:140-5.
27. Lilis R, Fischbein A, Diamond S, et al. Lead effects among secondary lead smelter workers with blood lead levels below 80 mcg/100ml. *Arch Environ Health* 1977;256-66.
28. Dahlgren J. Abdominal pain in lead workers. *Arch Environ Health* 1978:156-9.
29. Spivey G, Brown C, Baloh R, et al. Subclinical effects of chronic increased lead absorption: a prospective study. *J Occup Med* 1979;21:423-9.
30. Cullen M, Robins J, Eskenazi B. Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. *Medicine* 1983;62:221-47.
31. Cameron S, Davison AM, Grunfeld J-P, Kerr D, Ritz E, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford, Oxford University Press; 1992.
32. Woods JS. Hematopoietic system. In: Goyer RA, Klaassen C, Waalkes M, eds. *Metal Toxicology*. San Diego: Academic Press; 1995:287-304.
33. CDC. Preventing lead poisoning in young children - a statement by the Centers for Disease Control - Oct 1991: USDHHS-PHS-CDCP; 1991.
34. Lansdown R, Yule W, Urbanowicz MA, Hunter J. The relationship between blood-lead concentrations, intelligence, attainment and behaviour in a school population: the second London study. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;57:225-35.
35. Fulton M, Raab G, Thomson G, Laxen D, Hunter R, Hepburn W. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1987;1:1221-6.
36. Winneke G, Brockhaus A, Ewers U, Kramer U, Neuf M. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:553-9.
37. Needleman HL. Lead at low dose and the behavior of children. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1983;303:26-37.
38. Needleman HL, Gatsonis CA. Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *Jama* 1990;263:673-8.
39. Haenninen H, Hernberg S, Mantere P, Vesanto R, Jalkanen M. Psychological performance of subjects with low exposure to lead. *J Occup Med* 1978;20:683-9.
40. Hogstedt C, Hane M, Agrell A, Bodin L. Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-de-

- fined long-term exposure to lead. *Br J Ind Med* 1983;40:99-105.
41. Batuman V, Maesaka JK, Haddad B, Tepper E, Landy E, Wedeen RP. The role of lead in gout nephropathy. *N Engl J Med* 1981;304:520-3.
 42. Batuman V. Lead nephropathy, gout, and hypertension. *Am J Med Sci* 1993;305:241-7.
 43. Emmerson BT. Chronic lead nephropathy: the diagnostic use of calcium EDTA and the association with gout. *Aust Ann Med* 1963;12:310-24.
 44. Bennet W. Lead nephropathy. *Kidney Int* 1985;28:212-20.
 45. Wedeen RP, Malik DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Intern Med* 1979;139:53-7.
 46. Tuppurainen M, Wagar G, Kurppa K, et al. Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with long-term lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:175-80.
 47. Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992;135:1208-19.
 48. Siegel M, Forsyth B, Siegel L, Cullen MR. The effect of lead on thyroid function in children. *Environ Res* 1989;49:190-6.
 49. Huseman CA, Varma MM, Angle CR. Neuroendocrine effects of toxic and low blood lead levels in children. *Pediatrics* 1992;90:186-9.
 50. Rosen JF, Chesney RW, Hamstra A, DeLuca HF, Mahaffey KR. Reduction in 1,25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. *N Engl J Med* 1980;302:1128-31.
 51. Koo WW, Succop PA, Bornschein RL, et al. Serum vitamin D metabolites and bone mineralization in young children with chronic low to moderate lead exposure. *Pediatrics* 1991;87:680-7.
 52. Alexander BH, Checkoway H, van Netten C, et al. Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Med* 1996;53:411-6.
 53. Lin S, Hwang SA, Marshall EG, Stone R, Chen J. Fertility rates among lead workers and professional bus drivers: a comparative study. *Ann Epidemiol* 1996;6:201-8.
 54. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000;108:45-53.
 55. Hu H. Knowledge of diagnosis and reproductive history among survivors of childhood plumbism. *Am J Public Health* 1991;81:1070-2.
 56. McMichael AJ, Vimpani GV, Robertson EF, Baghurst PA, Clark PD. The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome. *J Epidemiol Community Health* 1986;40:18-25.
 57. Baghurst PA, Robertson EF, McMichael AJ, Vimpani GV, Wigg NR, Roberts RR. The Port Pirie Cohort Study: lead effects on pregnancy outcome and early childhood development. *Neurotoxicology* 1987;8:395-401.
 58. Ernhart CB, Wolf AW, Kennard MJ, Erhard P, Filipovich HF, Sokol RJ. Intrauterine exposure to low levels of lead: the status of the neonate. *Arch Environ Health* 1986;41:287-91.
 59. Needleman HL, Rabinowitz M, Leviton A, Linn S, Schoenbaum S. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *Jama* 1984;251:2956-9.