

# **QUANDO COMEÇA O SATURNISMO?**

**Ricardo Cordeiro**

**Tese apresentada ao Departamento de Medicina Preventiva e Social  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para a obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva**

**Campinas - SP  
1995**

**C811q**

**24929/BC**

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado, apresentada a Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, para obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva. Campinas, 20 de abril de 1995.

ii

*Euclides Lima Filho*

Prof.Dr. Euclides Custódio de Lima Filho  
Orientador

Cordeiro, Ricardo

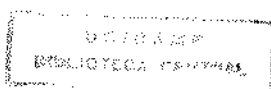
C811q Quando Começa o Saturnismo? / Ricardo Cordeiro. --  
Campinas, SP : [s.n.], 1995

Orientador : Euclides Custódio de Lima Filho.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Intoxicação por chumbo. 2. Epidemiologia. 3. Regressão.  
4. Neuropatia. 5. Saúde ocupacional. I. Lima Filho, Euclides  
Custódio de. II. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

3510/173



**Prof. Dr.**

**Euclides Custódio de Lima Filho**

**orientador**

*Era ele que erguia casas  
Onde antes só havia chão.  
Como um pássaro sem asas  
Ele subia com as casas  
que lhe brotavam da mão.*

Trecho de  
*O Operário em Construção,*  
Vinícius de Moraes.

Esta tese é dedicada aos trabalhadores brasileiros, que, apesar de todas as dificuldades, seguem construindo este país.

## **AGRADEÇO:**

Ao Prof. Dr. Euclýdes Custódio de Lima Filho, pela orientação brilhante a mim dispensada durante toda a elaboração desta tese, pela flexibilidade dada ao tratamento do tema e pelo rigor metodológico exigido.

Ao Prof. Dr. Paulo Eduardo Toledo Salgado, pelas discussões sobre temas de toxicologia, pelas sugestões sobre a estruturação do texto e pela imprescindível ajuda nas análises toxicológicas.

À Profª. Dra. Marilisa Berti de Azevedo Barros e ao Prof. Dr. Djalma Carvalho Moreira Filho, pela crítica judiciosa que fizeram ao projeto desta tese durante meu processo de qualificação.

Aos colegas da área de Epidemiologia do DMPS/FCM/UNICAMP, Ana Segall Corrêa, Djalma Carvalho Moreira Filho, Heleno Rodrigues Corrêa Filho, Helenice Bosco de Oliveira, Marilisa Berti de Azevedo Barros e Maria Ríta Donalísio, pela estrutura que criaram ao longo dos anos para o ensino e a pesquisa em epidemiologia, estrutura da qual me considero um produto.

Aos colegas da Disciplina de Medicina do Trabalho do DSP/FMB/UNESP, Maria Cecília Pereira Binder e Ildeberto Muniz de Almeida, pelas discussões sobre temas de saúde ocupacional e por assumirem tarefas minhas quando eu me dedicava a esta tese.

Aos demais colegas do DSP/FMB/UNESP, pelo incentivo constante no preparo desta tese.

À Profª. Dra. Beatriz Helena Lefèvre, pelas discussões sobre temas de neuropsicologia.

Ao Prof. José Salvador Lepera, pela imprescindível ajuda nas análises toxicológicas.

À médica Maria Dorvalina da Silva, pelas discussões sobre temas de neurologia e pela imprescindível ajuda nos exames eletroneurográficos e eletromiográficos.

Às psicólogas Cleide Oliveira Santos, Léa Constantino e Maria Luiza Leão Salerno Malatesta, pelas discussões sobre temas de psicologia e pela imprescindível ajuda nos testes neurocomportamentais.

Ao engenheiro Tarcísio José da Conceição Tenório, ao médico Ozório Pedro de Campos Leite, ao auxiliar de enfermagem Geraldo Vadileti, à secretária Adriana Toledo e à diretoria da Companhia Americana Industrial de Ônibus, pelo apoio na avaliação dos trabalhadores do grupo controle.

Ao técnico de segurança Márcio Rocha e à diretoria de sua empresa, pelo apoio na avaliação dos trabalhadores do grupo exposto.

Ao biólogo Lourenço Rúbio Mira, pela imprescindível ajuda na realização das análises bioquímicas.

À auxiliar acadêmica Conceição Vadileti, pela imprescindível ajuda nas coletas de amostras sanguíneas.

Ao Laboratório de Toxicologia do Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-UNESP, pela realização das análises toxicológicas.

Ao Laboratório de Análises Clínicas da Divisão Médica Auxiliar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela realização das análises bioquímicas e hematológicas.

À Seção de Hematologia da Divisão Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, pela realização das análises hematológicas.

Ao Departamento de Neurologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, pela realização dos exames eletroneurográficos e eletromiográficos.

Ao Prof. Dr. João Lauro Viana de Camargo e à Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, pela retaguarda institucional a mim oferecida durante a realização desta tese.

À Fundação para o Desenvolvimento da UNESP, pelo financiamento dos trabalhos de campo desta tese, processo FUNDUNESP 277/94-DFP/F/CBS.

Ao CNPq, pela bolsa de doutorado a mim concedida durante a realização desta tese, processo 141069/92-9.

E, por fim, aos 40 trabalhadores que se dispuseram a perder alguns finais de semana e um pouco de sangue nesta pesquisa. Estes, ao aceitarem ser objetos desta tese, deram crédito a mim e à equipe que comigo trabalhou, valorizando nossa profissão de pesquisadores.

To say that a disease depends upon certain factors is not to say much, until we can also form an estimate as to how largely each factor influences the whole result.

Sir Ronald Ross, 1911.



---

# APRESENTAÇÃO

Duzentas páginas à frente acaba uma história começada há dez anos.

Em 1985, mais precisamente em 01/12/85, após ter abandonado a residência pela metade, iniciei-me no ofício de médico em um ambulatório público de saúde ocupacional, no interior do estado de São Paulo.

Obra do acaso, era o emprego que tinha na ocasião. O titular da vaga se afastara por problemas de saúde e eu estava desempregado. Finalmente a Universidade e eu nos livrávamos um do outro, pensava.

No ambulatório tomei contato pela primeira vez com uma situação de risco da qual nunca tinha ouvido falar: exposição ao chumbo. Eram centenas de trabalhadores expostos que procuravam o serviço para avaliações. A sensação que eu e toda a equipe técnica tínhamos era de que a maioria deles estava doente, embora em só uma parcela conseguíssemos fechar o diagnóstico.

Os três anos que trabalhei no serviço me ensinaram mais que os seis de faculdade sobre o que é doença. Ali comecei uma história de amor sem retorno pelas questões da Saúde do Trabalhador e da Saúde Pública, e me tornei devedor daqueles trabalhadores que o freqüentavam.

Este estudo vem para saldar parte desta dívida. Chega tarde, é verdade. Em 1989, quando iniciei o curso de pós-graduação no DMPS/FCM/UNICAMP, meu

projeto de mestrado era exatamente este, que depois foi adiado para o doutorado por incapacidade minha de levá-lo adiante na ocasião.

Assim, mais do que concluir o doutorado em Saúde Coletiva, esta tese vem para retribuir um pouco do que aprendi com as centenas de Josés, Joões e Antônioos que passaram pelo meu consultório naqueles anos. Trata-se de um estudo observacional, predominantemente transversal, cuja população estudada foi alocada aleatoriamente, onde foram comparados sinais neurológicos e neurocomportamentais de dois grupos de trabalhadores, que se diferenciavam quanto à exposição ao chumbo.

No primeiro capítulo, Introdução, apresento o chumbo como um problema de saúde pública.

No segundo capítulo apresento alguns conceitos básicos em Saúde Ocupacional, que serão utilizados no decorrer da argumentação da tese.

No terceiro capítulo faço uma revisão bibliográfica sobre os trabalhos abordando repercussões neurológicas centrais e periféricas em indivíduos expostos a baixas concentrações de chumbo.

No quarto capítulo, o mais distante do eixo chumbo/trabalho/saúde, faço uma revisão sobre o tema *confounding* em epidemiologia, que será útil para o entendimento de alguns procedimentos metodológicos utilizados.

No quinto capítulo descrevo material e método utilizados.

O sexto capítulo é consagrado à apresentação dos resultados.

No sétimo capítulo os resultados são discutidos.

No oitavo capítulo são apresentadas as conclusões deste estudo.

À luz dos oito capítulos precedentes, respondo a pergunta título do trabalho no epílogo.

Há ainda um apêndice onde a totalidade dos dados produzidos é apresentada, e por fim apresentam-se as referências bibliográficas.

---

# RESUMO

Trata-se de um estudo observacional, transversal, com população de estudo aleatorizada, cujo objetivo foi estudar a ocorrência de manifestações nervosas centrais e periféricas em trabalhadores expostos ao chumbo, com indicadores biológicos de exposição (Pb-S) e de efeito (ALA-U) abaixo dos atuais limites de tolerância biológica estabelecidos no Brasil.

Para tanto, através de um algoritmo randômico, foram alocados 20 trabalhadores expostos ocupacionalmente ao chumbo em uma fábrica de baterias elétricas de médio porte no interior do estado de São Paulo, que apresentavam valores de Pb-S e ALA-U no momento do estudo, bem como nos 2 anos precedentes, sempre abaixo de 60 µg/dl e 10 mg/l, respectivamente. Estes trabalhadores foram submetidos a exames eletroneurográficos dos nervos mediano direito, ciático popliteo externo direito, radial direito, radial esquerdo e sural direito; bem como a um conjunto de avaliações neurocomportamentais constituído pelos testes *Profile of Mood State*, *Wechsler Memory Scale*, Memória Auditiva Beatriz Lefèvre, Bateria Mecânica Léon Walther, Atenção Concentrada Suzy Cambraia e *Wechsler Adult Intelligence Scale*. Estes resultados foram comparados aos obtidos em um grupo controle de 20 trabalhadores alocados

randomicamente a partir de uma indústria metalúrgica de grande porte do interior do estado de São Paulo.

No grupo exposto foram encontrados sinais inequívocos de comprometimento dos nervos radiais (diminuição da velocidade de condução do impulso nervoso), e sinais de comprometimento de memória, humor e coordenação motora fina. Quando comparados com os resultados do grupo controle, as diferenças dos exames eletroneurográficos e neurocomportamentais obtiveram nível de significância  $p=0,0067$  e  $p=0,0194$ , respectivamente.

Ajustando-se um modelo de regressão linear simples da velocidade de condução do impulso elétrico do nervo radial sobre a plumbemia, sugere-se que o valor do limite de tolerância biológica para a Pb-S deva ser reduzido para 32  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

---

# ÍNDICE

<b>CAPÍTULO 1</b>	
INTRODUÇÃO _____	17
<b>CAPÍTULO 2</b>	
LIMITES DE TOLERÂNCIA BIOLÓGICA _____	22
<b>CAPÍTULO 3</b>	
CHUMBO E SISTEMA NERVOSO _____	29
<b>CAPÍTULO 4</b>	
SOBRE <i>CONFOUNDING</i> _____	42
4.1 Introdução _____	43
4.2 Alguns Conceitos _____	45
4.3 Definição _____	47
4.4 Características do <i>Confounding</i> _____	48
4.4.1 relação causal _____	48
4.4.2 presença diferenciada _____	49
4.4.3 fator estranho _____	49
4.5 Controle do <i>Confounding</i> _____	50
4.5.1 restrição _____	51
4.5.2 estratificação _____	52
4.5.3 emparelhamento _____	52
4.5.4 aleatorização _____	53
4.5.5 métodos multivariados _____	55
4.6 <i>Confounding</i> em Coortes _____	56
4.7 <i>Confounding</i> em Caso-Controle _____	56

4.8 Diagnóstico	57
4.8.1 mudança na estimativa do risco	57
4.8.2 “associação” determinante/ <i>confounding</i>	58
4.8.3 média ponderada	61
<b>CAPÍTULO 5</b>	
MATERIAL E MÉTODO	63
5.1 Hipóteses de Trabalho	64
5.2 Análise	68
5.3 Tamanho Amostral	70
5.4 Controle de <i>Confoundings</i>	73
5.5 Avaliações	80
5.6 Gerenciamento de informações	87
<b>CAPÍTULO 6</b>	
RESULTADOS	88
6.1 Exames Toxicológicos	90
6.2 Estudo Eletroneurográfico	93
6.2.1 comparação entre médias	93
6.2.2 regressão linear	97
6.3 Estudo Neurocomportamental	100
<b>CAPÍTULO 7</b>	
DISCUSSÃO	105
7.1 Existe Doença abaixo dos LTB	106
7.2 Sobre a Reversibilidade dos Efeitos Neurológicos do Chumbo	111
7.3 Reajustando o LTB da Pb-S	124
7.3.1 Sobre a Regressão Linear	124
7.3.2 Um Novo Valor para o LTB da Pb-S	132
7.4 A Utilização do LTB da Pb-S como Elemento Diagnóstico na IPCh	148

<b>CAPÍTULO 8</b>	
<b>CONCLUSÕES</b> _____	155
<b>EPÍLOGO</b>	
<b>QUANDO COMEÇA O SATURNISMO?</b> _____	158
<b>APÊNDICE</b> _____	162
<b>BIBLIOGRAFIA</b> _____	189



## **CAPÍTULO 1**

---

# **INTRODUÇÃO**

O chumbo é um metal encontrado na natureza em estado livre, bem como em composição com vários outros elementos. Apresenta número atômico igual a 82, peso atômico igual a 207,21 e ponto de fusão igual a 327 °C. A partir de 550 °C começa a produzir vapor, entrando em ebulição ao atingir cerca de 1740 °C. Em interação com outros elementos dá origem a compostos tais como: sulfato de chumbo, cromato de chumbo, arsenato de chumbo, dióxido de chumbo, brometo de chumbo, chumbo-tetraetila, chumbo-tetrametila, litargírio (PbO), zarcão (Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), alvaiade [PbCO<sub>3</sub>.Pb(OH)<sub>2</sub>].

Devido ao seu baixo ponto de fusão, ductibilidade e facilidade em formar ligas metálicas, o chumbo foi um dos primeiros metais a ser manipulado pelo homem, que já desde a antiguidade utilizava-o na fabricação de utensílios, armas e adornos. Sua utilização provavelmente precedeu o início do uso do cobre em cerca de 9000 anos (Wooley, 1984). No British Museum há uma estatueta de chumbo cuja data é estimada em 3800 a.C. (Cosenza, 1989). Foi no entanto a partir do século XVIII que sua utilização atingiu grande escala, quando passou a ser incorporado aos processos industriais então nascentes.

Estima-se que a concentração de chumbo atmosférico venha aumentando progressivamente. Camadas de neve da região Ártica, que se depositaram há cerca de 2000 anos, apresentam concentração de chumbo da ordem de 0,005 µg/kg. A concentração em camadas que se depositaram após 1750 - data que marca o início da Revolução Industrial - aumenta de forma acentuada, particularmente nas últimas

décadas, atingindo 0,20 µg/kg em 1965, 400 vezes maior que os níveis “naturais” (Morozumi, 1969). Estudos em esqueletos humanos enterrados antes da disseminação do uso do chumbo demonstram um aumento de cerca de cem vezes na carga óssea do metal entre 3000 A.C. e o presente (Shapiro et alli, 1975; Ericson et alli, 1979; Grandjean et alli, 1979).

Atualmente o chumbo metálico é utilizado em mais de duzentos processos industriais diferentes (World Health Organization, 1977), entre os quais se destacam o da produção de acumuladores elétricos, ligas de chumbo, chapas, tubos, revestimentos de cabos e a produção de vários pigmentos utilizados na indústria química. Compostos orgânicos de chumbo até recentemente eram utilizados como antidetonantes na gasolina em nosso meio.

Os riscos à saúde associados à exposição ao chumbo foram constatados há pelo menos 2000 anos (Spínola et alli, 1980; Windebank, 1993). Hipócrates (século IV a.C.), Nicander (II a.C.), Dioscórides (II) e Ramazzini (XVIII) descreveram sintomas relacionados à exposição ao metal (Cosenza, 1989). Em nosso meio, os estudos sobre a intoxicação pelo chumbo foram inaugurados em 1880, por intermédio do trabalho *Intoxicação Saturnina Chronica*, tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Bahia por Castilho (1880).

Diferentemente de outros metais - como o ferro, o zinco, o cobalto, o cromo, o manganês, o cobre - o chumbo é um elemento absolutamente estranho ao metabolismo humano, em qualquer quantidade. Sua presença nos diversos tecidos, a

partir de uma concentração limiar, interfere em diversas passagens metabólicas, causando os sinais e sintomas da doença conhecida como saturnismo<sup>1</sup> ou intoxicação pelo chumbo. Tal quadro pode tanto ter origem ambiental, mais restrito às crianças, quanto origem profissional, quando é chamado de intoxicação profissional pelo chumbo (IPCh).

Classicamente, a IPCh é caracterizada por sinais e sintomas inespecíficos se tomados isoladamente (tais como fraqueza e desconforto na musculatura antigravitária dos membros inferiores, epigastralgia, empachamento pós-prandial, náuseas, sonolência, cefaléia inespecífica, anorexia, palidez cutânea, hipertensão arterial sistêmica), mas que em seu conjunto, e associadamente à história ocupacional e perfil laboratorial do trabalhador, fecham o diagnóstico sem dificuldade.

Assiste-se hoje à diminuição da ocorrência da IPCh nos países do primeiro mundo (onde chegou a atingir proporções epidêmicas durante o final do século XIX<sup>2</sup>), enquanto nos países como o nosso esta doença avança ainda (Spínola et alli, 1980). Apesar da inexistência de dados sistematizados sobre a sua prevalência em nosso meio, as informações atualmente disponíveis permitem supor que ela seja relativamente alta. Somente na cidade de Bauru, região noroeste do estado de São

---

<sup>1</sup> Quando em contato com outros metais fundidos, o chumbo forma ligas que mantêm predominantemente sua cor. Tal fato era interpretado pelos alquimistas da Idade Média como absorção dos outros metais pelo chumbo, que foi então denominado de Saturno, em analogia ao deus da mitologia grega que comia seus próprios filhos (Alvares, 1987).

<sup>2</sup> Usando registros hospitalares, Richards (1967) estimou em cerca de 85.000 o número de casos de IPCh ocorridos em Utah, Estados Unidos, entre 1872 e 1904, decorrente de atividades de mineração.

Paulo, foram diagnosticados 800 casos de saturnismo em trabalhadores de duas indústrias de acumuladores elétricos, entre 1985 e 1987 (Cordeiro, 1988). Em pesquisa realizada na região da Grande Belo Horizonte em 1987, encontrou-se 52% de prevalência da IPCh entre trabalhadores do setor de fabricação e reformas de acumuladores elétricos (Rocha & Horta, 1987). Em 1989 encontrou-se uma prevalência de IPCh de 38% entre trabalhadores da linha de produção da maior fábrica de acumuladores elétricos da cidade de Campinas (Prefeitura Municipal de Campinas, 1989).

Assim, o controle e a prevenção da IPCh constitui, em nosso meio, um problema de saúde pública. Como tal, deve ser equacionado através de ações técnicas - de higiene industrial e médicas - no âmbito da fábrica, conjugadas a ações de normatização, de cunho eminentemente político e de abrangência geral.

## **CAPÍTULO 2**

---

# **LIMITES DE TOLERÂNCIA BIOLÓGICA**

*A American Conference of Governmental Industrial Hygienists* define higiene ocupacional como “a ciência e a arte devotadas ao reconhecimento, avaliação e controle dos riscos ambientais e estresse originados do ou no local de trabalho, que podem causar doença, comprometimento da saúde e bem-estar ou significativo desconforto e ineficiência entre os trabalhadores, ou membros de uma comunidade” (ACGIH, 1959). Della Rosa & Colacioppo (1994) ressaltam que o termo higiene ocupacional, em relação à higiene industrial ou higiene do trabalho, reflete melhor o conteúdo e objetivos da prevenção dos agravos à saúde decorrentes do trabalho, sendo atualmente recomendada por diversas entidades da Comunidade Européia e pela Organização Mundial de Saúde.

No âmbito da higiene ocupacional encontra-se a monitorização ambiental, que foi definida pelo comitê misto constituído pela Comissão da Comunidade Européia (CCE), *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) e *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) como “a medida e a avaliação de agentes no ambiente para estimar a exposição ambiental e o risco à saúde por comparação dos resultados com referências apropriadas” (Berlin et alli, 1982).

Por muitos anos a monitorização do ambiente de trabalho foi tida como prática privilegiada na prevenção de alterações nocivas decorrentes de exposições ocupacionais (Bernard & Lauwerys, 1987). Entretanto, os efeitos de um xenobiótico sobre a saúde de uma população de trabalhadores expostos são apenas parcialmente

“explicados” por sua concentração ambiental, isto é, não é forte a correlação entre exposição ambiental e efeito.

Tal fato se justifica devido à grande variabilidade individual da absorção e da sensibilidade aos diversos xenobióticos. “Trabalhadores não podem ser vistos como um grupo homogêneo de indivíduos expostos a agentes químicos sob condições satisfatoriamente controladas” (Bernard & Lauwerys, 1987). Entre outros, fatores tais como tempo acumulado de trabalho, extensão da jornada de trabalho, ventilação pulmonar, esforço muscular despendido, hábitos alimentares, tabagismo, alcoolismo, sexo, idade, raça, distúrbios de saúde concomitantes, exposições não ocupacionais, etc., modulam efetivamente as relações que se estabelecem entre a concentração ambiental de um xenobiótico, a sua dose interna<sup>1</sup> e o seu efeito biológico.

Complementarmente à monitorização ambiental, para o controle e prevenção da IPCh preconiza-se a monitorização biológica. Tal é definida pelo comitê misto CCE/NIOSH/OSHA como “a medida e avaliação de agentes químicos ou de seus produtos de biotransformação em tecidos, secreções, excreções, ar exalado ou alguma combinação desses, para estimar a exposição ou risco à saúde quando comparado a uma referência apropriada” (Berlin et alli, 1982). A monitorização biológica visa estimar a quantidade biodisponível (dose interna) do agente químico, complementando a avaliação ambiental e fornecendo uma base mais sólida para o

---

<sup>1</sup> Definida como a quantidade ou concentração de um agente químico no seu sítio de ação, isto é, onde sua presença leva a um dado efeito (Alessio & Foà, 1985). No caso do chumbo, a dose tal como definida é praticamente impossível de ser determinada efetivamente, sendo estimada pela concentração sérica do metal, que assume o papel de um índice de exposição e concentração em órgãos críticos (Nordberg, 1976).



desenvolvimento dos limites permissíveis relacionados à poluição do meio; além de estabelecer intervalos dos valores de referência de normalidade dos indicadores biológicos de exposição (Della Rosa et alli, 1991).

Por definição, a monitorização biológica restringe-se ao acompanhamento de parâmetros bioquímicos estritamente dentro dos limites da normalidade, reservando-se o termo monitorização biológica de efeito para “a medida e avaliação de efeitos biológicos precoces, para os quais não foi ainda estabelecida relação com prejuízos à saúde, em trabalhadores expostos, para estimar a exposição e/ou os riscos para a saúde quando comparados a uma referência apropriada” (Zielhuis & Henderson, 1986). Por efeito biológico entende-se “uma alteração bioquímica, funcional ou estrutural, que resulta da reação do organismo à exposição” (Della Rosa & Siqueira, 1989). Esta alteração é considerada não nociva (National Academy of Science, 1975) quando:

(1) não resultar em transtornos da capacidade funcional nem da capacidade do organismo em compensar nova sobrecarga;

(2) for reversível;

(3) não diminuir perceptivelmente a capacidade do organismo em manter sua homeostasia;

(4) não aumentar a suscetibilidade do organismo aos efeitos indesejáveis de outros fatores de risco ambiental.

O comitê misto CCE/NIOHS/OSHA ainda define o termo vigilância à saúde como uma prática de “exames médico-fisiológicos periódicos de trabalhadores expostos com o objetivo de proteger a saúde e prevenir o aparecimento de doença” (Berlin et alli, 1982), quando já se pode falar em lesões pré-clínicas, advindas de efeitos tóxicos do xenobiótico.

Na prática, a monitorização biológica, a monitorização biológica de efeito e a vigilância à saúde perfazem um *continuum* com fronteiras tão imprecisamente definidas quanto o são os limites entre a saúde e a doença. As três se utilizam da determinação e do acompanhamento de indicadores biológicos, definidos no Anexo II da Norma Regulamentadora Nº 7, do Ministério do Trabalho, como “toda e qualquer substância endógena ou exógena no organismo, cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos, ar exalado, avalie a intensidade da exposição ocupacional a agentes químicos.” (Brasil. Ministério do Trabalho, 1986).

Os indicadores biológicos são classificados em dois grupos, de acordo com sua natureza: indicadores de dose interna e indicadores de efeito (Della Rosa et alli, 1991).

Os indicadores de dose interna “podem refletir a dose real da substância no sítio onde exerce sua ação, ou estimar, de forma indireta, o grau de exposição, desde que o teor da substância no material biológico esteja correlacionado com a concentração ambiental. Além disso, permite avaliar a concentração do agente químico nos órgãos e/ou tecidos a partir dos quais, uma vez acumulada a substância,

esta é lentamente liberada” (Della Rosa & Colacioppo, 1994). Segundo Siqueira (1992), “são usados na monitorização biológica, na vigilância à saúde ou ainda no diagnóstico das intoxicações profissionais. A concentração de chumbo no sangue (Pb-S) é considerada por alguns toxicologistas um exemplo de indicador de dose interna, embora esta consideração seja contestada por outros, argumentando que na realidade a Pb-S não se correlaciona bem com a concentração do chumbo em seus sítios de ação, refletindo melhor a exposição ao metal.

Os indicadores de efeito “revelam alterações no organismo resultantes da ação do agente químico em qualquer tecido, órgão ou sistema. (...) Tais indicadores permitem avaliar diretamente o risco à saúde e prevenir a manifestação de efeitos nocivos” (Della Rosa & Colacioppo, 1994). Siqueira (1992) refere que “mostram aplicação na monitorização biológica de efeito, se evidenciam efeito nocivo<sup>2</sup>”; na vigilância à saúde, se detectam precocemente a intoxicação; e no diagnóstico e prognóstico da intoxicação. A dosagem urinária do ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA-U), que aumenta quando o chumbo inibe a atividade da enzima  $\delta$ -aminolevulínico desidratase, é um exemplo de indicador de efeito.

A partir do conhecimento da relação exposição/dose interna/efeito, são propostos para os indicadores biológicos limites biológicos de exposição ou limites

---

<sup>2</sup>Embora, conforme a definição vista anteriormente, a monitorização biológica de efeito visa acompanhar efeitos biológicos precoces, para os quais não foi ainda estabelecida relação com prejuízos à saúde (Zielhuis & Henderson, 1986).

de tolerância biológica (LTB), quantidades máximas ou mínimas que assegurem a manutenção da saúde do indivíduo exposto<sup>3 4</sup> (Siqueira, 1992).

No Brasil, LTB estabelecidos para vários agravos, inclusive a exposição ao chumbo, constituem norma legal desde 1983 (Brasil. Ministério do Trabalho, 1988).

---

<sup>3</sup> O Anexo II da Norma Regulamentadora nº 7, editado em 1983, (Ministério do Trabalho - Brasil, 1988) define LTB como "a alteração e/ou concentração máximas, que não podem ser ultrapassadas, de uma substância endógena no organismo, cuja determinação se faz nos fluidos biológicos, tecidos, ar exalado, quando da avaliação da intensidade da exposição ocupacional a agentes químicos". Sugiro que esta definição seja complementada com a inserção de "ou mínimas" em "... e/ou concentração máximas", e que a palavra "endógena" seja abolida do texto.

<sup>4</sup> Este conceito de limite de tolerância é próprio da toxicologia. Na área de bioestatística o limite de tolerância tem a seguinte conceituação:

Seja T uma estatística baseada em amostra de tamanho n de uma população cuja densidade é  $f(x, \theta)$ . Então  $L(T)$  e  $l(T)$  definidos por

$$\Pr \left\{ \int_{l(T)}^{L(T)} f(x, \theta) dx \geq P \right\} \geq \gamma$$

são, respectivamente, os limites de tolerância superior e inferior que com  $100\gamma$  % de probabilidade cobrem P da área de  $f(x, \theta)$  (Lima Fº, 1967).

## **CAPÍTULO 3**

---

# **CHUMBO E SISTEMA NERVOSO**

Os LTB são fixados de acordo com informações provenientes das indústrias e de investigações científicas, refletindo inclusive critérios estabelecidos em consonância com a política de saúde ocupacional do país (Mendes, 1980). Têm variado ao longo do tempo, tanto internacionalmente quanto no Brasil.

O Ministério do Trabalho estabeleceu em 1983 o valor de 60 µg/dl como o LTB aplicado à Pb-S (Brasil. Ministério do Trabalho, 1988). Para a ALA-U o valor estabelecido foi de 15 mg/l (Brasil. Ministério do Trabalho, 1988). Assim, conforme o conceito de LTB visto no capítulo anterior, a conservação dos valores de Pb-S e ALA-U abaixo de tais limites asseguraria a manutenção da saúde do trabalhador exposto; desde que não estivesse sujeito a outros agravos, evidentemente.

Estes LTB foram fixados a partir de trabalhos realizados na América do Norte, patrocinados pela ACGIH. Tal procedimento merece dois tipos de considerações: quanto ao processo de transposição destes limites para a nossa realidade, e quanto à própria magnitude destes limites.

Para exemplificar como a simples importação de índices pode às vezes descaracterizá-los, com relação à transposição dos limites estabelecidos pela ACGIH, à parte o rigor científico e a isenção com que foram determinados, o foram para serem aplicados a uma população de trabalhadores que não apresenta características étnicas, econômicas e sociais semelhantes às nossas. Não há garantia alguma, *a priori*, de que níveis de exposição ao chumbo seguros para trabalhadores norte-

americanos - isto é, que não impliquem no desenvolvimento de IPCh - também o sejam para trabalhadores brasileiros.

A NIOSH recomenda (1972) , por exemplo, que trabalhadores não sejam submetidos, em sua jornada de trabalho, a concentrações atmosféricas de chumbo superiores a  $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Se este é um bom limite ambiental na prevenção de IPCh para os trabalhadores americanos, não necessariamente pode ser transposto automaticamente para a nossa realidade, sem que antes seja analisado em que medida, por exemplo, fatores particulares - tais como a extensão média da jornada de trabalho brasileira, a composição da dieta dos trabalhadores brasileiros, ou mesmo a sua ventilação pulmonar durante a jornada de trabalho - estão influenciando na carga corpórea de chumbo absorvida.

É sabido que linhas de produção com baixa incorporação de tecnologia - como é o caso da maioria das fábricas e reformadoras de acumuladores elétricos em nosso meio - exigem grande esforço muscular dos trabalhadores para operá-las<sup>1</sup>. Jornadas de trabalho extenuantes, por sua vez, submetem o trabalhador a um regime de hiperpnéia. Um trabalhador sob ritmo de trabalho muscular intenso pode ventilar cerca de até 15 vezes mais que outro em repouso.

Por outro lado, o aumento potencial da carga corpórea de chumbo pode ser expresso como:

---

<sup>1</sup> Na fábrica de baterias que forneceu a base populacional para esta tese, moderna em relação aos padrões nacionais, pude pessoalmente observar que já nas primeiras horas da jornada de trabalho de um dia de temperatura amena os operários tinham seus macacões molhados de suor devido ao esforço físico despendido na linha de montagem.

$$CCC = C \cdot V \cdot F \cdot T \cdot 10^{-3}$$

onde CCC = aumento potencial da carga corpórea de chumbo, em mg; C = concentração atmosférica de chumbo, em mg/m<sup>3</sup>; V = ventilação pulmonar, em m<sup>3</sup>/dia; F = fração retida do chumbo inalado e T = tempo de exposição, em dias (Alessio & Foà, 1983).

Ainda dentro desta linha de raciocínio, sabe-se que dietas pobres em cálcio e ferro podem aumentar a absorção do chumbo pelo trato intestinal, bem como aumentar a deposição deste metal nos ossos. Também dietas pobres em fósforo podem aumentar a absorção intestinal do chumbo (Six & Goyer, 1970; Goyer & Mahaffey, 1972; Mahaffey, 1974). Talvez seja essa a situação da dieta média dos trabalhadores brasileiros quando comparada com a de seus colegas norte-americanos.

Conclui-se, portanto, que mesmo estando a concentração atmosférica de chumbo dentro de limites seguros em outros países, em nosso meio o chumbo absorvido durante a jornada de trabalho pode ser bastante elevado em consequência de condições particulares dos trabalhadores brasileiros, como uma maior taxa de ventilação pulmonar ou diferenças no padrão alimentar, por exemplo.

Acrescente-se a isso o fato de que as alterações do desgaste muscular e da dieta anteriormente citadas podem estar contribuindo para o surgimento relativamente precoce das alterações metabólicas e funcionais da IPCh, como acontece em outros tipos de intoxicações.



Além dos problemas relacionados à transposição de limites para a realidade brasileira, há outra ordem de questionamento, justamente referente a alguns de seus valores. Tal questionamento vem surgindo, no que diz respeito à intoxicação profissional pelo chumbo, na medida em que avançam as pesquisas a respeito do comprometimento do sistema nervoso decorrente da exposição ao metal.

Até meados da década de 70 consideravam-se os distúrbios da síntese da hemoglobina, através da inibição das enzimas  $\delta$ -aminolevulínico desidratase e heme-sintetase, os primeiros efeitos adversos associados à elevação da concentração do chumbo nos tecidos moles (Wladrom & Stoefen, 1974), muito embora já se conhecessem alguns distúrbios do sistema nervoso central associados à IPCh - tais como hiperatividade, irritabilidade e depressão (Byers, 1959; Eisler & Bartousek, 1960; National Academic of Science, 1972) - e já se soubesse que alguns desses distúrbios ocorriam logo nas fases iniciais da doença (Dingwall-Fordice & Lane, 1963; Catton, 1970; Silbergeld, 1974). Também era sabido que portadores assintomáticos de IPCh podiam apresentar disfunções nervosas periféricas (Sessa, 1965; Catton, 1970, Seppäläinen & Hernberg, 1972), caracterizadas pela diminuição da velocidade de condução do impulso nervoso, predominantemente em fibras motoras dos membros superiores (Adams & Victor, 1981; Adams & Asburi, 1984), cuja etiopatogenia não está ainda hoje claramente estabelecida<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Sobre isto será discutido no capítulo 7, seção 7.2.

A partir desta época, entretanto, vários grupos independentes de pesquisadores começaram a chamar a atenção para a presença de disfunções neurológicas, mesmo em faixas de exposição ao chumbo até então considerados insuficientes para provocar doença; não obstante o registro importante de alguns autores - como Paulev (1979), Spivey (1980), Nielsen (1982) e Triebig (1984) - que não conseguiram demonstrar alterações nestes níveis de exposição.

Em 1975, Vitale descreveu dois casos de neuropatia crônica em indivíduos que trabalhavam com chumbo, cujas Pb-S eram respectivamente 48 e 51  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . No mesmo ano, Seppäläinen et alli (1975) demonstraram haver diminuição da velocidade de condução motora máxima (MMCV) dos nervos mediano e ulnar, bem como diminuição da velocidade de condução de fibras motoras lentas (CVSF) do nervo ulnar, de 26 trabalhadores com Pb-S compreendida entre 50 e 70  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , e que não apresentavam manifestações clínicas segundo avaliação médica tradicional. A respeito destes dois trabalhos, Repko & Corum (1984) comentaram: "Ambos os estudos (...) demonstraram que os sinais clínicos de anormalidade do nervo periférico ocorrem em níveis baixos de absorção, que tais efeitos não são exemplos isolados de susceptibilidade aumentada pouco comum e, ainda, que são quantitativamente observáveis com métodos eletrofisiológicos adequados. Finalmente, o atual estudo de Seppäläinen et alli, juntamente com seus estudos anteriores, indicam claramente um

padrão dose-resposta<sup>3</sup> entre o nível de chumbo no sangue e a velocidade de condução”.

Em 1977, Abbritti et alli estudaram 118 trabalhadores - sem nenhum antecedente clínico ou neurológico que pudesse acarretar disfunção neurológica periférica - ocupacionalmente expostos ao chumbo inorgânico em indústrias de pigmentos e cerâmicas da Umbria, Itália. Destes, 28 apresentavam ALA-U menor que 6 mg/l, dentre os quais 16 trabalhadores (57,2%) apresentavam sinais eletromiográficos de neuropatia. Também entre estes 118 trabalhadores havia 2 com Pb-S menor que 40 µg/dl, dos quais um deles apresentava também sinais neuropáticos à eletromiografia.

Em 1979, Seppäläinen et alli - e posteriormente em 1980, Seppäläinen & Hernberg - descreveram, entre trabalhadores expostos ao chumbo cuja Pb-S era na ocasião do exame maior que 50 µg/dl, e que nunca excedera 59 µg/dl, diminuição da velocidade de condução em fibras sensitivas (SCV) do nervo mediano, diminuição da velocidade de condução de fibras motoras lentas (CVSF) do nervo ulnar e diminuição da velocidade de condução de fibras motoras (MCV) do nervo tibial posterior, valores estes significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) daqueles encontrados em um grupo controle de trabalhadores cuja Pb-S nunca excedera 49 µg/dl. Estes estudos ainda demonstraram significativa diminuição ( $p < 0,05$ ) da velocidade de

---

<sup>3</sup>Grifo meu.

condução de fibras motoras lentas (CVSF) do nervo ulnar, quando comparados com o grupo controle anteriormente referido.

Em 1980, um grupo de estudos da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 1980) concluiu que “os efeitos neurológicos periféricos iniciais começam a ocorrer dentro de uma amplitude de variação da Pb-S de 40 a 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , podendo ocorrer em poucos indivíduos até abaixo de 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .”

Em 1982, Bordo et alli estudaram um grupo de trabalhadores expostos ocupacionalmente ao chumbo, cujo tempo de exposição ao metal era menor que 10 anos, e cuja Pb-S máxima nunca excedera 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Constatou-se neste grupo uma significativa redução da velocidade de condução nervosa motora (MCV) e sensitiva (SCV) do nervo mediano, quando comparado com um grupo controle não exposto. Também neste estudo observou-se que as alterações eletromiográficas começam a ocorrer rapidamente após iniciada a exposição e que elas não se associam com o tempo acumulado de exposição. O desenho epidemiológico utilizado neste estudo, *cross-sectional*, não permite distinguir se este último achado se deve a uma grande sensibilidade ao chumbo no período inicial da exposição, seguida de algum mecanismo adaptativo desenvolvido no decorrer do tempo, ou então se seria o efeito de um processo seletivo, que resultaria numa maior prevalência de trabalhadores mais resistentes aos efeitos tóxicos do chumbo entre aqueles com maior tempo de exposição ao metal [“efeito do trabalhador sadio” (McMichael et alli, 1975)].

Em 1985, Chen et alli encontraram significativa diminuição da velocidade de condução nervosa em fibras motoras (MCV) e sensitivas (SCV) do nervo mediano entre 20 trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo cujos níveis de exposição encontravam-se abaixo de 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , quando comparados com controles não ocupacionalmente expostos. Também neste ano, Jeyaratnam et alli encontraram significativa diminuição, quando comparado com um grupo controle não exposto, da velocidade de condução do impulso nervoso (MMCV) dos nervos mediano e tibial posterior em um grupo de 46 trabalhadores ocupacionalmente expostos a compostos orgânicos e inorgânicos de chumbo, cuja Pb-S média era de 47,9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

Em 1988, Fengsheng et alli estudaram 40 trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo, cujas Pb-S variavam entre 24 e 63  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (média geométrica = 40,03  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), e com ALA-U variando entre 1,4 e 10,6 mg/l (média geométrica = 4,68 mg/l). Este grupo, quando comparado com um grupo controle de 50 trabalhadores não expostos ao metal, apresentou significativa redução da velocidade de condução motora máxima (MMCV) e da velocidade de condução sensitiva (SCV) dos nervos mediano e ulnar, bem como da MMCV do nervo peroneal e da SCV do nervo sural. Evidenciou-se também significativo aumento dos tempos de latência das fibras sensitivas e motoras dos nervos mediano e ulnar. Dentro deste grupo de 40 trabalhadores expostos, foram posteriormente estudados 19 trabalhadores cujas Pb-S eram todas menores que 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (variando entre 24,0 e 38,8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , com média igual a 30,51  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), onde encontrou-se redução da velocidade de condução motora

(MMCV) do nervo peroneal e sensitiva (SCV) do nervo mediano, além de um aumento dos tempos de latência das fibras sensitivas e motoras dos nervos mediano e ulnar, embora os parâmetros eletromiográficos estudados no grupo estivessem ainda dentro dos limites estabelecidos como normais.

Quanto ao sistema nervoso central, em 1978 Hanninen já havia encontrado retardo psicomotor e prejuízo da inteligência visual em trabalhadores com Pb-S entre 40 e 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

Em 1983, Baker et alli encontraram alterações de funções nervosas superiores claramente evidenciáveis em trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo, cuja plumbemia se encontrava entre os limites de 40 e 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

Em 1984, Baker et alli observaram desempenho significativamente pior, em relação a um grupo controle não exposto, nos testes de formação de conceitos verbais, *performance* visual-motora, memória e humor, entre trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo com Pb-S entre 40 e 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Além disso, tais autores afirmam que na IPCh as alterações das funções nervosas superiores começam a surgir em faixas de exposição inferiores às necessárias para produzir alterações do sistema nervoso periférico. Deste modo, concordam literalmente com Baker et alli (1985) que referem que “Ocorrem distúrbios das funções nervosas superiores em adultos com níveis de exposição inferiores àqueles associados ao desenvolvimento de anormalidades no sistema nervoso periférico.”, e que

“Trabalhadores com Pb-S entre 40 e 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  mostraram mau desempenho em testes de formação de conceitos verbais, *performance* visual-motora, memória e humor.”.

Também a esta época, Campara et alli (1984), em estudo seccional, encontraram prejuízo significativo das funções relacionadas à capacidade de associação verbal de conceitos, compreensão visual, atenção e identificação visual, entre trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo, com Pb-S atual (no momento do estudo) entre 45 e 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  e, além disso, cujos valores de Pb-S nunca ultrapassaram o limite de 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

Ainda em 1984, Mantere et alli publicaram os resultados de um estudo com cuidadoso desenho prospectivo. Nele uma coorte de 89 trabalhadores que iniciava sua exposição ocupacional ao chumbo foi seguida por 4 anos e comparada a outra não exposta. A plumbemia ponderada no tempo (*time-weighted B-Pb*), bem como a plumbemia no momento da realização dos testes neuropsicológicos, para o grupo dos expostos nunca excedeu a 48  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . As duas coortes, que no início do estudo eram semelhantes, começaram a se diferenciar quanto à inteligência visual e à *performance* visual-motora, a partir do segundo ano de seguimento, às custas do prejuízo destas aptidões no grupo exposto. Os autores identificam a plumbemia de 30  $\mu\text{g}/\text{dl}$  como o patamar a partir do qual já começam a ocorrer *deficits* de algumas das funções nervosas superiores.

Entretanto, contrariando a evidente tendência até aqui apontada, Parkinson et alli, em 1986, não conseguem demonstrar alterações neurocomportamentais

significativas em um grupo de 288 trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo, cuja Pb-S média era 40,01  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (d.p. = 13,17  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). Também Ryan, em 1987, não encontrou diferenças significativas na capacidade de aprendizado, memória, atenção, habilidade visuoespacial e inteligência entre um grupo de trabalhadores expostos ao chumbo, com Pb-S até 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , e um grupo controle.

Stollery (1989), em estudo seccional realizado com 94 trabalhadores expostos ao chumbo inorgânico, encontrou inequívocas evidências de aumento do tempo de reação e *déficit* de atenção entre os trabalhadores com plumbemia já a partir de 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

Alguns trabalhos estudaram a concomitância de alterações da velocidade de condução do impulso nervoso em nível central e periférico em trabalhadores com exposição “segura” ao chumbo. Em 1986 (b), Araki et alli encontraram em 20 trabalhadores expostos ao chumbo - cujas Pb-S encontravam-se entre 16 e 64  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (média = 42  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) - diminuição da velocidade de condução do impulso nervoso em nervo periférico (MCV e SCV medidas no nervo mediano) e aumento da latência somatossensorial evocada [*short-latency somatosensory-evoked potential* medida na região cervico-espino-bulbar N9(Erb)-N13]. Ainda em 1986 (a), em outro estudo, Araki et alli encontraram diminuição de *performance* psicológica (*picture completion* avaliada através da versão japonesa do *Wechsler Adult Intelligence Scale*) neste mesmo grupo de trabalhadores.



Concluindo, à luz dos novos conhecimentos advindos de estudos neurológicos e neurocomportamentais, ganha destaque mais uma vez a polêmica discussão a respeito do início e caracterização da intoxicação profissional pelo chumbo. Esta que até então era tradicionalmente vista como um conjunto de sinais e sintomas facilmente diagnosticada pelo clínico, passa cada vez mais a ser encarada como uma intoxicação generalizada e de início insidioso em níveis de exposição por muitos ainda considerados seguros, composta por diversas reações no interior do corpo, influenciando processos metabólicos básicos no indivíduo (Kehoe, 1972).

Para finalizar, ainda Repko & Corum (1984), em revisão sobre o assunto concluem: "... julgar o valor 80 µg/dl, ou mesmo 60 µg/dl, como sendo o nível abaixo do qual não ocorrem efeitos clínicos é cientificamente impreciso. Os efeitos biológicos, clínicos, neurológicos e comportamentais são evidentes nesses níveis e abaixo deles. O reconhecimento de danos nas funções neurocomportamentais como fase primária da doença fornece evidência válida para apoiar a teoria que afirma que a exposição ao chumbo inorgânico abaixo de níveis atualmente aceitos como seguros pode resultar em redução da capacidade funcional e, em consequência disso, causar danos materiais à saúde."

## CAPÍTULO 4

---

# **SOBRE *CONFOUNDING***

## 4.1) INTRODUÇÃO

Em 1986, Charig et alli publicaram no British Journal of Medicine pesquisa que comparava a eficiência de uma nova técnica cirúrgica para remoção de cálculo renal - chamada *nefrolitotomia percutânea* - com a cirurgia convencional a céu aberto.

Foram analisados 700 procedimentos cirúrgicos, sendo 350 nefrolitotomias e 350 cirurgias a céu aberto. Os resultados das cirurgias foram classificados em *sucesso e falha* quanto à concretização da remoção do cálculo. Os resultados são resumidos na tabela 1, abaixo.

**TABELA 1:** Classificação de tratamentos cirúrgicos de cálculos renais segundo tipo de procedimento e resultado obtido (Charig et alli, 1986)

	SUCESSO	FALHA	TOTAL	%
CIRURGIA A CÉU ABERTO	273	77	350	78,0
NEFROLITOTOMIA PERCUTÂNEA	289	61	350	82,6

Independentemente de considerações a respeito de flutuações devidas ao acaso, a tabela mostra uma discreta vantagem da nefrolitotomia sobre a cirurgia aberta no que diz respeito aos resultados finais.

No entanto, no mesmo estudo os autores classificaram os casos operados em dois grupos, quanto ao tamanho do cálculo a ser retirado. No grupo I foram reunidos os pacientes com cálculos com diâmetro menor que 2 cm. No grupo II ficaram os

pacientes com cálculo maior ou igual a 2 cm. Os resultados são apresentados nas tabelas 2 e 3 abaixo.

**TABELA 2:** Classificação de tratamentos cirúrgicos de cálculos renais segundo tipo de procedimento e resultado obtido, aplicada a pacientes com cálculos renais de diâmetro menor que 2 cm (Charig et alli, 1986)

	SUCESSO	FALHA	TOTAL	%
CIRURGIA A CÉU ABERTO	81	6	87	93,1
NEFROLITOTOMIA PERCUTÂNEA	234	36	270	86,1

**TABELA 3:** Classificação de tratamentos cirúrgicos de cálculos renais segundo tipo de procedimento e resultado obtido, aplicada a pacientes com cálculos renais de diâmetro maior ou igual a 2 cm (Charig et alli, 1986)

	SUCESSO	FALHA	TOTAL	%
CIRURGIA A CÉU ABERTO	192	71	263	73,0
NEFROLITOTOMIA PERCUTÂNEA	55	25	80	68,8

Os resultados, agora rearranjados, apontam para uma conclusão oposta à obtida anteriormente. A cirurgia a céu aberto apresenta melhor desempenho que a nefrolitotomia percutânea. Paradoxo<sup>1</sup> ?

Na verdade, não existe paradoxo em ciência. Na situação acima o que se tem é um caprichoso exemplo da ação de uma variável confundindo a análise da eficiência da nova técnica cirúrgica.

<sup>1</sup> A situação acima foi descrita teoricamente em 1951 (Simpson, 1951), sendo conhecida no meio estatístico como *Paradoxo de Simpson*. Ela prevê a possibilidade de  $P(A|B) < P(A|B^c)$  ocorrer simultaneamente a  $P(A|BC) \geq P(A|B^cC)$  e  $P(A|BC^c) \geq P(A|B^cC^c)$  (Blyth, 1972).

## 4.2) ALGUNS CONCEITOS

A grande tarefa da epidemiologia é tornar conhecidas relações entre fenômenos do processo saúde/doença ocorrendo na sociedade e seus determinantes naturais e sociais. Estas relações podem ser genericamente descritas como funções de ocorrência, (Miettinen, 1985) da seguinte forma:

$$P = f(D) \quad (1)$$

onde D é um ou um conjunto de determinantes e P é o parâmetro estudado (parâmetro de ocorrência), isto é, a ocorrência em uma dada população humana de um fenômeno do processo saúde/doença. Ilustrando, seguem abaixo três exemplos.

Exemplo 1:

Um pesquisador encontrou a seguinte relação entre pressão arterial diastólica e hábito de fumar, em uma dada população:

$$Pd = a + b \text{ Cig} \quad (2)$$

onde Pd é a pressão diastólica e Cig é o nº de cigarros fumados por dia. Neste caso, Pd é o parâmetro de ocorrência, Cig é o determinante e a função de ocorrência é a expressão que associa a cada aumento unitário de Cig um aumento de b unidades de Pd.

## Exemplo 2:

Um pesquisador encontrou uma incidência de câncer de pleura de 0,0009 ano<sup>-1</sup> em uma dada população de trabalhadores expostos a asbesto.

$$I_{\text{Capl}} = 0,0009 \text{ ano}^{-1} \quad (3)$$

Neste caso, o parâmetro de ocorrência é a incidência de câncer de Pleura ( $I_{\text{Capl}}$ ), o determinante é uma dada dose de exposição ao asbesto, e a função de ocorrência é a expressão que associa esta determinada dose de exposição (que não aparece explicitamente na expressão acima) a uma incidência de 0,0009 ano<sup>-1</sup>.

## Exemplo 3:

O mesmo pesquisador encontrou uma incidência de Ca de pleura em uma população de trabalhadores não expostos ao asbesto de 0,0002 ano<sup>-1</sup>. Deste modo, calculou que o risco relativo de câncer de pleura para os expostos em relação aos não expostos é de 4,5. Neste caso, o parâmetro de ocorrência é o risco relativo (RR) de câncer de pleura, o determinante é a dose de exposição ao asbesto, e a função de ocorrência é uma função de dois parâmetros, que associa as incidências de Ca de pleura entre expostos e não expostos ( $I_{\text{exp}}$  e  $I_{\text{ñexp}}$ , respectivamente) ao risco relativo:

$$RR = f(I_{\text{exp}}, I_{\text{ñexp}}) \quad (4)$$

### 4.3) DEFINIÇÃO

*Confounding* é um viés na determinação de uma função de ocorrência causado pela influência de um ou mais *confounders*<sup>2</sup> sobre o parâmetro estudado (Miettinen, 1985). Deste modo, ao se determinar a função de ocorrência, quando ocorre *confounding* o que se tem na verdade é:

$$P = f^*(D); \quad f^*(D) = f(D) \oplus g(C) \quad (5)$$

sendo  $f^*(D)$  = função de ocorrência perturbada pelo *confounder*,  $f(D)$  = real função de ocorrência e  $g(C)$  = efeito do *confounder*.

Determinante e *confounder* são categorias intercambiáveis, dependendo de como o pesquisador planeja seu experimento (Elwood, 1988). Por exemplo, o índice de massa corpórea é *confounder* quando se determina a relação entre fumo e hipertensão arterial, assim como o fumo é *confounder* quando se determina a relação entre índice de massa corpórea e hipertensão arterial.

A idéia de *confounding* está fortemente ligada à noção de causalidade (Breslow & Day, 1980; Schlesselman, 1982; Rothman, 1986); quer diretamente, através de uma relação causal entre *confounder* e parâmetro de ocorrência, quer indiretamente, assumindo o *confounder* o papel de uma marcador de um determinante causal. Exemplificando este último caso, classe social e idade não são

---

<sup>2</sup>Na língua portuguesa não existe tradução para os termos *confounding* e *confounder*, embora muitas vezes se utilizem em textos especializados as expressões “confundimento” e “fator de confundimento” como seus sinônimos, respectivamente.

propriamente causadoras de doença, mas marcadores de alterações biológicas, estas sim fatores causais. Miettinen (1985) tem uma visão um pouco mais genérica, afirmando que em estudos prospectivos o *confounder* é um preditor diagnóstico, quer por ser um indicador de risco, quer por ser um determinante de erro diagnóstico.

#### 4.4) CARACTERÍSTICAS DO *CONFOUNDER*

Um fator estranho é um *confounder* em um estudo epidemiológico se satisfizer simultaneamente às três restrições abaixo (Breslow & Day, 1980; Schlesselman, 1982; Rothman, 1986; Elwood, 1988):

##### 4.4.1) Relação Causal

O *confounder* deve ele próprio ser um determinante do parâmetro de ocorrência estudado, quer estando causalmente associado a este, quer sendo um marcador de um seu determinante causal.

Sob  $H_0$ , o *confounder* deve se associar ao parâmetro de ocorrência. Isto é, o *confounder* deve ser um fator de risco para a doença entre indivíduos livres da exposição em estudo. Retomando a equação (5), necessariamente  $g(C) \neq 0$ , caso contrário  $f^*(D) = f(D)$ , não havendo portanto *confounding*.



Exemplificando, no estudo da relação entre fumo e câncer de pulmão, a idade não poderia ser considerada *confounder* se não fosse maior a incidência de câncer nos idosos em relação aos mais jovens, no grupo não fumante.

#### **4.4.2) presença diferenciada**

Na pesquisa epidemiológica os estudos observacionais têm em comum a comparação de conjuntos de indivíduos, que diferem entre si quanto à presença do determinante, com o intuito de identificar funções de ocorrência. A presença do *confounder* deve variar em pelo menos um destes conjuntos em relação aos demais. Deste modo, num estudo comparando diferentes grupos profissionais na avaliação da relação entre tipos de organização do trabalho e doença mental, sexo não pode ser *confounder* se a razão de masculinidade for sempre a mesma nos diferentes grupos.

#### **4.4.3) Fator Estranho**

O *confounder* deve ser um fator estranho à relação estudada. Não pode ser um passo intermediário na cadeia causal entre o determinante e o parâmetro de ocorrência. As relações entre *confounder* e parâmetro de ocorrência (vistas em 4.4.1) e entre *confounder* e determinante (vistas em 4.4.2) não podem derivar do fato de ser o *confounder* um elo da cadeia causal que liga o determinante ao parâmetro de ocorrência.

Utilizando um exemplo um pouco grosseiro, mas bastante didático, no estudo da relação entre o uso de droga injetável e a ocorrência de AIDS, o HIV preenche os dois primeiros requisitos vistos acima para se constituir em *confounder*. Existe relação causal entre HIV e AIDS, mesmo entre os que não usam droga injetável (requisito 4.4.1). Entre os que usam droga injetável a presença de HIV é maior em relação aos que não usam (requisito 4.4.2). No entanto, seria absurdo dizer que o HIV confunde a relação droga/AIDS. Isto porque o uso de droga injetável implica em maior risco para a AIDS justamente por ser esta prática facilitadora da introdução do HIV no organismo. Isto é, droga injetável e HIV estão na mesma via causal que leva à AIDS.

Diferentemente das duas restrições anteriores, esta requer informação externa à pesquisa, devendo o pesquisador “decidir” se o potencial *confounder* é externo ou não à cadeia causal determinante → ocorrência.

## **4.5) CONTROLE DO *CONFOUNDING***

“O controle de *confoundings* é a questão metodológica central da pesquisa epidemiológica” (Rothman, 1975). Classicamente, são propostas 5 abordagens para a redução dos efeitos dos *confounders* (Elwood, 1988).

### 4.5.1) Restrição

O método mais simples de controle de *confounding* é conhecido como restrição. Trata-se de restringir a entrada no estudo de sujeitos que tenham diferentes *status* do *confounder* em questão, de modo a impossibilitar o cumprimento da característica 4.4.2 vista acima.

No exemplo do estudo da relação entre fumo e hipertensão, um método restritivo de controle do *confounding* do álcool seria permitir a entrada no estudo somente daqueles que nunca beberam bebida alcoólica.

Na prática, todo estudo acaba tendo algum tipo de restrição, mesmo que de ordem puramente administrativa.

A restrição é um método efetivo de controle de *confounding*, mas aumenta as dificuldades normalmente já existentes na generalização do conhecimento produzido.

A restrição tem boa indicação em casos onde há um número pequeno de indivíduos com “níveis” de *confounder* diferentes da maioria da base de estudo, situação esta onde sua presença na pesquisa traria mais problemas que informação. Por exemplo, ao estudar a relação entre tempo de trabalho e hipertensão em uma fábrica onde 5% da mão de obra é do sexo feminino, a restrição do estudo a apenas o sexo masculino contornaria o problema de se conseguir um número suficiente de mulheres para compor a base de estudo em situação semelhante à dos homens.

### 4.5.2) Estratificação

A estratificação é a replicação do método da restrição para diferentes faixas de *confounders*. Nela, subgrupos que variam entre si quanto à magnitude do determinante estudado são comparados mutuamente dentro de um mesmo estrato definido quanto à faixa do *confounder*. Uma vantagem da estratificação sobre o método de restrição é que aquela permite avaliar a existência de interação entre *confounder* e determinante (Elwood, 1988).

### 4.5.3) Emparelhamento

O emparelhamento consiste em alocar para cada indivíduo exposto (nos estudos de coorte) ou caso (nos estudos caso-controle) um ou mais indivíduos não expostos ou controles que apresentem idêntico *status* de um pré-determinado conjunto de *confounders*.

O emparelhamento tem boa indicação quando necessita-se controlar *confounders* que não podem ser precisamente definidos ou mensurados. Por exemplo, o controle do *confounding* associado a fatores sociais complexos, exposições ocupacionais múltiplas, ou circunstâncias da infância, pode ser feito

emparelhando-se indivíduos expostos a vizinhos, colegas de trabalho e irmãos, respectivamente.

Outra boa indicação para o emparelhamento é o controle de *confounding* quando se tem um número limitado de sujeitos em estudo, como acontece em estudos de eventos raros.

A mais importante desvantagem do emparelhamento é que ele inviabiliza uma eventual análise acerca da ação do fator utilizado para emparelhamento sobre o parâmetro de ocorrência estudado, opostamente ao que acontece na estratificação. Assim, o emparelhamento é preferencialmente utilizado para o controle de *confounders* sabidamente importantes, quando não se tenciona aferir sua eventual interação com o determinante em questão. Num estudo exploratório, onde se deseja responder uma questão geral como “o que causa uma dada ocorrência?”, o emparelhamento tem pouca utilidade.

#### **4.5.4) Aleatorização**

A aleatorização é um método de alocação de indivíduos para um estudo que garante a cada sujeito da população fonte a mesma probabilidade de integrar a pesquisa. Em ensaios clínicos é praticamente uma constante no desenho do estudo. Nos estudos observacionais prospectivos sua utilização nem sempre é fácil, sendo geralmente problemática nos retrospectivos.

O que se busca com a aleatorização é criar subpopulações de estudo que tenham distribuição semelhante de qualquer covariável considerada.

A maior limitação da aleatorização advém justamente de sua maior virtude: trata-se de um método estocástico - diferentemente da estratificação e do emparelhamento - onde a probabilidade de distribuições diferenciadas de covariáveis potencialmente *confounders* é diferente de zero. Esta limitação é tanto mais problemática quanto menor for o grupo estudado. O corolário desta limitação é que a aleatorização, por si só, não garante que os grupos comparados sejam semelhantes quanto à composição de qualquer *confounder* potencial.

Uma vantagem da aleatorização sobre outras técnicas “deterministas” de alocação de indivíduos no estudo é que, principalmente em grandes amostras, o método tende a gerar grupos com distribuição semelhante de qualquer covariável, independentemente de o pesquisador suspeitar de sua ação como *confounder*. Isto já não acontece com a estratificação ou o emparelhamento, onde o potencial *confounder* que se deseja controlar tem que ser *a priori* conhecido, evidentemente.

Testes de significância para diferenciar a presença de *confounders* entre grupos comparados em geral não têm utilidade (Greenland & Neutra, 1980). Não importa saber que o potencial *confounder* se apresenta em níveis significativamente diferentes entre um grupo exposto e outro não exposto. O nível de significância desta diferença não informa absolutamente nada a respeito da força (efeito) do potencial *confounder* sobre o parâmetro de ocorrência. O *p-value* noticia apenas quão

freqüentemente esta diferença repetir-se-ia caso o estudo fosse realizado em condições iguais inúmeras vezes. A questão relevante é se a diferença de fato existente é suficiente para perturbar a aferição da função de ocorrência estudada.

#### 4.5.5) Métodos Multivariados

Tais métodos consistem em analisar a função de ocorrência por intermédio de modelos matemáticos onde o parâmetro de ocorrência é tratado como variável dependente de determinante(s) e *confounder(s)* **simultaneamente**.

Para parâmetros de ocorrência contínuos costuma-se utilizar a técnica de regressão múltipla, exemplificada abaixo como

$$P = a + b_1 D_1 + b_2 D_2 + \dots + b_n D_n + b_{n+1} C_1 + b_{n+2} C_2 + \dots + b_{n+m} C_m \quad (6)$$

onde P = parâmetro de ocorrência;  $D_1, D_2, \dots, D_n$  = determinantes e  $C_1, C_2, \dots, C_m$  = *confounders*. Neste modelo é isolado o efeito de cada determinante e cada *confounder* ( $b_1, b_2, \dots, b_n, \dots, b_{n+m}$ ) sobre o parâmetro de ocorrência. Pode-se também, através de modelagem, avaliar o efeito da interação entre diferentes determinantes e *confounders*. A utilização do modelo de regressão tem vários pressupostos, que serão discutidos mais adiante.

Tratando-se de variáveis dicotômicas, uma técnica largamente utilizada é o modelo de regressão logística:

$$\ln(p/1-p) = a + b_1 D_1 + b_2 D_2 + \dots + b_n D_n + b_{n+1} C_1 + b_{n+2} C_2 + \dots + b_{n+m} C_m \quad (7)$$

onde  $p$  é a proporção de indivíduos no estudo que têm a doença ou característica em questão.

#### **4.6) CONFOUNDING EM COORTES**

A detecção de *confounders* em estudos prospectivos é relativamente fácil pois se trata de quantificar simplesmente a prevalência de covariáveis dentro dos grupos a serem seguidos, independentemente das manifestações estudadas, e antes mesmo de elas ocorrerem.

#### **4.7.) CONFOUNDING EM CASO-CONTROLES**

Já nos estudos retrospectivos o controle de *confounding* extrapola os dados da população objeto, devendo-se quantificar a presença do *confounder* nas populações fonte, geradoras de casos e controles, o que nem sempre é tarefa fácil.



## 4.8) DIAGNÓSTICO

Há, ao menos, três propostas diferentes para o diagnóstico do *confounding*.

### 4.8.1) Mudança na Estimativa de Risco

O critério clássico para a identificação de *confounding* em uma determinada análise baseia-se na comparação entre uma função de ocorrência bruta e outra ajustada (Kleinbaum et alli, 1982). A medida bruta refere-se à associação entre determinante e parâmetro de ocorrência estudada na população objeto como um todo, ignorando-se a presença de fatores estranhos. A medida ajustada é tomada após a utilização de uma das técnicas de controle de *confounding* acima descritas. Segundo este critério, dito às vezes *data-based* por depender exclusivamente dos dados à mão provenientes da população objeto, o *confounding* é identificado quando as funções de ocorrência bruta e ajustada diferem entre si. Kleinbaum et alli (1982) referem que “operacionalmente, um *confounder* potencial é considerado um real *confounder* se o ajuste dos dados para esta variável resulta em uma significativa mudança na estimativa do efeito da exposição sobre a doença, condicional a todos os outros potenciais *confounders*”.

Exemplificando, seja um estudo longitudinal onde a população objeto é dicotomicamente classificada em  $d^+$  e  $d^-$ , segundo a exposição ou não a um dado determinante, e em  $p^+$  e  $p^-$ , segundo a ocorrência ou não de uma determinada doença.

Também a população objeto é dicotomicamente classificada em  $f^+$  e  $f^-$ , de acordo com a presença ou ausência de um determinado fator estranho, potencial *confounder*. Utilizando-se a estatística de associação *odds ratio*, são condições necessárias para o diagnóstico de *confounding* em estudos prospectivos, na ausência de efeito modificação,  $OR_{d+f^+} \neq 1$  (que indica que determinante e fator estranho são incondicionalmente associados) e  $OR_{d+f^+|d^-} \neq 1$  (que indica que parâmetro e fator estranho são condicionalmente - entre os não expostos - associados) (Kleinbaum et alli, 1982). Nos estudos retrospectivos, diagnostica-se *confounding* se, na ausência de efeito modificação,  $OR_{d+f^+|p^-} \neq 1$  (que indica que determinante e fator estranho são condicionalmente - entre os não doentes - associados) e  $OR_{d+f^+|d^-} \neq 1$  (com a mesma conotação existente para os estudos prospectivos).

#### 4.8.2) “Associação” Determinante/*Confounder*

O critério acima descrito para o diagnóstico do *confounding* não é consensualmente aceito. Pelo contrário, tem gerado bastante controvérsia na literatura especializada.

Miettinen e Cook (1981) argumentam que tal critério - mudança na estimativa de um parâmetro de ocorrência com o ajuste para o potencial *confounder* - leva às vezes a falsas conclusões, além de tornar a presença de *confounding* dependente da medida de associação utilizada no estudo. Para estes autores, a determinação do *confounding* deve ser buscada nas populações fonte, antes mesmo da ocorrência dos

eventos estudados, através da comparação da prevalência do potencial *confounder* nestas populações.

A tabela 4 ilustra o acima exposto. Nela são apresentados dados hipotéticos de um estudo prospectivo, sendo que em A os resultados aparecem não estratificados e em B estratificados segundo o sexo. É importante observar que a proporção do sexo masculino é 50% em A, isto é, não há diferença entre expostos e não expostos quanto à presença de qualquer um dos sexos.

TABELA 4: estudo prospectivo hipotético

a) dados brutos

		EXPOSIÇÃO		
D		+	-	
O		-----		<i>Odds Ratio</i> = 1,17
E	+	520	480	
N		-----		Risco Relativo = 1,08
Ç	-	480	520	
A		-----		Risco Atribuível = 0,04
proporção do sexo masculino		50%	50%	

b) dados estratificados segundo o sexo

		SEXO MASCULINO		
		EXPOSIÇÃO		
D		+	-	
O		-----		<i>Odds Ratio</i> = 5,21
E	+	495	475	
N		-----		Risco Relativo = 1,04
Ç	-	5	25	
A		-----		Risco Atribuível = 0,04
		SEXO FEMININO		
		EXPOSIÇÃO		
D		+	-	
O		-----		<i>Odds Ratio</i> = 5,21
E	+	25	5	
N		-----		Risco Relativo = 5,00
Ç	-	475	495	
A		-----		Risco Atribuível = 0,04

Observa-se que a estimativa do risco atribuível manteve-se a mesma nos três arranjos (dados brutos, estrato masculino, estrato feminino). Ao contrário, a estimativa do *odds ratio* variou bastante dos dados brutos para os dois estratos, sendo a mesma nestes últimos. Já a estimativa do risco relativo é diferente em cada

um dos três arranjos de dados. Baseando-se no critério diagnóstico tradicional para o *confounding*, sexo é *confounder* ou não dependendo do estimador de associação utilizado. Isto é, se utiliza-se o risco relativo ou o odds ratio como medida da associação entre doença e exposição, sexo é *confounder*, se utiliza-se o risco atribuível, não.

Miettinen e Cook (1981) comentariam que no exemplo acima não há *confounding* pois o critério soberano para seu diagnóstico é a diferença da prevalência do *confounder* nos diferentes grupos estudados, o que evidentemente não ocorre dado que ambos os sexos têm presença idêntica entre expostos e não expostos.

### 4.8.3) Média Ponderada

Ainda outro critério utilizado para o diagnóstico de *confounding* é defendido por Boivin & Wacholder (1985). Tais autores postulam que ocorre *confounding* quando a medida de associação bruta não puder ser escrita como uma específica média ponderada das medidas ajustadas. Em outras palavras, ocorreria *confounding* quando a medida de associação bruta não estiver compreendida entre as medidas de associação ajustadas. Sobre a tabela 4, tais autores comentariam que ela evidencia *confounding* apenas para odds ratio, pois sua estimativa bruta nunca poderia ser escrita como uma média ponderada das estimativas ajustadas por sexo.

Finalmente, embora Grayson (1987) refira que a simples mudança da estimativa bruta para a ajustada deva ser assumida como a única e fundamental

definição de *confounding*, os três critérios diagnósticos acima citados - clássico, de Miettinen & Cook e de Boivin & Wacholder - conflitam entre si. Deve-se portanto, enquanto não se chegar a um acordo na literatura especializada, explicitar o critério utilizado ao se diagnosticar, ou não, o *confounding*.

## **CAPÍTULO 5**

---

# **MATERIAL E MÉTODO**

## 5.1) HIPÓTESES DE TRABALHO

A investigação científica pode ser descrita como a construção de uma resposta a uma indagação previamente estabelecida. A pergunta que move esta tese é: quando começa o saturnismo? Existe doença abaixo dos LTB? Os LTB estabelecidos no anexo II da Norma Regulamentadora nº 7 para os indicadores Pb-S e ALA-U são adequados para a prevenção da IPCh no Brasil?

Tentando responder a estas indagações serão testadas as duas hipóteses abaixo, naturalmente decorrentes da discussão apresentada no capítulo 3:

**HIPÓTESE 1:** Ocorre alteração eletroneurográfica em trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo inorgânico que apresentam Pb-S e ALA-U abaixo dos LTB brasileiros.

**HIPÓTESE 2:** Ocorre alteração neurocomportamental em trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo inorgânico que apresentam Pb-S e ALA-U abaixo dos LTB brasileiros.

Como classicamente se procede nos testes de hipótese (Miettinen, 1985), a verificação das hipóteses acima será feita através da busca de evidências no sentido de rejeitar as suas respectivas hipóteses nulas associadas (Não ocorre alteração...).



A alteração eletroneurográfica a que a hipótese 1 se refere é definida como a presença de no mínimo uma das alterações abaixo:

- distúrbios da condução do impulso nervoso no nervo mediano direito
- distúrbios da condução do impulso nervoso no nervo ciático popliteo externo direito
- distúrbios da condução do impulso nervoso no nervo radial direito
- distúrbios da condução do impulso nervoso no nervo radial esquerdo
- distúrbios da condução do impulso nervoso no nervo sural direito

O conjunto de provas aplicado para testar a hipótese 1 foi composto visando abranger ao mesmo tempo nervos de membros superiores (mediano e radial) e membros inferiores (sural e ciático popliteo externo), bem como componentes nervosos sensitivos (radial e sural) e motores (mediano e ciático popliteo externo).

A alteração neurocomportamental a que a hipótese 2 se refere é definida como distúrbio no desempenho de no mínimo um dos subtestes ou testes abaixo:

- *Profile of Mood State* (POMS, composto pelos subtestes Tensão, Depressão, Raiva, Vigor, Fadiga e Confusão), traduzido para a língua portuguesa e padronizados para o uso em populações brasileiras
- *Wechsler Memory Scale* (WMS)
- Teste Memória Auditiva Imediata - Beatriz Lefèvre

- Subtestes Disco, Pontilhagem e Contas do teste Bateria Mecânica Léon Walther, traduzidos para a língua portuguesa e padronizados para o uso em populações brasileiras.

- Teste Atenção Concentrada - Suzy Vijande Cambraia

- Subteste *Digit Symbol* (DSY) do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)

Não existe ainda, em nosso meio, um conjunto bem estabelecido de testes para diagnosticar disfunções nervosas superiores relacionadas à ação do chumbo. O conjunto acima descrito é uma adaptação às populações trabalhadoras brasileiras do conjunto de testes *WHO Neurobehavioral Core Test Battery*. Tal foi elaborado por um comitê internacional de especialistas em neurotoxicologia reunido em 1983 sob patrocínio da Organização Mundial de Saúde, formado com o intuito de construir um instrumento diagnóstico de disfunções neurocomportamentais em trabalhadores expostos a agentes neurotóxicos (World Health Organization, 1986). A adaptação brasileira foi feita por um grupo de psicólogos do Centro de Referência para Saúde do Trabalhador da Secretaria Municipal de Saúde de São Bernardo do Campo (SP), sob supervisão de um profissional neuropsicólogo com vasta experiência nacional e internacional na área, do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O teste *Profile of Mood States* foi desenvolvido por McNair et alli (1971) para descrever e mensurar o estado de humor e a afetividade dos analisados. Foi traduzido para a língua portuguesa e padronizado para populações brasileiras por profissionais

psicólogos do Departamento de Psicologia das Faculdades Metropolitanas Unidas (São Paulo). O teste consiste de um conjunto de 65 questões sobre diferentes aspectos do humor e afetividade, acompanhadas cada uma delas de uma escala de 5 pontos, onde os analisados são convidados a marcarem, passo a passo, o *score* que melhor exprime seu estado na última semana.

O teste *Wechsler Memory Scale* avalia componentes da memória do analisado, checando sua capacidade de retenção e posterior lembrança de histórias curtas.

O teste Memória Auditiva Imediata foi criado e padronizado por Lefèvre<sup>1</sup> para avaliar a integridade dos processos implicados na memorização auditiva imediata. Consiste do enunciado de séries crescentes de dígitos, sendo o analisado convidado a repetir a série, ora na ordem natural, ora na ordem inversa.

Os subtestes Disco, Pontilhagem e Contas, do teste Bateria Mecânica Léon Walther (Bateria, s.d.) consistem da cronometragem da realização completa de uma série de tarefas manuais padronizadas, avaliando assim habilidade manual, rapidez de movimentos e coordenação motora.

O Teste Atenção Concentrada - Suzy Vijande Cambraia foi criado e padronizado por Cambraia (1967) para mensuração do grau de atenção e concentração. Consiste numa seqüência de tamanho 441 de 12 símbolos diferentes,

---

<sup>1</sup> Lefèvre, B.H. (Departamento de Neuropsiquiatria do Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo). Comunicação pessoal, 1995.

sendo o analisado convidado, num tempo pré-determinado, a marcar todas as ocorrências (147 ao todo) de 3 dos 12 símbolos, escolhidos previamente ao acaso.

O subteste Digit Symbol do teste Wechsler Adult Intelligence Scale avalia a velocidade do processo percepção/motricidade. Nele o analisado é convidado a associar, em um tempo pré-determinado, uma série de dígitos a um conjunto de símbolos abstratos, de acordo com um gabarito fornecido (World Health Organization, 1986).

## 5.2) ANÁLISE

Uma construção trivial de um instrumento que permita testar as hipóteses de trabalho anteriormente apresentadas consiste da comparação das médias dos resultados das medições eletroneurográficas e neurocomportamentais obtidas entre os trabalhadores expostos ao chumbo com as obtidas entre os não expostos.

Estatisticamente, isto é feito por intermédio da aplicação de testes “t” de Student, monocaudais, para diferenças entre médias (variáveis contínuas) e proporções (variáveis discretas) de populações independentes, com nível de significância  $\alpha$  e poder do teste  $1-\beta$  previamente estabelecidos.

O teste acima referido tem os seguintes pressupostos (Bhattacharyya & Johnson, 1977; Snedecor & Cochran, 1980):

- a) Sejam  $x_1, x_2, \dots, x_{n_a}$  resultados experimentais obtidos a partir da aplicação de testes em uma amostra aleatória, de tamanho  $n_a$ , de indivíduos de uma população A, com média  $\mu_a$  e variância  $\sigma_a^2$ .
- b) Sejam  $y_1, y_2, \dots, y_{n_b}$  resultados experimentais obtidos a partir da aplicação de testes em uma amostra aleatória, de tamanho  $n_b$ , de indivíduos de uma população B, com média  $\mu_b$  e variância  $\sigma_b^2$ .
- c)  $x_1, x_2, \dots, x_{n_a}$  e  $y_1, y_2, \dots, y_{n_b}$  são independentes (isto é, os resultados obtidos na primeira amostra não se correlacionam com os obtidos na última).

No teste proposto assume-se ( $H_0$ ) que ambas as médias populacionais são iguais e a partir daí estima-se a *plausibilidade* do resultado experimental: diferença entre as médias das duas amostras. Tal plausibilidade é estimada a partir da posição desta diferença em relação à distribuição de referência das diferenças obtida sob  $H_0$ . Isto é feito a partir do cálculo da estatística  $t$  de Student, como se segue:

$$t_{\text{obs}} = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{S_{\text{pooled}} \sqrt{\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b}}} \quad (6)$$

onde  $S_{\text{pooled}}$  estima o desvio padrão comum  $\sigma_a = \sigma_b$ , e  $\bar{x}$  “barra” e  $\bar{y}$  “barra” são médias amostrais.

Além do teste de  $t$  acima descrito, será estudada a existência de relação linear entre as velocidades de condução do impulso nervoso dos nervos examinados e a

plumbemia. Para tanto será utilizado o modelo de regressão linear simples de primeira ordem, tomando-se como variável dependente a velocidade de condução, e como variável independente a plumbemia (Draper & Smith, 1981).

### 5.3) TAMANHO AMOSTRAL

Miettinen (1985) refere que em relação ao tamanho amostral, “o primeiro e crucial nível de decisão é optar por uma população de tamanho zero ou não-zero”. Isto é, faz-se ou não o estudo. Isto porque “apenas considerações a respeito da validade por si só podem ser suficientes para implicar que zero é o tamanho ótimo, caso em que qualquer população maior poderia gerar confusão, incompreensão, falta de validade e, conseqüentemente, perda de tempo e recursos financeiros”.

Apesar do modo curioso como foi apresentada, tal idéia me parece bastante lúcida, alertando contra investimentos intelectuais, administrativos e financeiros em situações onde a estimabilidade dos parâmetros de interesse é impossível. Miettinen diria que se este estudo fosse feito a partir de uma base populacional não aleatorizada de usuários de um serviço de saúde ocupacional, o tamanho da amostra que otimizaria a relação custo/conhecimento produzido seria zero, tamanha seria a dificuldade em controlar o *confounding* e validar externamente os resultados obtidos.

Miettinen (1985) segue comentando que “Caso a primeira opção seja uma população objeto de tamanho não-zero, é um erro pensar que o tamanho ótimo pode ser determinado estatisticamente.” Isto é, o instrumental estatístico apenas indica o tamanho de amostra que produziria um volume de informações suficientes, ao menor custo possível, numa situação idealizada, independentemente de considerações concretas a respeito de, por exemplo, a relação tempo/tamanho amostral/informação produzida, impacto do conhecimento produzido, restrições administrativas, restrições orçamentárias, informações previamente disponíveis advindas de estudos semelhantes, restrições legais, etc.

Entretanto, estas “considerações concretas” muitas vezes são de difícil previsão, devendo, em minha opinião, o critério estatístico de tamanho amostral ser tomado como um guia *a priori*, uma previsão preliminar para satisfazer as exigências inicialmente estabelecidas.

Seguindo esse raciocínio, observa-se, na literatura especializada, que as amostras estudadas em trabalhos investigando neuropatias periféricas são sistematicamente maiores que aquelas dos trabalhos de investigação no campo das funções nervosas superiores. Isto se deve, em parte, à conjunção de dois fatos. Por um lado, as alterações provocadas pelo chumbo nas velocidades de condução dos nervos periféricos costumam ser de pequena magnitude. Por outro lado, a variância da velocidade de condução nervosa é relativamente alta. Tal conjunção acaba por resultar em dificuldades na identificação e separação de populações expostas e não

expostas ao metal. Por isso serão utilizadas para o cálculo amostral as estimativas obtidas em trabalhos que estudaram a velocidade de condução nervosa periférica, pressupondo-se que tal amostra será suficiente para o estudo das alterações nas funções nervosas superiores.

Segundo Snedecor & Cochran (1980), o tamanho da amostra que confere poder suficiente ao teste “t” de Student monocaudal para a comparação entre duas médias de populações independentes, pressupondo-se normalidade e homocedasticidade, é obtido como:

$$n \geq 2 \left[ \frac{(t_{\alpha} + t_{\beta})S}{D} \right]^2 \quad (7)$$

onde  $t_{\alpha}$  e  $t_{\beta}$  são os valores das estatísticas “t” de Student associadas respectivamente aos erros tipo I (erro  $\alpha$ ) e tipo II (erro  $\beta$ ) previamente estabelecidos,  $S$  é a estimativa do desvio padrão dos dados analisados e  $D$  é a mínima diferença entre as médias das duas populações que se pretende distinguir.

Dos trabalhos de investigação de alterações eletromiográficas anteriormente citados, o mais criterioso no planejamento e condução da pesquisa foi o publicado em 1979 por Seppäläinen et alli, que encontrou diminuição da velocidade de condução nervosa, quer motora, quer sensitiva, nos nervos mediano e ulnar. O maior nível de significância (*p-value*) que rejeitou a hipótese de igualdade (hipótese nula) entre expostos e controles foi encontrado na comparação das velocidades de condução de



fibras motoras lentas do nervo ulnar entre expostos ( $50 \mu\text{g/dl} < \text{Pb-S} < 59 \mu\text{g/dl}$ ) e não expostos. Segundo este trabalho, a diferença encontrada entre as médias das velocidades de condução dos dois grupos foi de 2,9 m/s, e a estimativa para o desvio padrão foi de 5,08 m/s. Substituindo-se estes valores na equação acima - fixando-se  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,20$  - deduz-se que uma amostra aleatória de 40 trabalhadores, 20 expostos e 20 controles, é suficiente para estabelecer a diferença encontrada por Seppäläinen et alli (1979), pressupondo-se que a população estudada seja semelhante, do ponto de vista eletroneurográfico, à estudada por aqueles autores.

#### **5.4) CONTROLE DE *CONFOUNDINGS***

A pesquisa epidemiológica se dá a partir de dados obtidos em uma base de estudo particular: população objeto. Seus resultados se generalizam diretamente para a população de onde esta base foi aleatoriamente retirada: população referência. Tal generalização é denominada validação interna.

Freqüentemente é definido o estudo epidemiológico qualificado como aquele baseado em grandes amostras aleatórias advindas de grandes populações. Tal estudo possibilitaria a validação interna com boa precisão, e facilitaria a extensão do conhecimento produzido para a população em geral (validação externa).

Em minha opinião, tal raciocínio é equivocado. Em epidemiologia, a validação interna não tem interesse por si própria, exceto em casos particulares, quando se deseja estimar um parâmetro populacional. Ela é apenas uma fonte de conhecimento sobre uma relação abstrata de ocorrência (Miettinen, 1985). Tome-se o exemplo desta tese. Interessa muito mais que inferir a prevalência de IPCh na indústria onde o estudo se realizou, tornar conhecidas relações gerais aplicáveis ao conjunto dos trabalhadores brasileiros.

A validação externa é a visualização de uma relação de ocorrência abstrata e genérica manifestando-se numa porção concreta e particular da natureza. Ela se dá por intermédio de julgamentos lógicos, fisiológicos, bioquímicos, morfológicos; e não por raciocínio amostral. Sua confirmação se dá em um âmbito externo à epidemiologia. Miettinen refere (1985) que “Em pesquisa científica, a base de estudo é bem definida como uma população concreta ‘capturada’, uma base para a apreensão do domínio abstrato que ela representa”.

Se na epidemiologia esta questão é ainda polêmica, nos ensaios clínicos tal já foi resolvida. “Ninguém concebe que os ratos utilizados em um experimento provêm de uma amostra probabilística de uma muito grande população de ratos. E no entanto, a generalização do conhecimento produzido se dá para o genérico e abstrato domínio dos ratos da mesma espécie em geral” (Miettinen, 1985).

Para as generalizações, bem mais importante do que o tamanho da população objeto são as questões relativas aos seus critérios de admissibilidade, o que acaba por implicar em mecanismos de controle de *confoundings*.

Para a realização deste estudo foram compostos 2 grupos de trabalhadores diferindo quanto à exposição ao chumbo. O grupo exposto foi composto por 20 trabalhadores, selecionados através de amostra aleatória simples realizada após já terem passado por três processos de seleção (restrições) abaixo descritos, tendo como base populacional a linha de montagem de uma fábrica de acumuladores elétricos de médio porte (280 trabalhadores), que funciona em regime de dois turnos diurnos fixos - das 7 às 17 e das 13 às 23 hs - no interior do estado de São Paulo.

O primeiro processo seletivo, ao qual foram submetidos os 280 trabalhadores da referida fábrica, consistiu de uma entrevista individual. Foram excluídos do grupo aqueles trabalhadores que não satisfizeram ao menos um dos critérios abaixo:

- 1) Concordância em participar do estudo.
- 2) Trabalhar na empresa há, no mínimo, um ano.
- 3) Ter idade entre 20 e 44 anos.
- 4) Não ser alcoologista<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Foi considerado alcoologista todo trabalhador que referiu beber **mais que** uma garrafa (660 ml) de cerveja **ou** uma dose (50 ml) de qualquer outra bebida alcoólica **por semana** no presente, ou em qualquer período passado, por mais remoto que seja.

5) Nunca ter anteriormente exercido as ocupações abaixo, sabidamente fontes de exposição a solventes orgânicos: pintor, frentista, mecânico de oficinas, operador de indústrias petroquímicas, de indústrias de calçados e de indústrias de plásticos em geral.

7) Nunca ter tido contato profissional com agrotóxicos de qualquer natureza.

Após as entrevistas individuais, 248 trabalhadores foram excluídos do grupo, em sua maioria por não satisfazerem o quarto critério acima definido.

O segundo processo seletivo constou de anamnese clínica, exame clínico e exame neurológico, aplicados aos 32 trabalhadores que não foram excluídos pelo processo anterior. O objetivo da anamnese clínica foi detectar o uso atual ou pregresso de drogas sabidamente implicadas em neuropatias tóxicas, tais como nitrofurantoína, isoniazida, dapsona; além de detectar condições potencialmente associadas a patologias que sabidamente têm repercussão neurológica periférica ou comprometimento de funções nervosas superiores, tais como: epilepsia por muitos anos descontrolada, psicoses, sífilis terciária, diabetes mellitus, hanseníase. O objetivo do exame clínico foi detectar qualquer patologia clinicamente diagnosticável. O objetivo do exame neurológico foi detectar a presença de eventuais neuropatias periféricas não relacionadas ao chumbo<sup>3</sup>. Dois trabalhadores foram

---

<sup>3</sup> As neuropatias periféricas são classificadas em:

a) neuropatias hereditárias (doença de Charcot-Marie, síndrome de Roussy-Levy, abetalipoproteinemia, etc).

b) neuropatias tóxicas

b1) por metais pesados (chumbo, mercúrio, ouro, etc).

b2) por drogas (nitrofurantoína, isoniazida, dapsona, etc.)

b3) por compostos orgânicos (N-hexano, tri-orto-cresil-fosfato, metil-butil-cetona, etc.)

c) neuropatias associadas a doenças crônicas (diabetes, hanseníase, alcoolismo, etc.)

excluído nesta fase, apresentando os 30 restantes nenhum dado positivo à anamnese, além de exames clínico e neurológico dentro dos limites da normalidade.

Os 30 trabalhadores acima referidos foram então submetidos ao terceiro processo seletivo, dosagens de Pb-S e ALA-U, sendo afastados do grupo 4 deles que apresentaram Pb-S maior que 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (todos apresentaram ALA-U menor que 10  $\text{mg}/\text{l}$ ).

Finalmente, através de sorteio simples, foram alocados 20 trabalhadores entre os 26 que passaram pelos três processos seletivos acima descritos, compondo então o grupo exposto.

O uso de placebo é prerrogativa dos ensaios clínicos. Em estudos observacionais a exposição em um grupo é contrastada com a não exposição em um grupo referência, como se a ele fosse “prescrita” uma ocupação sem “efeito terapêutico”.

O grupo não exposto foi também composto por 20 trabalhadores. Estes foram selecionados através de amostra aleatória estratificada, realizada após já terem passado por dois processos de seleção abaixo descritos. Sua populacional foi a ocupação de *soldador* de uma montadora de grande porte (2400 trabalhadores) de veículos de transporte coletivo, que funciona em regime de turno diurno único, das 7 às 17 hs, no interior do estado de São Paulo.

Na ocasião da pesquisa, trabalhavam como soldador na referida empresa 321 funcionários. O primeiro processo seletivo a que foram submetidos foi semelhante ao primeiro processo seletivo do grupo exposto, acrescentando-se como exigência adicional nunca terem tido exposição ocupacional ao chumbo. Foram excluídos nesta fase 257 trabalhadores, também principalmente por preencherem o critério alcoolista anteriormente eferido.

Os 64 trabalhadores restantes foram submetidos a um segundo processo seletivo, semelhante ao segundo processo seletivo do grupo exposto, sendo então afastados mais 3 trabalhadores.

Dos 61 trabalhadores restantes, não excluídos nos dois processos seletivos acima referidos, 20 foram selecionados através de amostragem aleatória estratificada. Tal procedimento visou emparelhar<sup>4</sup> grupo exposto e grupo não exposto no que diz respeito às variáveis faixa etária, escolaridade e hábito de fumar. A faixa etária foi critério de emparelhamento por ser uma variável associada à velocidade de condução periférica<sup>5</sup>. A escolaridade foi critério de emparelhamento por ser uma variável às vezes associada ao desempenho em testes neurocomportamentais<sup>6</sup>. O fumo foi critério de emparelhamento por força da tradição.

Para tanto, os 20 trabalhadores do grupo exposto foram estratificados de acordo com três variáveis: idade (20 a 24, 25 a 29, 30 a 34 e 35 a 39 anos),

---

<sup>4</sup> Nos estudos experimentais, o análogo ao emparelhamento é a blocagem *randomizada* (Box et alii, 1978).

<sup>5</sup> Maior idade → menor velocidade

<sup>6</sup> Maior escolaridade → maior *score*

escolaridade (até a 4ª série do primeiro grau, da 5ª à 8ª série do primeiro grau, 2º grau completo ou não) e hábito de fumar (fuma, não fuma). A tabela 5 mostra a distribuição conjunta destas variáveis.

**Tabela 5:** distribuição conjunta das variáveis idade, escolaridade e hábito de fumar entre os trabalhadores do grupo exposto

	20-24 anos		25-29 anos		30-34 anos		35-39 anos		40-44 anos	
	<i>F</i>	<i>ÑF</i>	<i>F</i>	<i>ÑF</i>	<i>F</i>	<i>ÑF</i>	<i>F</i>	<i>ÑF</i>	<i>F</i>	<i>ÑF</i>
até 4ª série	1		1	1			2		1	
5ª a 8ª série		1	1	3	1	3	1			1
2º grau			1		1					1

*F* = fumante

*ÑF* = não fumante

Também os 61 trabalhadores que passaram pelos dois processos de seleção para a formação do grupo não exposto foram classificados quanto às variáveis idade, escolaridade e hábito de fumar. A tabela 6 mostra a distribuição conjunta destas variáveis.

**Tabela 6:** distribuição conjunta das variáveis idade, escolaridade e hábito de fumar entre os trabalhadores não expostos após o 2º processo seletivo

	20-24 anos		25-29 anos		30-34 anos		35-39 anos		40-44 anos	
	<i>F</i>	<i>ÑF</i>	<i>F</i>	<i>ÑF</i>	<i>F</i>	<i>ÑF</i>	<i>F</i>	<i>ÑF</i>	<i>F</i>	<i>ÑF</i>
até 4ª série	2	3	1	1	1	1	3	1	2	
5ª a 8ª série	4	3	3	4	1	3	2	1		2
2º grau	2	4	2	2	3	2	1	2	2	3

*F* = fumante

*ÑF* = não fumante

O grupo não exposto foi então composto por intermédio de sorteio simples de um número de trabalhadores igual ao número encontrado estrato a estrato na tabela 5, a partir de uma base correspondente estrato a estrato da tabela 6. Exemplificando, dos dois trabalhadores não expostos com idade entre 20 e 24 anos, fumantes e com

escolaridade até a 4ª série do primeiro grau, um foi sorteado para o grupo controle; dos três trabalhadores com idade entre 20 e 24 anos, não fumantes e com escolaridade entre a 5ª e a 8ª série do primeiro grau, um foi sorteado para o grupo controle; e assim sucessivamente.

## 5.5) AVALIAÇÕES

Uma vez compostos os grupos exposto e não exposto, os 40 trabalhadores foram submetidos às seguintes avaliações:

- anamnese
- exame antropométrico
- aferição da pressão arterial
- exames laboratoriais gerais:
  - dosagens séricas de sódio, potássio, uréia, creatinina, TGO, TGP,  $\gamma$ -GT, fosfatase alcalina, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, triglicérides, colesterol, glicemia de jejum
  - hemograma completo
  - urina tipo I
- exames toxicológicos:



- Pb-S
- ALA-U
- dosagem da atividade da enzima  $\delta$ -aminolevulínico desidratase (ALAD)
- testes neurocomportamentais:
  - Subtestes Tensão, Depressão, Raiva, Vigor, Fadiga e Confusão componentes do teste *Profile of Mood State* (POMS)
  - *Wechsler Memory Scale* (WMS)
  - Teste Memória Auditiva Imediata - Beatriz Lefèvre
  - Subtestes Disco, Pontilhagem, Contas do teste Bateria Mecânica Léon Walther.
  - Teste Atenção Concentrada - Suzy Vijande Cambraia
  - Subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)
- estudo de velocidade de condução nervosa periférica (eletroneurografia):
  - eletroneurografia do nervo mediano direito
  - eletroneurografia do nervo ciático popliteo externo direito
  - eletroneurografia do nervo no nervo radial direito
  - eletroneurografia do nervo radial esquerdo
  - eletroneurografia do sural direito

A anamnese consistiu da tomada das seguintes informações: quantificação do hábito de fumar, ganho salarial individual, renda familiar, tamanho da família, tempo acumulado de trabalho.

O exame antropométrico constituiu-se de medida do peso, altura e circunferência do braço direito. Os trabalhadores foram pesados em uma balança da marca Filizola, modelo 3134, após esvaziamento da bexiga, sem o uso de casacos, agasalhos ou malhas pesadas. As medidas foram registradas em quilogramas, com aproximação de uma casa decimal, uma vez que a balança utilizada possuía escala graduada em centigramas. A altura foi medida com os trabalhadores descalços, totalmente eretos, com os calcanhares unidos e com os hálux afastados cerca de 10 cm um do outro. Utilizou-se para tanto uma régua antropométrica de alumínio. As medidas foram registradas em centímetros.

A aferição da pressão arterial foi feita em três ocasiões, no período da manhã, com intervalo de 15 minutos entre uma e outra, em sala de espera silenciosa, antes dos exames antropométricos, laboratoriais, eletromiográficos e neurocomportamentais serem feitos, e após 30 minutos de repouso relativo. Utilizou-se sempre um mesmo esfigmomanômetro de coluna de mercúrio da marca Takaoka, modelo 203, devidamente calibrado, com manguito apropriado para medidas em adultos (de 26 por 12 cm), e um estetoscópio. Tomou-se o cuidado de orientar os trabalhadores para esvaziarem a bexiga antes das aferições, bem como não fumarem, tomarem café ou qualquer tipo de chá a partir de duas horas antes da primeira

aferição de pressão e até o término da terceira. As pressões foram aferidas todas por um mesmo indivíduo, que recebeu treinamento específico para isso com material audiovisual preparado pelo Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Para a aferição da pressão arterial, o manguito era inflado rapidamente até a coluna de mercúrio atingir a marca de 200 mm. Se neste ponto houvesse ainda sons de Korotkow audíveis, o manguito era inflado até a altura de 260 mm. A partir daí começava-se a desinflação do manguito. O valor da pressão sistólica correspondia à altura da coluna de mercúrio ao perceber-se ao estetoscópio o primeiro batimento regular. O valor da pressão diastólica correspondia à altura da coluna de mercúrio ao perceber-se a fase V dos sons de Korotkow, isto é, no ponto onde as bulhas se tornavam inaudíveis. Os registros foram feitos em milímetros, com aproximação para o valor mais próximo indicado pela escala do esfigmomanômetro, que era graduada de 2 em 2 milímetros. Das três aferições feitas em cada trabalhador, anotou-se sempre a menor pressão diastólica, acompanhada por sua respectiva pressão sistólica. No caso de haver duas ou três medidas diastólicas iguais com diferentes medidas sistólicas, anotou-se sempre a menor medida sistólica.

Os exames laboratoriais gerais sangüíneos foram todos colhidos entre 6 horas e 30 minutos e 7 horas e 30 minutos, estando os trabalhadores em jejum, através de venopunção pelo sistema *vacutainer*. As amostras de urina foram todas colhidas entre 6 horas e 30 minutos e 7 horas e 30 minutos. Os exames foram todos

processados, na mesma manhã em que foram colhidos, na Seção de Laboratório de Análises Clínicas da Divisão Médica Auxiliar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, com exceção dos hemogramas, que foram processados na Seção de Hematologia da Divisão Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

As dosagens de uréia (BUN) foram realizadas através de método UV (urease/glutamato dehidrogenase). As dosagens de creatinina foram realizadas através do método Picrato Alcalino, reação cinética, desenvolvido pelo próprio laboratório. As dosagens de TGO (aspartato aminotransferase, antiga transaminase glutâmica oxalacética) e TGP (alanina aminotransferase, antiga transaminase glutâmica pirúvica) foram realizadas através de método UV enzimático. As dosagens de  $\gamma$ -GT (atividade plasmática da  $\gamma$ -glutamil-transpeptidase) foram realizadas através de método cinético, tendo como substrato glutamil-p-nitroanilida. As dosagens de fosfatase alcalina foram realizadas através de método cinético. As dosagens de bilirrubinas totais e frações foram realizadas através de método colorimétrico. As dosagens de triglicérides foram feitas através de método colorimétrico. As dosagens de colesterol foram realizadas através de método enzimático (colesterol oxidase-peroxidase). As dosagens de glicose foram feitas através de método enzimático (GOD-PAP). Todas as dosagens acima foram realizadas em um auto-analisador bioquímico da marca Technicon, modelo RA1000. As dosagens de sódio e potássio foram realizadas através de fotometria de chama, em um fotômetro de chama da

marca *Corning*, modelo 400. As contagens celulares da série vermelha dos hemogramas foram realizadas automaticamente em um contador celular da marca *Coulter*, modelo T890. As contagens da série branca e sua morfologia foram realizadas manualmente, após as lâminas serem coradas com Leishman, em microscópio óptico comum da marca *Zeiss*. As reações físico-químicas determinadas no exame urina tipo I (ph, glicose, proteínas, etc.) foram determinadas por intermédio de fitas reativas da marca *Ames*. A sedimentoscopia foi determinada em um microscópio óptico comum da marca *Zeiss*.

As amostras sanguínea utilizadas para o processamento das análises toxicológicas foram colhidas todas entre 6 horas e 30 minutos e 7 horas e 30 minutos, nas empresas, porém em ambiente afastado das linhas de produção, estando os trabalhadores usando roupas próprias vindas de casa, sem terem passado pelas linhas de produção, após lavagem da região de punção com água abundante, e utilizando-se venopunção com seringa de material plástico, inclusive o êmbolo. Na mesma ocasião colheu-se amostras de urina para dosagem de ALA-U, em frascos de vidro comum. As amostras foram todas imediatamente transportadas, sob refrigeração apropriada, para o Laboratório de Toxicologia do Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-UNESP, distante cerca de 120 Km do local das coletas, onde foram processadas. A determinação da Pb-S se deu por intermédio de espectrofotometria de absorção atômica, através da técnica descrita por Patriarca & Morisi (1990),

utilizando-se para tanto Espectrofotômetro de Absorção Atômica AAS4-Carl Zeiss Jena, Forno de Grafite EA4 e Micropipetador MPE4. A determinação da ALA-U se deu por intermédio de espectrometria visível, através da técnica descrita por Iumukuni & Ugata (1972). A determinação da ALAD se deu por intermédio do *Método Europeu Padronizado*, através da técnica descrita por Berlin & Schaller (1974).

Os exames eletroneurográficos foram todos realizados no Departamento de Neurologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, em uma sala com temperatura padronizada, sempre por um mesmo profissional médico neurologista familiarizado com a técnica de exame, seguindo sempre a mesma rotina padronizada. Foram medidas velocidade de condução, amplitude e tempo de latência distal do impulso nervoso dos nervos pesquisados, além de tempo de latência da onda F dos nervos mediano direito e ciático popliteo externo direito. Para tanto utilizou-se um eletromiógrafo da marca *Nihon-Kohden*, modelo *Neuropack 2*.

Os exames neurocomportamentais foram todos aplicados em salas padronizadas, nas empresas, durante o expediente de trabalho, individualmente aplicado por profissionais psicólogos especializados e familiarizados com os testes, do Centro de Referência de Saúde do Trabalhador de São Bernardo do Campo.

Finalmente, foram utilizados também, em algumas análises e discussões abaixo, as plumbemias dos últimos dois anos do grupo exposto, colhidas com periodicidade de cerca de 4 meses. As amostras foram processadas pela empresa em laboratório próprio, que se utilizava de espectrofotometria de absorção atômica para a

realização das análises. Para o cálculo da plumbemia ponderada (média) nos últimos 2 anos utilizou-se, em conformidade com a literatura especializada (Seppäläinen et alli, 1979), a seguinte expressão:

$$PbS_{med} = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} (PbS_{i+1} + PbS_i)(t_{i+1} - t_i)}{2(t_n - t_1)} \quad (8)$$

onde  $t_i$  = data da realização da plumbemia  $i$ ,  $PbS_i$  = Pb-S em  $t_i$  e  $n$  = número de plumbemias realizadas.

## 5.6) GERENCIAMENTO DE INFORMAÇÕES

As informações produzidas foram armazenadas em um banco de dados através do módulo *Enter* do software *Epiinfo* ver. 5.01b. Posteriormente o banco foi convertido para linguagem SAS pelo módulo *Export* do próprio *Epiinfo* e analisado pelo software *SAS System for Windows* ver. 6.08, através do *Proc Reg*, *Proc Ttest* e *Proc Univariate*. As figuras 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 e 10 foram produzidas com o software *Microsoft Graphic* componente do software *Word For Windows* ver. 6.0. As figuras 5, 6, 11, 12, 13, 14, 17 e 18 foram produzidas pelo software *SAS System for Windows* ver. 6.08, através do *Proc Gplot*, e posteriormente inseridas no texto. As figuras 15, 16 e 19 foram produzidas com o software *AutoCad* ver 10.0 e posteriormente também inseridas no texto. Todas essas tarefas foram realizadas através de um microcomputador *IBM-PS2 486 DX*.

## **CAPÍTULO 6**

---

# **RESULTADOS**



Conforme descrito no capítulo anterior, dos trabalhadores dos grupos exposto e controle foram obtidas informações relativas a: idade, escolaridade, renda pessoal, renda *per capita*, tempo de trabalho na empresa atual, tempo total de trabalho acumulado, pressão sistólica, pressão diastólica, peso, altura, índice de Quetelet, análise bioquímica sangüínea (dosagens séricas de uréia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total, triglicérides, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina,  $\gamma$ -GT, TGO, TGP), análise hematológica (GB, GV, HB, HCT, VCM, HCM, CHCM, plaquetas, linfócitos, células blásticas, mielócitos, metamielócitos, bastões, segmentados, eosinófilos), análise toxicológica (Pb-S, ALA-U, ALAD), análise eletroneurográfica (velocidade de condução do impulso nervoso, amplitude e latência distal nos nervos radial direito, radial esquerdo, mediano direito, ciático popliteo externo direito e sural esquerdo; onda F dos nervos mediano direito e ciático popliteo externo direito), provas neurocomportamentais (subtestes Confusão, Depressão, Tensão, Raiva, Vigor, Fadiga do *Profile of Mood States*, Wechsler Memory Scale, Memória Auditiva Beatriz Helena Lefèvre, subtestes Disco, Pontilhagem e Contas da Bateria Mecânica Léon Walther, Teste Atenção Concentrada Suzy Vijande Cambraia e subteste *Digit Symbol* do *Wechsler Adult Intelligence Scale*).

Neste capítulo serão apresentados apenas os resultados relevantes para a investigação das hipóteses 1 e 2 descritas em Material e Método. Alguns resultados também importantes serão apresentados no próximo capítulo. O conjunto de todos os resultados acima referidos será exposto ao final do texto, em Apêndice.

## 6.1) Exames Toxicológicos

As tabelas 7 e 8 apresentam os resultados de Pb-S, ALA-U e ALAD dos trabalhadores do grupo exposto e controle. Os trabalhadores são identificados como E1, E2, ... , E20 no grupo exposto; e C1, C2, ... , C20 no grupo controle.

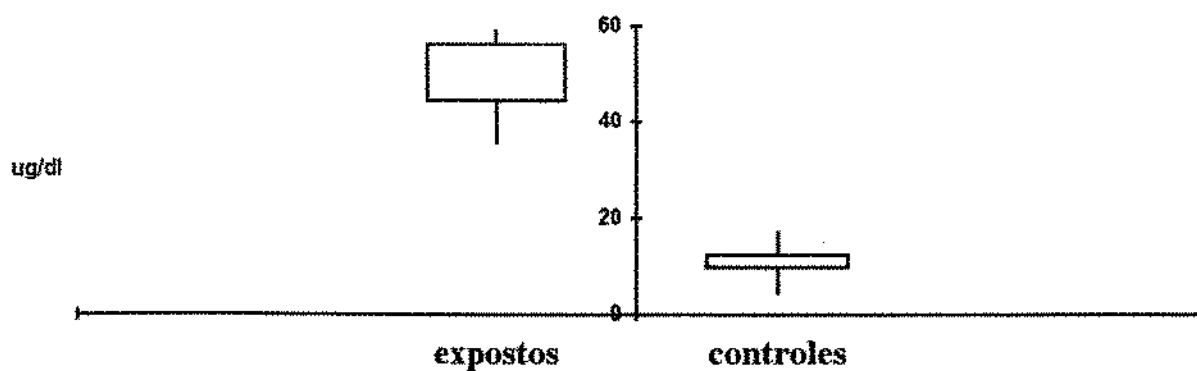
TABELA 7: Pb-S, ALA-U e ALAD dos trabalhadores do grupo exposto

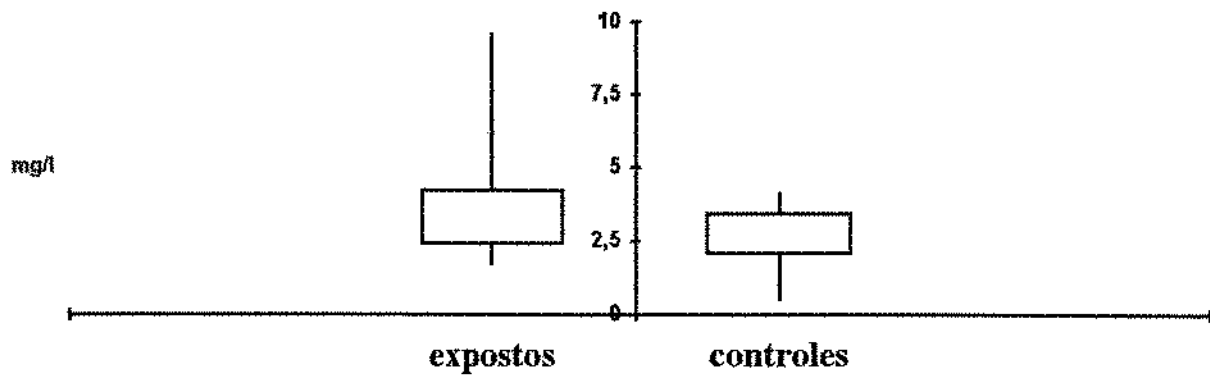
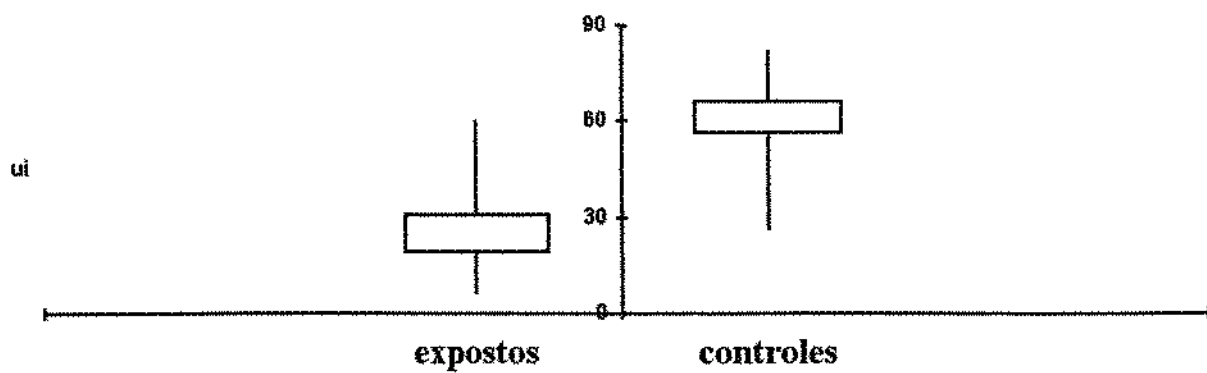
	Pb-S ( $\mu\text{g/dl}$ )	ALA-U ( $\text{mg/l}$ )	ALAD ( $\text{ui}$ )
E1	47,2	2,9	21,6
E2	51,5	5,2	25,1
E3	51,5	4,6	19,3
E4	41,5	1,8	14,3
E5	57,3	9,6	14,9
E6	47,2	2,5	6,6
E7	35,7	5,5	19,3
E8	44,3	3,8	19,6
E9	57,3	2,4	39,3
E10	57,3	3,8	22,9
E11	41,1	1,7	21,6
E12	50,1	3,8	17,9
E13	56,7	1,8	6,7
E14	50,1	2,2	31,7
E15	55,9	9,2	15,0
E16	50,2	3,5	27,4
E17	52,2	2,4	36,9
E18	44,3	2,9	18,6
E19	38,6	3,4	24,0
E20	58,8	3,6	21,6
<b>média</b>	<b>49,44</b>	<b>3,83</b>	<b>25,27</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>6,83</b>	<b>2,19</b>	<b>11,39</b>

**TABELA 8:** Pb-S, ALA-U e ALAD dos trabalhadores do grupo controle

	Pb-S ( $\mu\text{g/dl}$ )	ALA-U ( $\text{mg/l}$ )	ALAD ( $\text{ui}$ )
C1	13,4	0,5	55,6
C2	10,2	1,7	53,8
C3	13,4	3,8	69,6
C4	8,4	3,0	66,4
C5	4,6	3,4	60,9
C6	12,5	2,7	56,7
C7	16,9	3,7	65,8
C8	10,7	3,3	61,3
C9	9,4	4,1	60,4
C10	4,5	2,8	60,5
C11	9,5	1,4	66,5
C12	11,6	3,8	75,2
C13	9,5	3,5	26,4
C14	9,9	1,8	62,2
C15	11,9	2,6	60,8
C16	9,1	3,1	63,0
C17	6,2	2,0	53,4
C18	11,7	2,8	54,0
C19	9,2	2,3	81,6
C20	13,0	2,1	59,1
média	<b>10,28</b>	<b>2,72</b>	<b>60,72</b>
desvio padrão	<b>3,01</b>	<b>0,93</b>	<b>10,75</b>

As figuras 1, 2 e 3 apresentam *boxplots* da Pb-S, ALA-U e ALAD de expostos e controles.

**FIGURA 1:** "boxplot" da Pb-S entre expostos e controles

**FIGURA 2: "boxplot" da ALA-U entre expostos e controles****FIGURA 3: "boxplot" da ALAD entre expostos e controles**

## **6.2) Estudo Eletroneurográfico**

### **6.2.1) Comparação entre médias**

As tabelas 9 e 10 apresentam os resultados da velocidade de condução do impulso nervoso no nervo radial direito dos trabalhadores do grupo exposto e grupo controle, respectivamente.

**TABELA 9:** Velocidade de condução do impulso nervoso no nervo radial direito nos trabalhadores do grupo exposto

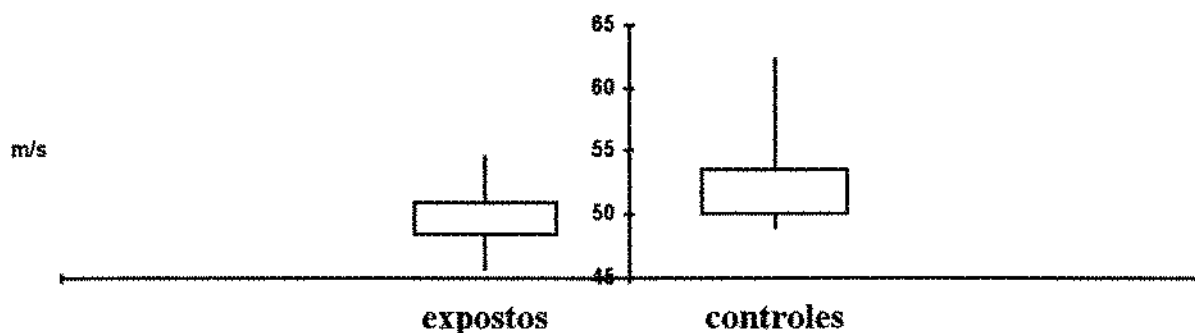
	<b>velocidade de condução do nervo radial direito (m/s)</b>
<b>E1</b>	50,0
<b>E2</b>	48,1
<b>E3</b>	51,0
<b>E4</b>	48,2
<b>E5</b>	50,0
<b>E6</b>	45,8 (anormal)
<b>E7</b>	54,5
<b>E8</b>	50,5
<b>E9</b>	50,5
<b>E10</b>	50,0
<b>E11</b>	54,4
<b>E12</b>	51,9
<b>E13</b>	48,5
<b>E14</b>	48,1
<b>E15</b>	46,6 (anormal)
<b>E16</b>	49,1
<b>E17</b>	50,0
<b>E18</b>	51,6
<b>E19</b>	50,9
<b>E20</b>	50,0
<b>média</b>	49,99
<b>desvio padrão</b>	2,19

**TABELA 10:** Velocidade de condução do impulso nervoso no nervo radial direito nos trabalhadores do grupo controle

	<b>velocidade de condução do nervo radial direito (m/s)</b>
<b>C1</b>	62,3
<b>C2</b>	51,2
<b>C3</b>	49,0
<b>C4</b>	49,6
<b>C5</b>	55,0
<b>C6</b>	53,2
<b>C7</b>	51,9
<b>C8</b>	55,0
<b>C9</b>	50,0
<b>C10</b>	55,0
<b>C11</b>	54,0
<b>C12</b>	51,0
<b>C13</b>	50,0
<b>C14</b>	53,0
<b>C15</b>	49,0
<b>C16</b>	50,0
<b>C17</b>	52,9
<b>C18</b>	49,0
<b>C19</b>	52,2
<b>C20</b>	50,8
<b>média</b>	52,21
<b>desvio padrão</b>	3,14

A figura 4 apresenta o *boxplot* da velocidade de condução no nervo radial direito para expostos e controles.

**FIGURA 4: "boxplot" da velocidade de condução nervosa no nervo radial direito entre expostos e controles**



A tabela 11 resume as estatísticas obtidas através da comparação das médias das velocidades de condução no nervo radial direito obtidas entre os trabalhadores do grupo exposto e controle.

**Tabela 11:** comparação entre as médias das velocidades de condução no nervo radial direito dos trabalhadores do grupo exposto e controle

	diferença <sup>1</sup>	t	p-value <sup>2</sup>
VC-RADd	-2,22 m/s	-2,5946	0,0067

VC-RADd: velocidade de condução do impulso nervoso no nervo radial direito

O restante dos exames eletroneurográficos realizados pelos grupos exposto e controle apresentam médias cujas diferenças não são significativas ao nível  $\alpha = 0,05$ .

Tais resultados encontram-se em Apêndice.

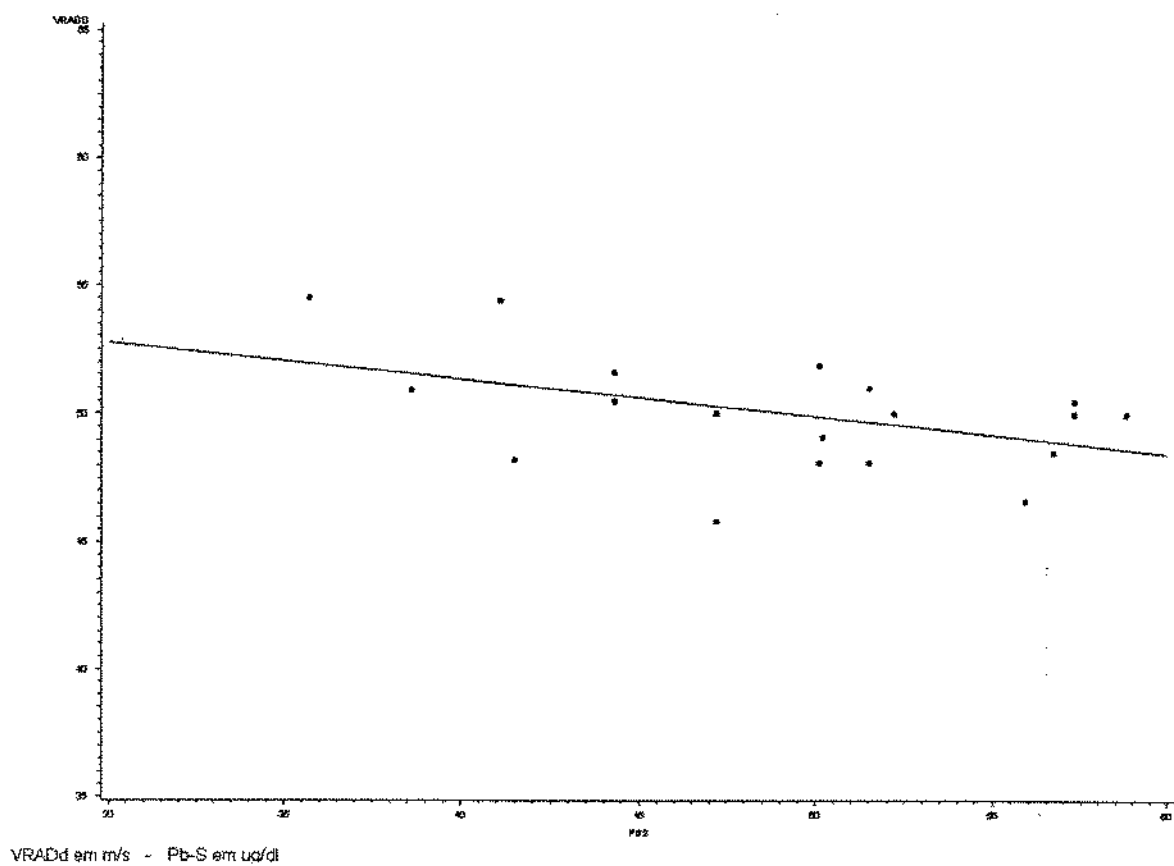
<sup>1</sup> Média entre expostos menos média entre controles.

<sup>2</sup> Teste monocaudal, 38 graus de liberdade, assumindo-se variâncias iguais.



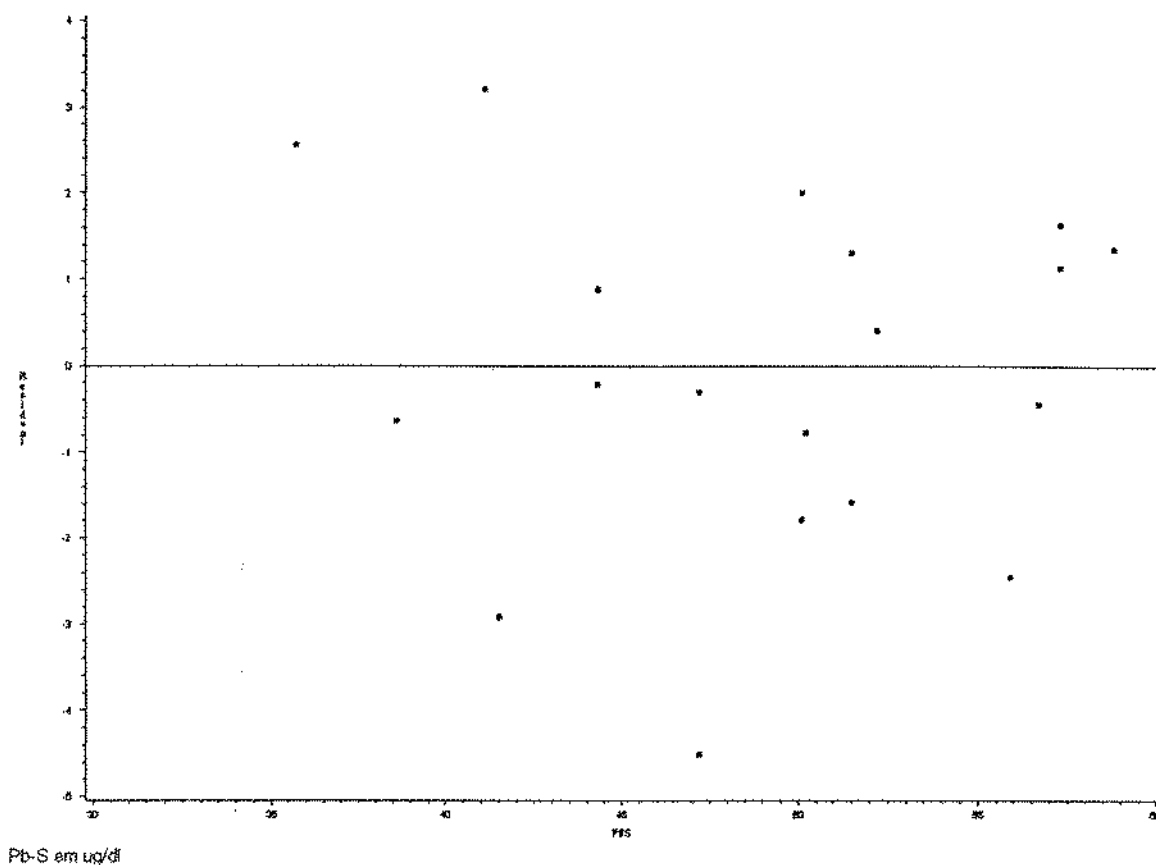


FIGURA 5: VRADd x Pb-S



A figura 6 apresenta a distribuição conjunta no plano dos resíduos da regressão ajustada e da variável Pb-S.

FIGURA 6: RESIDUOS x Pb-S



Não se conseguiu ajustar - com nível de significância  $\alpha = 0,05$  - o mesmo modelo para os trabalhadores não expostos. Também não se conseguiu ajustar nenhuma outra regressão linear simples de qualquer resultado obtido na avaliação eletroneurográfica sobre a Pb-S atual.

### **6.3) Estudo Neurocomportamental**

As tabelas 13e 14 apresentam os resultados obtidos pelos trabalhadores do grupo exposto e controle nas avaliações: subteste Vigor do teste *Profile of Mood States*, teste *Wechsler Memory Scale*, subteste Pontilhagem da Bateria Mecânica Léon Whalter e subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale*.

**Tabela 13:** resultados nas avaliações subtteste Vigor do teste *Profile of Mood States*, *Wechsler Memory Scale*, subtteste Pontilhagem da Bateria Mecânica Léon Walther e subtteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale* obtidos pelos trabalhadores do grupo exposto

	<b>Vigor-POMS</b>	<b>WMS</b>	<b>Pont-LW</b>	<b>DS-WAIS</b>
<b>E1</b>	43	93	10	8
<b>E2</b>	43	84	50	7
<b>E3</b>	37	99	60	9
<b>E4</b>	40	70	20	5
<b>E5</b>	48	79	70	7
<b>E6</b>	43	84	60	7
<b>E7</b>	38	63	50	7
<b>E8</b>	48	57	10	5
<b>E9</b>	40	79	40	10
<b>E10</b>	57	91	10	6
<b>E11</b>	44	105	70	10
<b>E12</b>	41	63	10	4
<b>E13</b>	48	103	50	9
<b>E14</b>	44	67	10	6
<b>E15</b>	30	64	60	7
<b>E16</b>	37	101	40	6
<b>E17</b>	51	64	10	6
<b>E18</b>	54	94	40	8
<b>E19</b>	41	100	70	7
<b>E20</b>	16	80	20	5
<b>média</b>	<b>43,65</b>	<b>82,00</b>	<b>38,00</b>	<b>6,95</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>6,29</b>	<b>15,70</b>	<b>23,31</b>	<b>1,67</b>

Vigor-POMS: resultados obtidos no subtteste Vigor do teste *Profile of Mood States*

WMS: resultados obtidos no teste *Wechsler Memory Scale*

Pont-LW: resultados obtidos no subtteste Pontilhagem do Teste Bateria Mecânica Léon Walther

DS-WAIS: resultados obtidos no subtteste *Digit Symbol* do Teste *Wechsler Adult Intelligence Scale*

**Tabela 14:** resultados nas avaliações subteste Vigor do teste *Profile of Mood States*, *Wechsler Memory Scale*, subteste Pontilhagem da Bateria Mecânica Léon Walther e subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale* obtidos pelos trabalhadores do grupo controle

	<b>Vigor-POMS</b>	<b>WMS</b>	<b>Pont-LW</b>	<b>DS-WAIS</b>
<b>C1</b>	41	83	40	7
<b>C2</b>	44	122	90	9
<b>C3</b>	66	108	60	9
<b>C4</b>	46	100	50	11
<b>C5</b>	55	97	60	7
<b>C6</b>	48	87	50	10
<b>C7</b>	63	73	10	8
<b>C8</b>	38	81	20	7
<b>C9</b>	46	83	20	5
<b>C10</b>	38	92	60	11
<b>C11</b>	43	74	50	8
<b>C12</b>	51	92	60	7
<b>C13</b>	54	110	90	6
<b>C14</b>	49	101	40	6
<b>C15</b>	49	81	90	6
<b>C16</b>	35	86	30	9
<b>C17</b>	54	93	90	9
<b>C18</b>	49	108	50	11
<b>C19</b>	48	81	90	12
<b>C20</b>	52	94	70	7
<b>média</b>	<b>48,45</b>	<b>92,30</b>	<b>56,00</b>	<b>8,25</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>7,82</b>	<b>12,94</b>	<b>25,21</b>	<b>2,00</b>

Vigor-POMS: resultados obtidos no subteste Vigor do teste *Profile of Mood States*

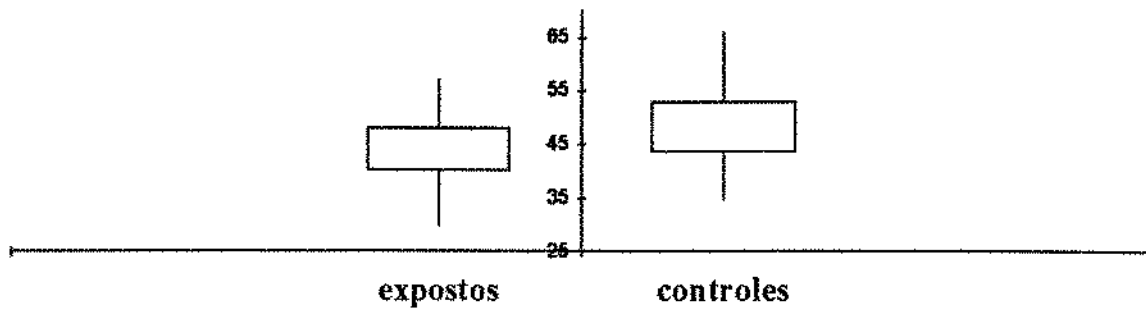
WMS: resultados obtidos no teste *Wechsler Memory Scale*

Pont-LW: resultados obtidos no subteste Pontilhagem do Teste Bateria Mecânica Léon Walther

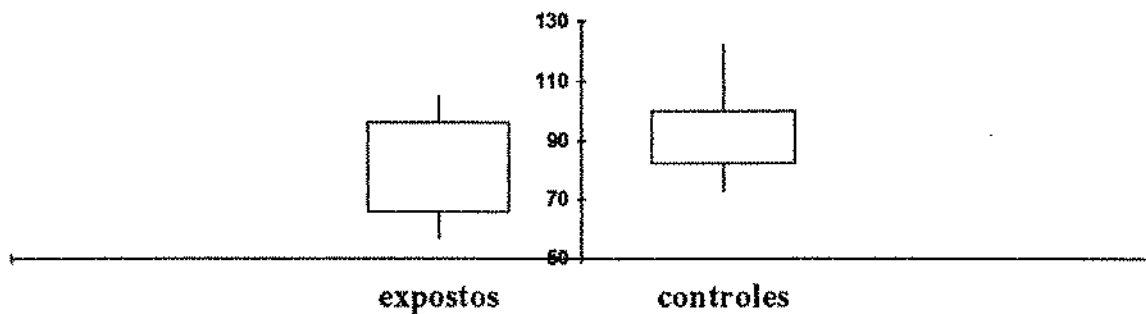
DS-WAIS: resultados obtidos no subteste *Digit Symbol* do Teste *Wechsler Adult Intelligence Scale*

As figuras 7, 8, 9 e 10 apresentam *boxplots* dos resultados obtidos pelos trabalhadores expostos e controles nos testes acima referidos.

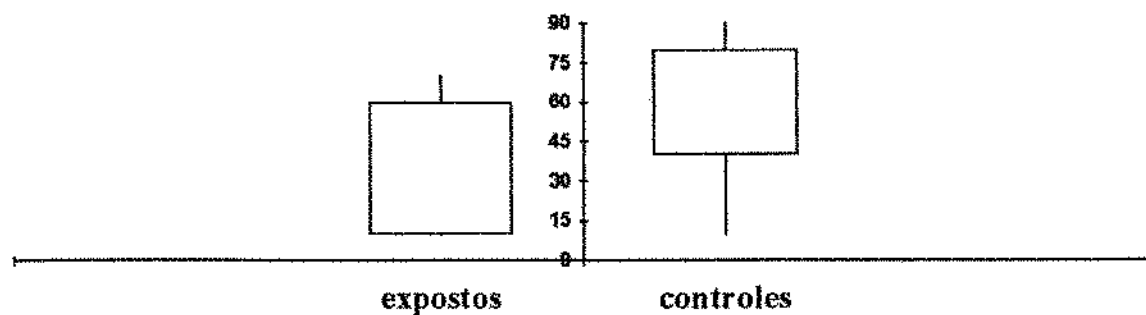
**FIGURA 7: "boxplot" dos resultados do subtteste Vigor (Profile of Mood States) entre expostos e controles**



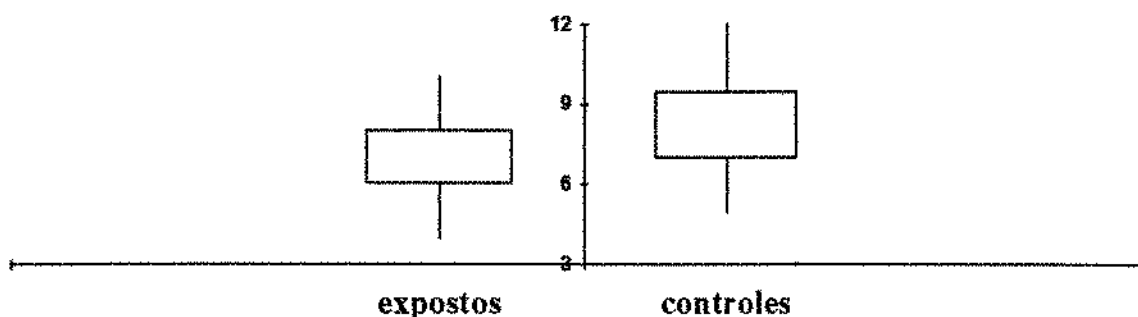
**FIGURA 8: "boxplot" dos resultados do teste Wechsler Memory Scale entre expostos e controles**



**FIGURA 9: "boxplot" dos resultados do subtteste Pontilhagem (Bateria Mecânica Léon Walther) entre expostos e controles**



**FIGURA 10: "boxplot" dos resultados do subteste Digit Symbol (Wechsler Adult Intelligence Scale) entre expostos e controles**



A tabela 15 resume as estatísticas obtidas através da comparação das médias dos resultados obtidos nas avaliações neurocomportamentais acima descritas entre os trabalhadores do grupo exposto e controle.

**Tabela 15:** comparação entre as médias das velocidades de condução no nervo radial direito dos trabalhadores do grupo exposto e controle

	diferença <sup>3</sup>	t	p-value <sup>4</sup>
Vigor-POMS	-4,80	-2,1402	0,0194
WMS	-10,30	-2,2641	0,0147
Pont-LW	-18	-2,3444	0,0122
DC-WAIS	-1,30	-2,2338	0,0158

Vigor-POMS: resultados obtidos no subteste Vigor do teste *Profile of Mood States*

WMS: resultados obtidos no teste *Wechsler Memory Scale*

Pont-LW: resultados obtidos no subteste Pontilhagem do Teste Bateria Mecânica Léon Walther

DS-WAIS: resultados obtidos no subteste *Digit Symbol* do Teste *Wechsler Adult Intelligence Scale*

O restante dos exames neurocomportamentais realizados pelos grupos exposto e controle apresentam médias cujas diferenças não são significativas ao nível  $\alpha = 0,05$ . Tais resultados encontram-se em Apêndice.

<sup>3</sup> Média entre expostos menos média entre controles.

<sup>4</sup> Teste monocaudal, 38 graus de liberdade, assumindo-se variâncias iguais.



## **CAPÍTULO 7**

---

# **DISCUSSÃO**

## 7.1) EXISTE DOENÇA ABAIXO DOS LTB

Conforme a expectativa criada quando da revisão bibliográfica feita no capítulo 3, os resultados anteriormente apresentados demonstram a existência de alterações neurológicas centrais e periféricas ocorrendo em trabalhadores brasileiros cujos indicadores Pb-S e ALA-U, respectivamente de exposição e de efeito, se encontravam, no momento das avaliações, abaixo dos LTB estabelecidos.

Tal afirmação é formalmente sustentada pela observação dos dados apresentados em 6.2.1, que permitem rejeitar a hipótese 1 de Material e Método com nível de significância (*p-value*) igual a 0,0067; bem como pela observação dos dados apresentados em 6.3, que permitem rejeitar a hipótese 2 com nível de significância igual a 0,0122.

O limite inferior da normalidade da velocidade de condução do impulso elétrico no nervo radial (sensitivo) é internacionalmente aceito como sendo 48 m/s. No serviço onde foram realizadas as avaliações eletroneurográficas desta tese, tal limite foi confirmado por intermédio de exames feitos em um grande conjunto de indivíduos neurologicamente normais. Como se observou na tabela 9, dois trabalhadores do grupo exposto apresentaram velocidade de condução no radial direito menor que o limite inferior da normalidade. Embora a média dos valores da velocidade de condução do nervo radial esquerdo não tenha diferido significativamente (*p-value* = 0,1001) entre expostos e não expostos, entre os

primeiros encontrou-se um número maior de trabalhadores, sete ao todo, com velocidades consideradas anormais. As tabelas 16, 17 e 18 apresentam estes dados.

**TABELA 16:** Velocidade de condução do impulso nervoso no nervo radial esquerdo nos trabalhadores do grupo exposto

	<b>velocidade de condução do nervo radial esquerdo (m/s)</b>
<b>E1</b>	47,0 (anormal)
<b>E2</b>	45,5 (anormal)
<b>E3</b>	49,0
<b>E4</b>	46,2 (anormal)
<b>E5</b>	50,0
<b>E6</b>	44,8 (anormal)
<b>E7</b>	58,3
<b>E8</b>	53,2
<b>E9</b>	52,1
<b>E10</b>	50,9
<b>E11</b>	48,1
<b>E12</b>	53,2
<b>E13</b>	45,9 (anormal)
<b>E14</b>	60,6
<b>E15</b>	45,1 (anormal)
<b>E16</b>	45,3 (anormal)
<b>E17</b>	52,3
<b>E18</b>	52,3
<b>E19</b>	49,0
<b>E20</b>	48,1
<b>média</b>	<b>49,85</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>4,35</b>

**TABELA 17:** Velocidade de condução do impulso nervoso no nervo radial esquerdo nos trabalhadores do grupo controle

	<b>velocidade de condução do nervo radial esquerdo (m/s)</b>
C1	55,8
C2	50,4
C3	51,5
C4	59,1
C5	52,9
C6	53,9
C7	48,3
C8	49,5
C9	50,0
C10	50,6
C11	50,0
C12	52,5
C13	55,5
C14	48,3
C15	50,0
C16	48,0
C17	51,9
C18	50,0
C19	49,1
C20	50,0
média	51,37
desvio padrão	2,87

**Tabela 18:** comparação entre as médias das velocidades de condução no nervo radial esquerdo dos trabalhadores do grupo exposto e controle

	<b>diferença<sup>1</sup></b>	<b>t</b>	<b>p-value<sup>2</sup></b>
VC-RADe	-1,52 m/s	-1,3038	0,1001

VC-RADe: velocidade de condução do impulso nervoso no nervo radial direito

Todos os sete trabalhadores que apresentaram velocidade de condução do nervo radial em níveis anormais foram submetidos a avaliação eletromiográfica do músculo *abductor pollices brevis*, innervado pelo radial, do lado do maior

<sup>1</sup> Média entre expostos menos média entre controles.

<sup>2</sup> Teste monocaudal, 38 graus de liberdade, assumindo-se variâncias iguais.

comprometimento nervoso. Destes, cinco apresentaram inequívocos sinais de denervação<sup>3</sup> neste músculo. Esses trabalhadores referiam cansaço aumentado em membros superiores ao final de suas jornadas de trabalho.

Conclui-se, portanto, antes mesmo de se considerar as avaliações neurocomportamentais, que entre os 20 trabalhadores expostos, com os indicadores Pb-S e ALA-U abaixo dos LTB, existem pelo menos 5 (25%) doentes.

Quanto às avaliações neurocomportamentais, os limites entre o normal e o anormal são muito mais imprecisamente conhecidos do que o que ocorre nas avaliações eletroneurográficas. Tal dificuldade é ainda ampliada pelo fato de muitas das provas não estarem padronizadas para populações brasileiras. Não se pode diagnosticar doença a partir de um desses testes, evidentemente. No entanto, não há como não valorizar o fato de que quatro dos testes aplicados diferenciaram expostos de não expostos. Mesmo porque os testes que resultaram “positivo” - *Vigor-POMS*, *Wechsler Memory Scale*, *Pontilhagem-Léon Walther* e *Digit Symbol-Wechsler Adult Intelligence Scale* - avaliam respectivamente humor, memória, coordenação motora e memória, atributos sabidamente sensíveis à ação do chumbo, conforme visto no capítulo 3.

É importante ainda notar que - talvez esta seja a maior limitação dos testes neurocomportamentais em toxicologia - que estes noticiam em geral apenas o resultado final da atividade cognitiva, nada informando sobre a dinâmica de seu

---

<sup>3</sup> Fasciculações, fibrilações e ondas agudas positivas em repouso; P.U.M. polifásicos de duração aumentada em esforço leve; traçado interferencial em esforço máximo.

processo (Cosenza, 1989). Dada a plasticidade do cérebro humano, sua conhecida capacidade de compensação funcional manifesta através de estratégias alternativas de cognição, “inclusive sujetos que alcanzan niveles de ejecución considerados dentro de los estándares, pueden estar lográndolo a base de estrategias compensatorias que eviten la sobrecarga de algún o algunos sistemas afectados, lo cual, más allá de enmascarar el déficit, representa una elevación del costo psicológico de la actividad y es fuente de otros trastornos psicológicos y somáticos” (Cosenza, 1989).

Os achados desta tese não são novidade, absolutamente. Aliás, no atual estágio de conhecimento, a novidade seria não encontrar doença abaixo dos LTB. Como então explicar que eles sejam ainda hoje tão altos?

Creio que além do conhecido conflito - entre os interesses empresariais na maximização do lucro e os interesses dos trabalhadores na proteção de sua saúde - que gerencia o estabelecimento dos LTB; e além também do fato de os setores que estabelecem os limites de tolerância não serem os mesmos que os toleram<sup>4</sup>, existe ainda uma realidade mais perversa.

No caso do chumbo, ao invés de proteger o trabalhador contra o saturnismo, a legislação protege o empresário contra o trabalhador doente! A convivência com trabalhadores expostos aguça os sentidos e faz perceber que na medida em que sua

---

<sup>4</sup>Berlinguer (1993) chama este conflito de “não simetria”, e comenta suas conseqüências dizendo que “... quase sempre o risco de fato se coloca para alguns sujeitos e o benefício é vantagem para outros. Porém, mesmo se ‘os outros’ são mais numerosos, é difícil justificar, por exemplo, o fato de que os trabalhadores que se ocupam com a extração de minérios sejam obrigados a trabalhar em condições particularmente insalubres porque os minérios podem servir a todos.”

plumbemia vai se elevando seu vigor físico vai caindo. Pb-S de 45, 50, 55  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Deterioração física crescente. Ora, é óbvio que o trabalhador está doente! Assim como é óbvio também que, mantendo-se inalterada a situação da fábrica, ele vai ficar cada vez mais doente. É apenas uma questão de tempo atingir 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , ter sua capacidade de trabalho ainda mais reduzida e, aí sim, quando convém à empresa trocá-lo por outro não intoxicado, ter “direito” a ser encostado, como eles mesmo dizem, na Previdência; cuja eficiência dispensa referências (até mesmo em uma tese de academia). É mais uma vez a velha lógica da privatização do lucro e coletivização do prejuízo.

## **7.2) SOBRE A REVERSIBILIDADE DOS EFEITOS NEUROLÓGICOS DO CHUMBO**

Pressupondo-se a existência de relação causal (Hill, 1965; Susser, 1973) entre chumbo e os efeitos neurológicos estudados, de saída uma questão se coloca: serão tais efeitos reversíveis?

Durante as últimas duas décadas muito se tem discutido sobre esta questão, tanto no âmbito da neurofisiopatologia quanto da neurotoxicologia e medicina do trabalho. Alguns autores, como Buchthal & Behse (1979) e Araki et alli (1980), opinaram que as alterações na velocidade de condução nervosa produzidas pelo

chumbo são a expressão apenas de discretas perturbações na excitabilidade da membrana axonal, sendo assim considerado um fenômeno reversível. Entretanto outros autores - como Goldstein et alli (1975), Seppäläinen et alli (1975), Graef (1979) e Ashby (1980) - advogaram que o dano causado por exposição prolongada a altas concentrações de chumbo, quer ele seja predominantemente causado por desmielinização ou degeneração axonal, implicam em alterações perenes da condução nervosa.

A relevância desta questão advém, entre muitas outras coisas, da validação do modelo epidemiológico utilizado neste estudo. Caso, nos níveis de exposição encontrados nas indústrias brasileiras, o chumbo lese irreversivelmente o neurônio, não há como estudar essa relação com um modelo transversal. A causa antecede o efeito, diz a lógica. Como afastar a hipótese de tal dano ter sido produzido no passado, se não há reversibilidade? Quanto da lesão vista hoje é seqüela de exposições pregressas?

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas lesões provocadas pela exposição crônica ao chumbo não são ainda bem compreendidos. Muito se discutiu durante as décadas de 60 e 70 se a diminuição da condução nervosa se devia primariamente a uma degeneração axonal causada pelo chumbo, ou se seria efeito da clássica desmielinização decorrente da toxicidade do metal às células de Schwann (Fullerton, 1966; Lampert & Schochet, 1968; Schlaepfer, 1969; Fullerton & Harrison, 1969; Behse & Buchthal, 1971; Seppäläinen & Hernberg, 1972,



Seppäläinen et alli, 1975; Abbritti et alli, 1977; Ashby, 1980). As dificuldades no esclarecimento dos mecanismos etiopatogênicos envolvidos na neuropatia plúmbica, principalmente em níveis baixos de exposição, se devem basicamente a duas razões (Windebank, 1993). Por um lado, a maioria das informações dos efeitos nervosos periféricos do chumbo em humanos provém de estudos anatomopatológicos realizados a partir de necrópsias, em pacientes que geralmente faleceram devido a outras doenças, muitas delas causadoras de importantes alterações neurológicas. Por outro lado, exposições crônicas a níveis baixos de chumbo em animais produzem desde quase puramente degeneração axonal, até quase exclusivamente desmielinização, passando por vários níveis de combinação destas duas formas, dependendo da espécie em estudo.

Mais recentemente, a polêmica parece estar sendo resolvida em favor do prodomínio da desmielinização como base histopatológica preponderante na neuropatia plúmbica nos níveis de exposição de interesse para esta tese. Observou-se em cultura de tecidos humanos que o chumbo claramente interfere na mielinização mais intensamente do que induz a alterações axonais, em níveis baixos de exposição (Windebank, 1986). Em 1979, Buchthal & Behse já haviam encontrado, em estudo anatomopatológico com indivíduos em estágios iniciais da intoxicação por chumbo, desmielinização predominantemente. Segundo Dyck et alli (1993), ela seria induzida pelo chumbo em baixas exposições, não estando acompanhada de anormalidades estruturais do axônio. Tais autores acumulam evidências experimentais para afirmar

que o sítio da ação do chumbo responsável pela neuropatia periférica é a célula de Schwann, mais especificamente sua membrana mielínica e seu metabolismo oxidativo mitocondrial<sup>5</sup>.

Por outro lado, está bem consolidada a idéia de que as alterações desmielinizantes, na magnitude das encontradas em exposições baixas ao chumbo, costumam reverter em 3 a 6 meses após terem cessado as agressões ao neurônio. Sendo bem conhecido também que as degenerações axonais têm reversão bastante retardada, podendo a recuperação demorar até uma década após cessar a injúria, ou mesmo não ocorrer.

Assim, no atual estágio de conhecimento da fisiopatologia da agressão ao neurônio periférico causada pelo chumbo, o máximo que se pode dizer é que, pressupondo que nos níveis de exposição estudados nesta tese - considerados baixos - o chumbo causa alterações nervosas periféricas de etiologia predominantemente desmielinizante, seus efeitos são predominantemente reversíveis. Isto é, o efeito visto no presente se deve a uma agressão ocorrida predominantemente no presente; entendendo o presente como os últimos meses. No entanto, algum efeito residual do chumbo sobre a velocidade de condução nervosa parece persistir em trabalhadores expostos por longo tempo ao metal, tal como evidenciaram Corsi et alli (1984). Estes autores estudaram 38 trabalhadores expostos pesadamente ao chumbo no passado, estando afastados da exposição há no mínimo 3 anos. Neste grupo encontraram-se

---

<sup>5</sup> Cabe observar que a concentração sangüínea de chumbo, Pb-S, não necessariamente exprime a quantidade de chumbo disponível em seu sítio de ação neural.

ainda alguns trabalhadores com velocidades abaixo do limiar da normalidade, sugerindo um efeito residual da exposição passada ao chumbo, muito embora estes trabalhadores tivessem no momento do estudo ainda um depósito ósseo de chumbo aumentado em relação a controles.

Quanto aos mecanismos implicados nas alterações neurocomportamentais induzidas pelo chumbo, muito pouco se conhece, predominando, no entanto, a idéia de que as alterações provocadas por exposições baixas e crônicas sejam amplamente reversíveis.

Na falta de informações precisas a respeito da perenidade da lesão provocada pelo chumbo, muitos autores - entre eles Seppäläinen et allí (1979), Seppäläinen & Hernberg (1980), Bordo et allí (1982), Rosén et allí (1983), Corsi et allí (1984) - utilizaram como indicador de exposição ao chumbo, além da Pb-S no momento da avaliação eletroneurográfica (Pb-S atual), também a Pb-S média (Pb-S ponderada no tempo ou *TWA Pb-B*) dos últimos anos<sup>6</sup> de exposição. Tal indicador, segundo esses autores, noticiaria a exposição progressiva ao chumbo. Também os autores acima referidos utilizaram em suas análises a Pb-S máxima dos últimos anos, tentando estudar se a lesão neurológica estava associada predominantemente ao pico de exposição ao metal.

O desenho de estudo utilizado nesta tese, *cross-sectional*, não possibilita o seguimento no tempo dos indivíduos pesquisados. No entanto, trabalhando-se com

---

<sup>6</sup> Dois ou, às vezes, mais anos, dependendo do estudo em questão.

dados secundários, tentou-se ao menos introduzir um aspecto longitudinal ao trabalho, ainda que precário. Foi solicitada à empresa do grupo exposto que fornecesse os resultados de Pb-S arquivados em seu serviço médico. Por lei, a empresa é obrigada a realizar plumbemia de cada trabalhador empregado de 6 em 6 meses. Até dezembro de 1992 a empresa comprava serviços de três laboratórios de análises toxicológicas diferentes, fazendo um seguimento bastante assistemático. No entanto, a partir de janeiro de 1993, a empresa montou um laboratório próprio e passou ela mesma a fazer suas análises, mensurando a Pb-S através de espectrofotometria de absorção atômica, seguindo neste período sempre a mesma técnica. Os trabalhadores passaram a ser avaliados então a cada 4 meses em média. A tabela 19 apresenta os valores de Pb-S máxima ( $Pb-S_{max}$ ) e Pb-S ponderada ( $Pb-S_{med}$ ) nos últimos 2 anos, de acordo com dados fornecidos pela empresa. Para o cálculo da Pb-S ponderada utilizou-se a expressão 10, referida no item 5.5 de Material e Métodos.

**TABELA 19:** plumbemia ponderada ( $Pb-S_{med}$ ) e plumbemia máxima ( $Pb-S_{max}$ ) nos últimos 2 anos de trabalho do grupo exposto, segundo a empresa.

	$Pb-S_{med}$ ( $\mu\text{g/dl}$ )	$Pb-S_{max}$ ( $\mu\text{g/dl}$ )
E1	42,98	53,10
E2	48,38	56,60
E3	30,84	48,80
E4	40,02	50,70
E5	34,13	48,70
E6	39,63	50,80
E7	28,62	34,70
E8	34,77	41,80
E9	52,40	57,80
E10	44,37	49,70
E11	42,55	59,00
E12	37,39	47,50
E13	40,67	50,40
E14	42,29	49,40
E15	40,91	52,70
E16	30,35	48,00
E17	43,10	45,80
E18	33,83	45,80
E19	45,71	52,30
E20	29,63	49,00
média	<b>39,13</b>	<b>49,63</b>
desvio padrão	<b>6,38</b>	<b>5,28</b>

Ajustando-se um modelo de regressão linear simples semelhante ao ajustado no capítulo anterior, porém tendo como variável independente a  $Pb-S_{med}$ , obteve-se as estimativas apresentadas na tabela 20.

**Tabela 20:** estimativas e estatísticas obtidas com a aplicação do modelo de regressão:  $VRADd_i = a + b Pb-S_{med}_i$  para os trabalhadores expostos

parâmetro	estimativa	desvio padrão	t para $H_0$ : parâmetro = 0	p-value
$\alpha$	55,94	3,186	17,558	0,0001
$\beta$	-0,15	0,079	-1,889	0,0751

$$r^2 = 0,17$$

$$F = 4,569$$

$$\text{prob} > |F| = 0,0751$$



FIGURA 11: VRADe x Pb-Smax

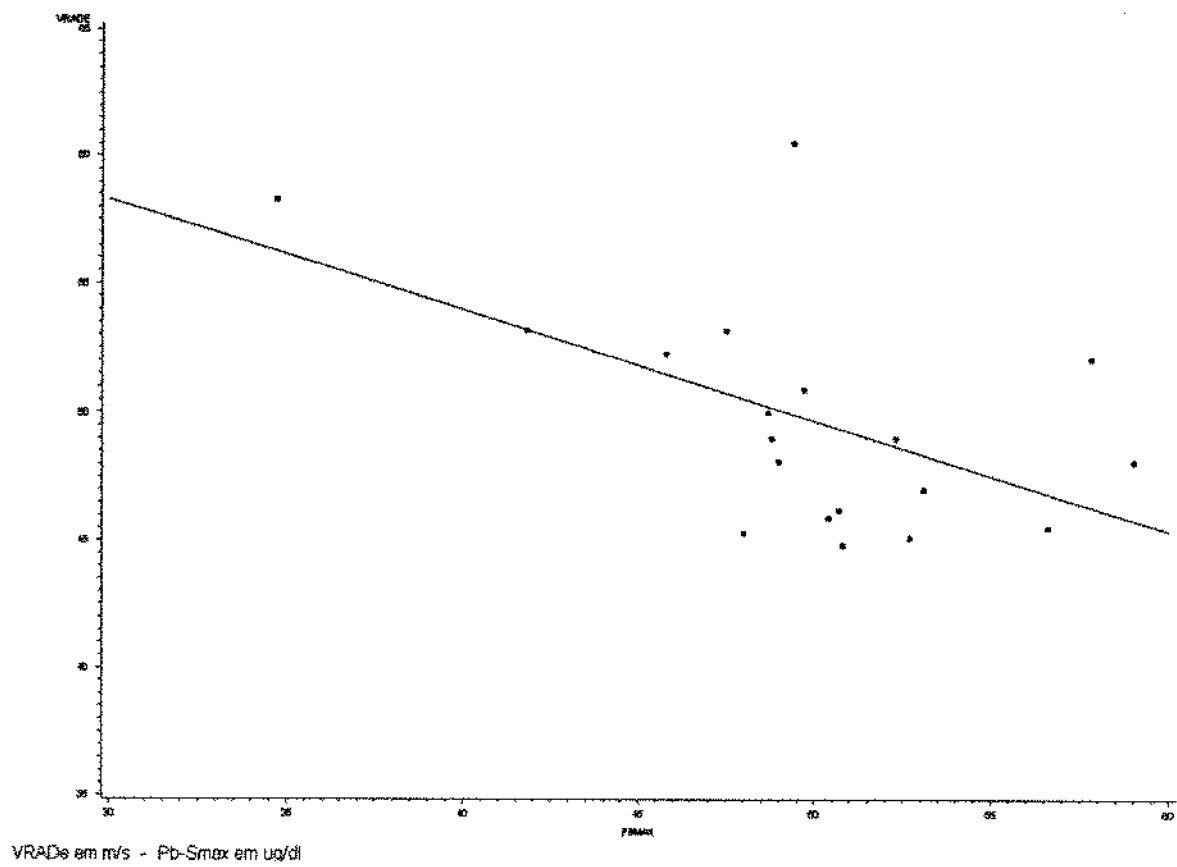
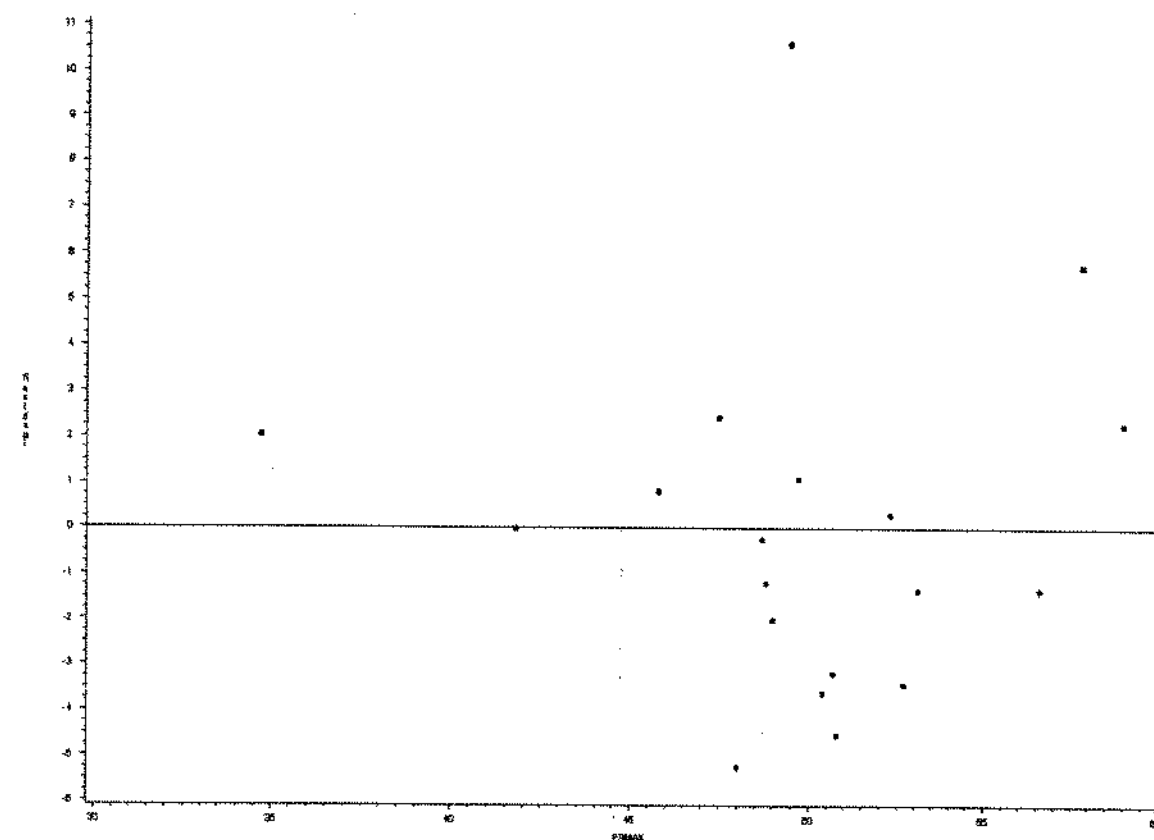


FIGURA 12: RESIDUOS x Pb-Smax



Pb-Smax em ug/dl

É importante salientar que não se encontrou associação significativa entre a Pb-S atual realizada para a execução desta tese, e as medidas Pb-Smed e Pb-Smax realizadas pela empresa, conforme mostram as tabelas 22 e 23.

**Tabela 22:** estimativas e estatísticas obtidas com a aplicação do modelo de regressão:  $Pb-Smed_i = a + Pb-S_i$  para os trabalhadores expostos

parâmetro	estimativa	desvio padrão	t para $H_0$ : parâmetro = 0	p-value
$\alpha$	27,26	9,825	2,774	0,0125
$\beta$	0,26	0,197	1,311	0,2065

 $r^2 = 0,09$ 

F = 1,718

prob &gt; |F| = 0,2065





FIGURA 13: VRADmim x Pb-Smax

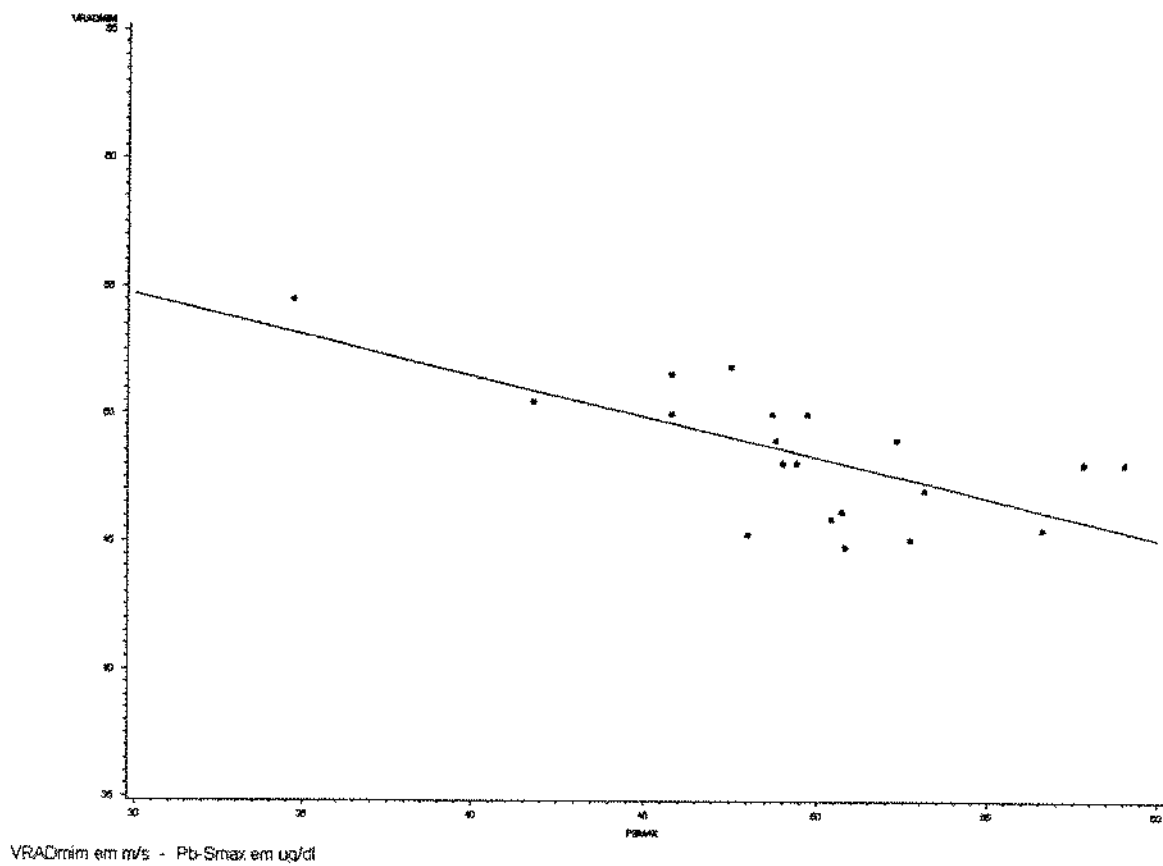
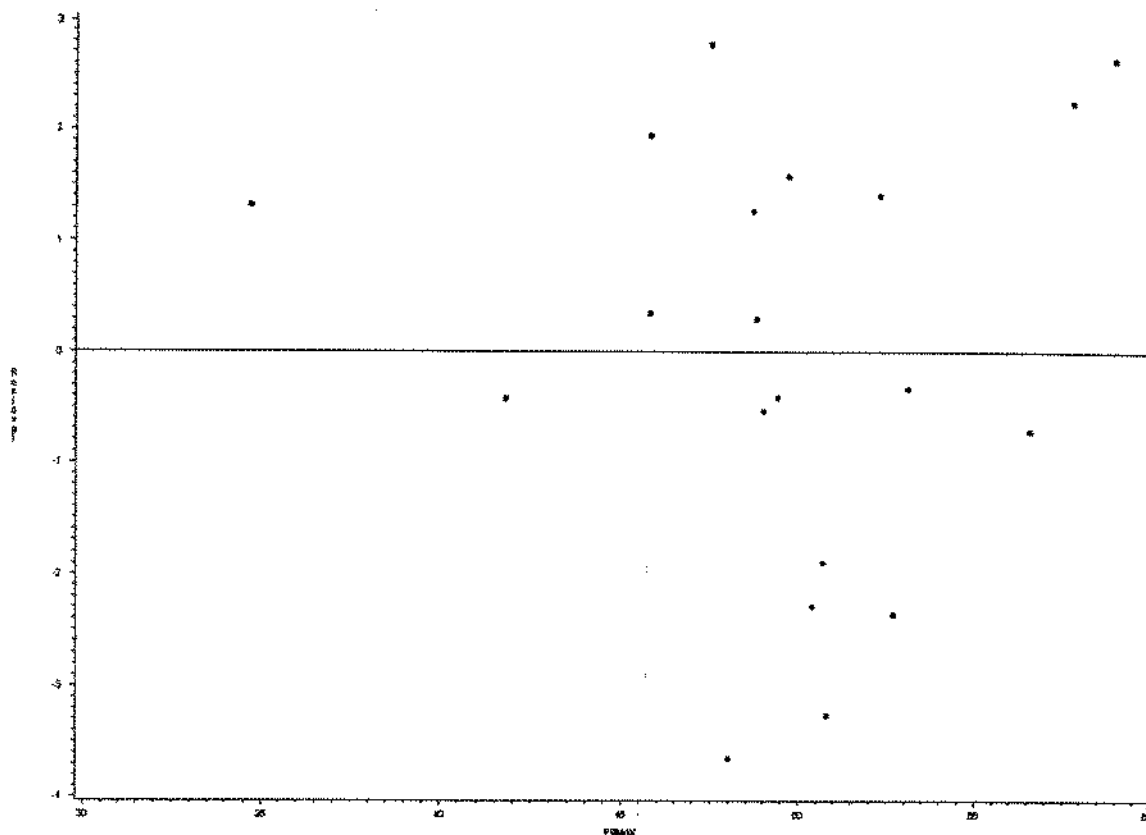


FIGURA 14: RESIDUOS x Pb-Smax



Pb-Smax em ug/dl

A bibliografia especializada que trabalhou com Pb-Smed e Pb-Smax não faz referência a qual dos dois melhor sinalizaria a ação residual do chumbo, ambos sendo apresentados como equivalentes.

Finalizando este ponto, creio que pode-se preliminarmente concluir:

- O chumbo agride o nervo periférico através de dois mecanismos básicos: desmielinização segmentar e degeneração axonal, predominando o primeiro.
- o déficit associado à desmielinização é rapidamente reversível, já o associado à degeneração reverte lenta e às vezes parcialmente.

- o déficit encontrado em trabalhadores expostos cronicamente a baixos níveis de chumbo decorre da ação atual do chumbo, somada a uma ação residual do metal. Tais são sinalizados pela Pb-S atual e pelas  $Pb-S_{med}$  e  $Pb-S_{max}$  respectivamente.

- as regressões resumidas nas tabelas 12 (capítulo 6), 21 e 24 são compatíveis com esta análise.

## 7.3) REAJUSTANDO O LTB DA Pb-S

### 7.3.1) SOBRE A REGRESSÃO LINEAR

Embora a comparação entre duas médias de populações independentes consiga identificar a eventual existência de efeitos associados ao chumbo em um grupo profissional com níveis de exposição ao metal supostamente seguros, tal técnica já de saída não tem chance de responder, ontologicamente, o cerne da questão proposta: **quando** começa o saturnismo? A menos que se repetisse o estudo infindáveis, vezes cobrindo-se ponto-a-ponto o espectro de exposição. O que, evidentemente, seria inviável.

Há que se buscar, portanto, uma outra forma de atacar o problema.

A revisão bibliográfica feita no capítulo três evidencia uma bem estabelecida relação entre velocidade de condução do impulso nervoso nos nervos periféricos (VC) e chumbo sangüíneo (Pb-S). São dezenas de trabalhos mostrando que quanto

maior a concentração de chumbo no sangue menor tende a ser a velocidade de condução do impulso nervoso.

É bastante atrativa, por sua simplicidade e implicações práticas, a idéia de descrever esta dependência como uma função linear da VC em relação à Pb-S. Tal pode ser matematicamente realizada através do ajuste da linha reta que melhor representa o lugar geométrico dos pares coordenados (Pb-S; VC) dispostos no plano euclidiano, pares estes obtidos a partir de medições de Pb-S e VC realizadas em indivíduos alocados aleatoriamente de uma população preestabelecida.

Esta poderosa técnica, conhecida genericamente por *regressão*, começou a ser desenvolvida por Galton ao final do século passado, quando estudando a distribuição de alturas em grupos familiares, notou que a altura de descendentes de pais altos tendia a “regredir” (retornar) para a média da altura da população (Galton, 1889).

No modelo acima, chamemos a variável Pb-S de X e a variável VC de Y. Os exames plumbiométricos e eletroneurográficos em um grupo de n indivíduos forneceriam então um conjunto de n pares ordenados  $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$ .

Assumindo X como variável independente não aleatória e Y como variável dependente aleatória, o modelo propõe Y como função linear de X:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \quad (9)$$

Isto é, a cada valor de X corresponde um valor de Y, que consiste em uma quantidade fixa  $\beta_0$ , mais  $\beta_1$  vezes o valor de X, mais uma quantidade variável  $\varepsilon$ . No

modelo,  $\beta_0$  e  $\beta_1$  são parâmetros populacionais e  $\epsilon$  é variável aleatória independente desconhecida.

O modelo acima é classificado como linear de 1ª ordem (Draper & Smith, 1981). Linear porque Y corresponde a uma combinação linear de X, determinada pelos parâmetros  $\beta_0$  e  $\beta_1$ ; de 1ª ordem porque a mais alta potência da variável preditora é 1.

O atrativo do ajuste do modelo proposto reside em sua simplicidade e na previsibilidade que ele permite da variável dependente a partir da variável preditora. Isto é particularmente interessante no caso da investigação desta tese, uma vez que pode-se focalizar de perto o comportamento da velocidade de condução periférica quando transita-se por níveis de exposição ao chumbo situados justamente abaixo dos atuais LTB.

No modelo proposto, os parâmetros  $\beta_0$  e  $\beta_1$  são estimados por intermédio do intercepto e da declividade da linha de regressão ajustada. Deste modo, o valor predito de Y é:

$$\hat{y}_i = b_0 + b_1 x_i \quad (10)$$

onde  $b_0$  e  $b_1$  são as estimativas do modelo para  $\beta_0$  e  $\beta_1$ , e  $y_i$  “chapéu” é o valor predito pelo modelo, a partir da variável  $x_i$ . O modelo tem três pressupostos (Snedecor & Cochran, 1980):

a) para cada específico X existe uma distribuição normal de Y;

- b) a distribuição normal de  $Y$  correspondente a um específico  $X$  tem média  $\mu_{Y,X}$  centrada na reta de regressão;
- c) as distribuições normais de  $Y$  para cada específico  $X$  são independentes e têm todas a mesma variância  $\sigma^2_{y,x}$ .

A técnica aqui utilizada para a determinação da “melhor” linha reta que representa os pares ordenados ( $Pb-S$ ,  $VC$ ) é conhecida como estimação por quadrados mínimos (Draper & Smith, 1981; Weisberg, 1985; Wetherill, 1986), que consiste na determinação da reta que minimiza a soma dos quadrados das distâncias entre os pontos observados e os pontos preditos pelo modelo no plano euclidiano. Uma vez determinada tal reta, seu intercepto e sua declividade estimam  $\beta_0$  e  $\beta_1$ , respectivamente.

A partir da equação (10), temos:

$$\varepsilon_i = y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i \quad (11)$$

Onde o erro  $\varepsilon_i$  representa a distância entre o  $i$ -ésimo valor observado e o  $i$ -ésimo valor predito pelo modelo para  $y$ . Assim, a soma dos quadrados destas distâncias,  $\sum \varepsilon_i^2$ , é escrita como uma função de duas variáveis:

$$S(\beta_0, \beta_1) = \sum_{i=1}^n (y_i - \beta_0 - \beta_1 x_i)^2 \quad (12)$$

que apresenta como derivas parciais:

$$\frac{\partial S}{\partial \beta_0} = -2 \left[ \sum_{i=1}^n y_i - n\beta_0 - \beta_1 \sum_{i=1}^n x_i \right] \quad (13)$$

$$\frac{\partial S}{\partial \beta_1} = -2 \left[ \sum_{i=1}^n y_i x_i - \beta_0 \sum_{i=1}^n x_i - \beta_1 \sum_{i=1}^n x_i^2 \right] \quad (14)$$

Dado um conjunto de  $n$  observações  $[(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)]$ , os valores de  $\beta_0$  e  $\beta_1$  que minimizam  $S(\beta_0, \beta_1)$  são encontrados igualando-se as derivadas parciais (14) e (15) a zero e resolvendo-se o sistema para  $\beta_0$  e  $\beta_1$ , uma vez que os valores das derivadas parciais segundas<sup>7</sup> são sempre positivos (Leithold, 1986; Hoffmann, 1990).

Assim, temos o sistema:

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n y_i = b_0 n + b_1 \sum_{i=1}^n x_i \\ \sum_{i=1}^n x_i y_i = b_0 \sum_{i=1}^n x_i + b_1 \sum_{i=1}^n x_i^2 \end{cases} \quad (15)$$

chamado sistema de equações normais (Draper & Smith, 1981), que fornece os valores de  $b_0$  e  $b_1$ , estimativas de  $\beta_0$  e  $\beta_1$ , que minimiza  $S(\beta_0, \beta_1)$ .

Resolvendo-se o sistema acima para  $b_0$  e  $b_1$ , temos:

---


$$\frac{\partial^2 S}{\partial \beta_0^2} = 2n; \quad \frac{\partial^2 S}{\partial \beta_1^2} = \sum_{i=1}^n x_i^2$$



$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (16)$$

$$b_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x} \quad (17)$$

onde  $\bar{x}$  “barra” e  $\bar{y}$  “barra” representa a média dos valores de  $x$  e  $y$ , respectivamente.

Finalmente, a partir de um resultado  $x_i$ , o modelo prediz seu valor  $y_i$  associado como:

$$\hat{y}_i = \frac{\sum_{i=1}^n y_i - b_1 \sum_{i=1}^n x_i}{n} + \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} x_i \quad (18)$$

que pode ser mais confortavelmente expresso como:

$$\hat{y}_i = \bar{y} + b_1 (x_i - \bar{x}) \quad (19)$$

Miettinen (1985) afirma que “Para que um estudo produza informações sobre uma relação de ocorrência, o determinante precisa variar na base de estudo. A informatividade da base aumenta na medida em que aumenta a variação do determinante na base, e é máxima quando a base mostra *máxima variação* do determinante entre seus membros. Isto significa que, para eficiência, a amplitude de variação deve ser grande, e também que ambos extremos dentro desta amplitude devem estar fortemente representados.”

Tal afirmação pode ser estatisticamente justificada por intermédio do estudo da variabilidade das estimativas produzidas pela regressão em questão. No modelo acima proposto, as variâncias de  $b_0$  e  $b_1$  são estimadas como (Draper & Smith, 1981; Weisberg, 1985; Wetherill, 1986):

$$\hat{V}(b_0) = \frac{S_{y,x}^2 \sum_{i=1}^n X_i^2}{n \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \quad (20)$$

$$\hat{V}(b_1) = \frac{S_{y,x}^2}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \quad (21)$$

onde  $S_{y,x}^2$  é a estimativa amostral de  $\sigma_{y,x}^2$  (ver 3º pressuposto do modelo), calculada como a soma dos quadrados dos resíduos da regressão ponderada pelo seu número de graus de liberdade (Snedecor & Cochran, 1980).

$$S_{y,x}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - 2} \quad (22)$$

Se todo o planejamento de um experimento pudesse ser reduzido a duas palavras, estas certamente seriam: **reduzir variâncias**. Neste sentido, a otimização deste estudo passa pela redução das expressões (20) e (21). À parte a minimização

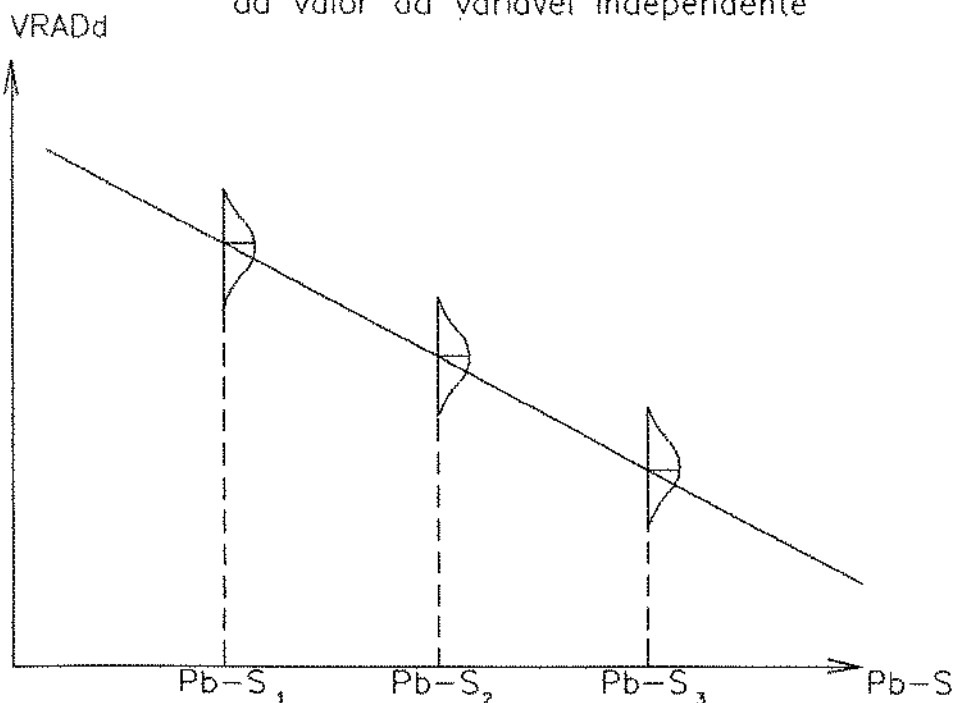
de ruídos relativos às aferições de Pb-S e VC, estas só podem ser reduzidas às custas da expansão do termo  $\Sigma(x_i - \bar{x})^2$ , que aparece nos denominadores de (20) e (21). Neste sentido, seria interessante que a base de estudo contivesse não apenas a faixa de variação da plumbemia logo abaixo do atual LTB - região de maior interesse no presente estudo - mas que se estendesse acima e abaixo desta região. Isto objetivando produzir estimativas com variâncias que implicassem em intervalos de confiança relativamente estreitos, sem comprometer o nível de significância previamente estabelecido, evidentemente. Em outras palavras, trata-se de aumentar o poder do teste. Alguns autores, como Box et alli (1978) e Snedecor & Cochran (1980), recomendam, em estudos experimentais, um *delineamento em U*, onde na base de estudo estariam bem representados os valores extremos da variável preditora, justamente a fim de minimizar as variâncias expressas em (20) e (21).

Neste sentido, é interessante, dentro da análise de regressão proposta, a existência de uma base de estudo com grande amplitude de variação da variável independente, plumbemia, com o intuito de otimizar a produção de informação do estudo. Este caminho foi seguido por outros autores (Araki & Honma, 1976; Sepäläinen et alli, 1979; Sepäläinen & Hernberg, 1980), que ajustaram modelos de regressão linear simples estendendo a amplitude de variação da Pb-S de mais ou menos 5 a 100  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . No entanto, incorreu-se aí em erro grave ao assumir-se implicitamente como linear uma relação de dependência que nesta faixa de amplitude de Pb-S já não pode ser assumida como tal.

### 7.3.2) UM NOVO VALOR PARA O LTB DA Pb-S

Conforme visto, no modelo de regressão linear simples, a cada valor da variável preditora corresponde um conjunto de valores da variável dependente, com distribuição normal, média centrada no valor predito pelo modelo e variância igual à soma dos quadrados dos resíduos (diferença entre o valor predito pelo modelo e o valor observado) dividida pelo número de graus de liberdade do ajuste, tal como foi definida na expressão (22). A figura 15 ilustra o acima dito.

Figura 15: Regressão da VRADd sobre a Pb-S, ilustrando a distribuição da variável dependente para cada valor da variável independente



Por intermédio do método descrito em 7.3.1, os dados apresentados na tabela 12, da seção 6.2.2, no capítulo anterior, permitem ajustar a expressão:

$$\widehat{\text{VRADd}}_i = 57,06 - 0,14 \text{ Pb-S}_i \quad (23)$$

que prediz a velocidade de condução do impulso nervoso no radial direito como uma função linear da Pb-S atual. A qualidade deste ajuste é ilustrada e confirmada pelas figuras 5 e 6, no capítulo anterior. Assumindo-se a validade da generalização destes dados, pode-se prever que uma população de trabalhadores com Pb-S igual a 60  $\mu\text{g/dl}$  apresenta um conjunto de valores de VRADd com distribuição normal, média estimada em 48,66  $\text{m/s}$ <sup>8</sup> e variância estimada em 4,04  $(\text{m/s})^2$  <sup>(9)</sup>.

Dado que o limite inferior da normalidade da VRADd é 48,00  $\text{m/s}$ , o valor  $z$  associado à distância entre este e a média acima referida (48,66  $\text{m/s}$ ) é calculado como  $z = (48,00 - 48,66)/\sqrt{4,04} = -0,33$ . Tal valor delimita uma área de 0,3707 na curva normal padrão. Deduz-se, portanto, que cerca de 37,07% desta população apresenta tais velocidades menores que o limite da normalidade, estando portanto doentes.

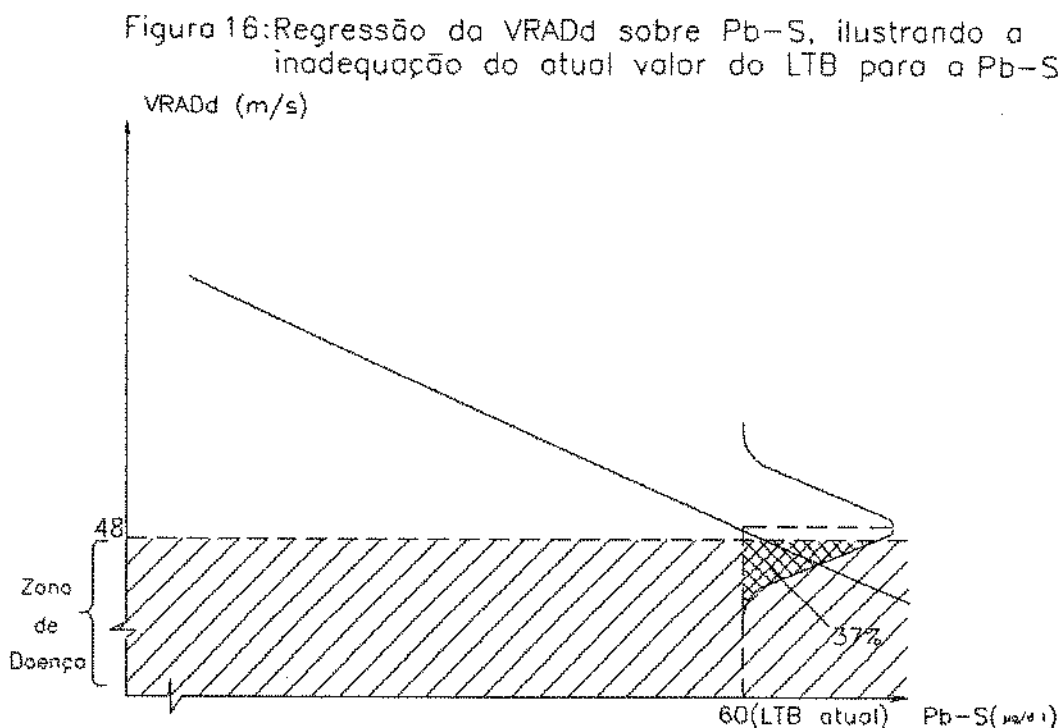
Conforme visto no capítulo 2, os LTB são definidos como quantidades máximas ou mínimas que assegurem a manutenção da saúde do indivíduo exposto. A conclusão natural que se tira é que no presente caso o valor de Pb-S adotado no

<sup>8</sup> 57,06 - 0,14 x 60,00

<sup>9</sup> Obtida através da soma dos quadrados dos resíduos da regressão, ponderada pelo seu número de graus de liberdade.

Brasil como LTB é inadequado pois deixa atrás de si mais de 1/3 dos expostos doentes.

A figura 16 ilustra o referido nos dois últimos parágrafos.

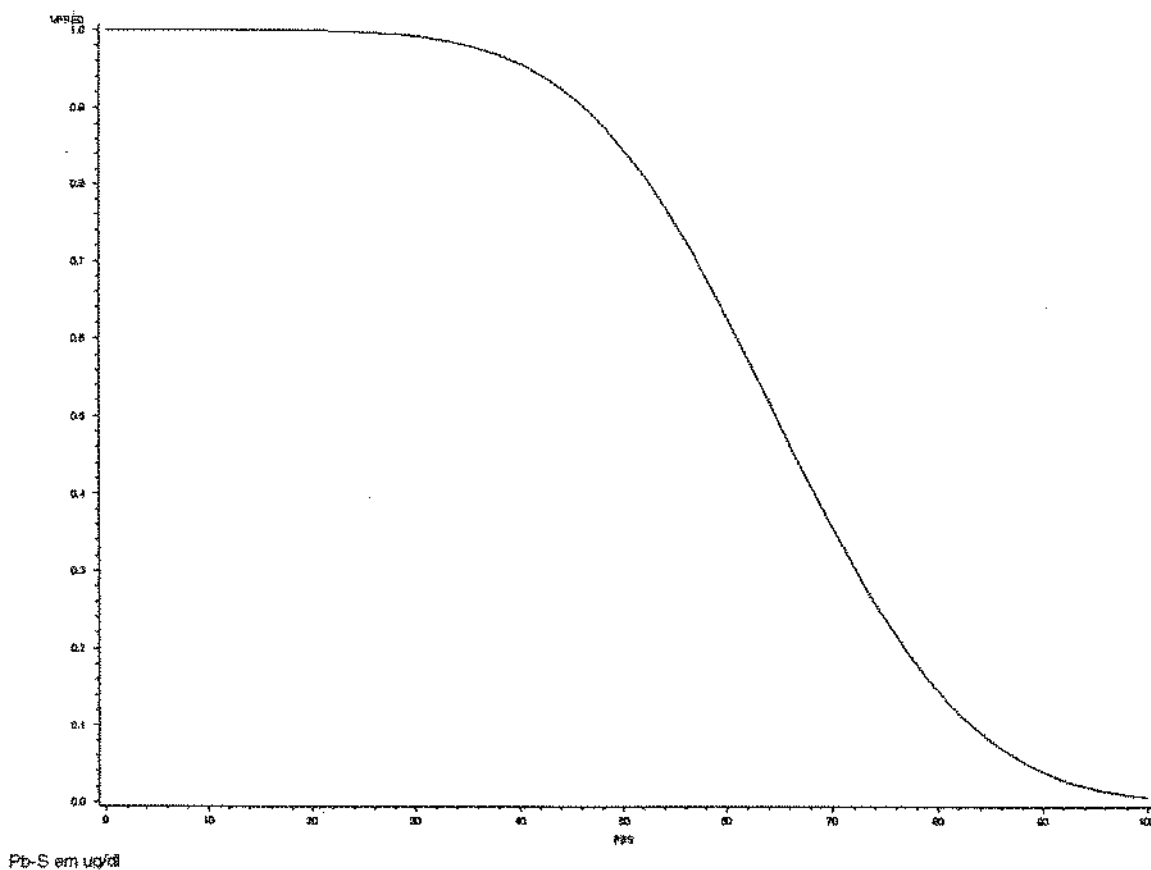


Define-se *valor preditivo* como a probabilidade de doença dado o resultado de um teste (Fletcher et alli, 1989). O *valor preditivo negativo* é a probabilidade de não ter a doença quando o resultado do teste é negativo ou normal (Fletcher et alli, 1989). Adaptando esta conceituação à discussão acima feita, o valor preditivo negativo de uma plumbemia igual a  $60 \mu\text{g/dl}$  seria  $0,6293^{10}$  para o grupo exposto. Isto é, se selecionarmos um indivíduos do grupo exposto ao acaso e dele soubermos

<sup>10</sup> Valor complementar aos 37,07% anteriormente referidos.

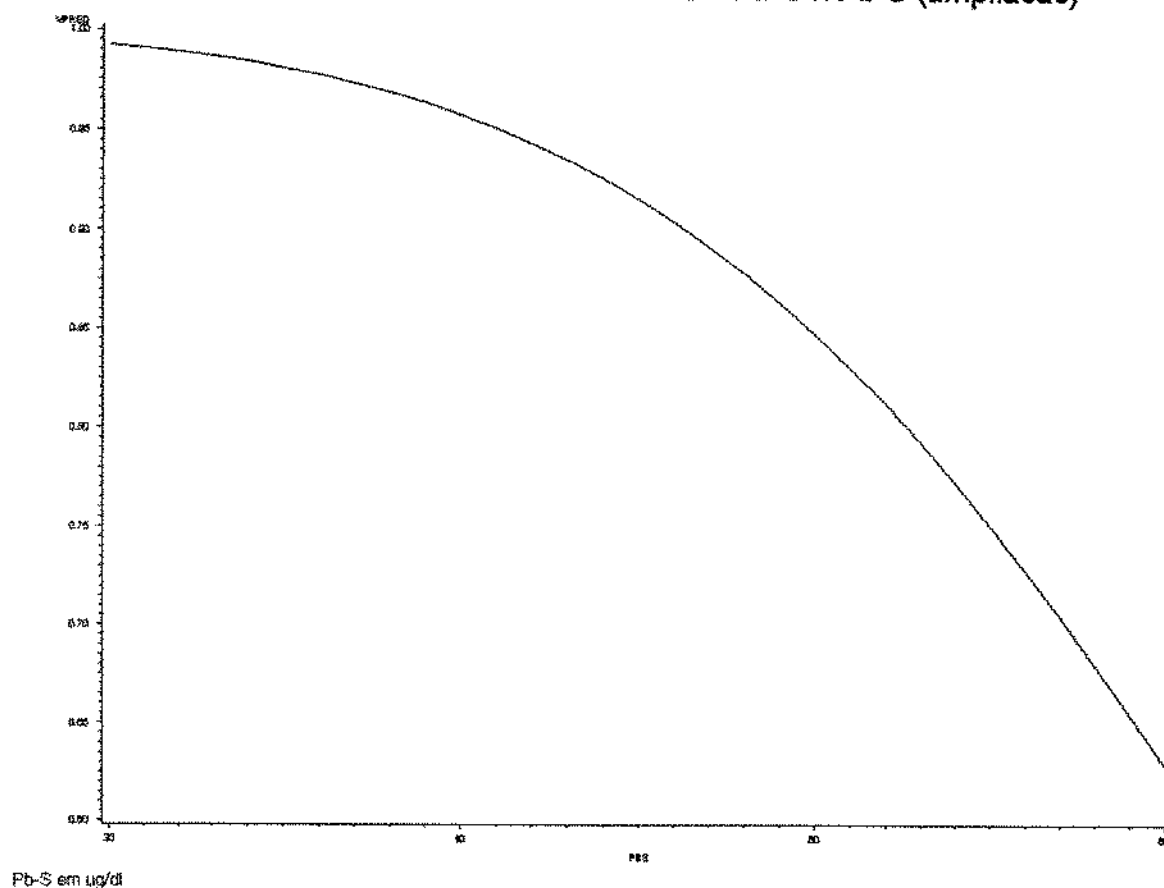
apenas que tem  $Pb-S = 60\mu\text{g/dl}$ , a melhor predição sobre seu estado clínico é que a probabilidade de ele não ter saturnismo é 0,6293. A figura 17 apresenta a relação entre o valor preditivo negativo [VP(-)] e a plumbemia, baseada nos dados obtidos nesta tese. O valor preditivo negativo foi obtido através do algoritmo  $VP(-) = 1 - \text{Probnorm}(z)$ , onde  $\text{Probnorm}(z)$  é a função que retorna a probabilidade de uma variável aleatória com distribuição normal(0,1) situar-se abaixo de um valor  $z$ ; e  $z$  é calculado neste caso, a partir da regressão anteriormente ajustada, como  $z = [48 - (57.06 - 0,14.Pb-S)]/\sqrt{(4,04)}$ .

FIGURA 17: "VALOR PREDITIVO NEGATIVO" DA Pb-S x Pb-S



A figura 18 é uma ampliação da figura 17, mostrando detalhadamente a variação do valor preditivo negativo quando a plumbemia transita entre 30 e 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

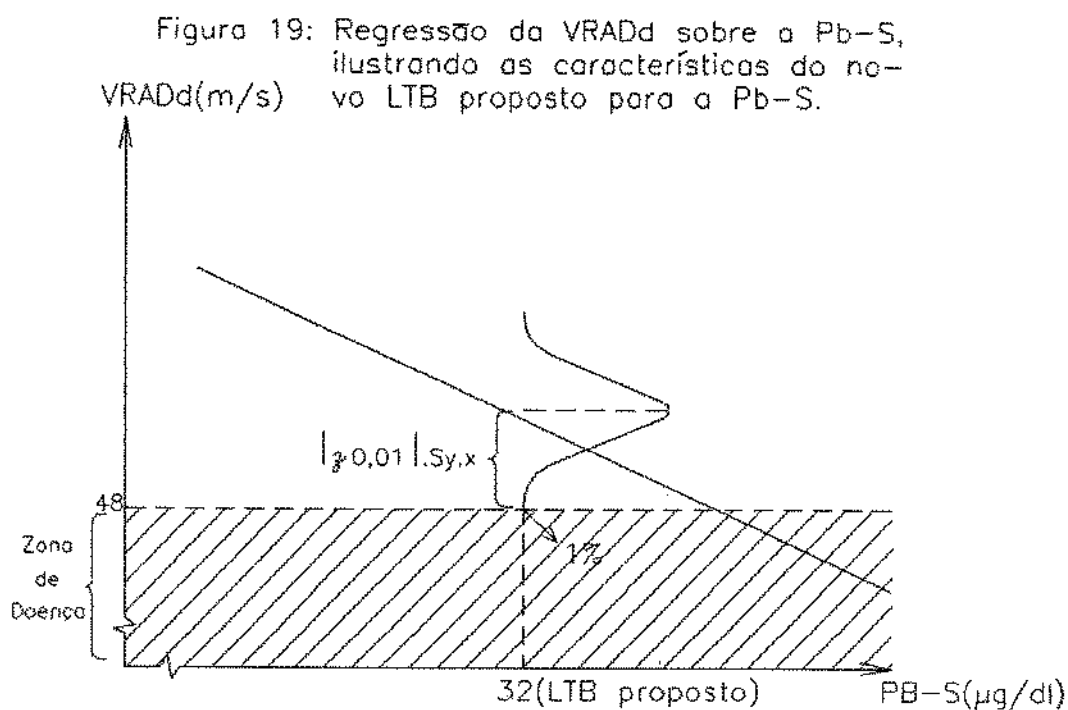
FIGURA 18: "VALOR PREDITIVO NEGATIVO" DA Pb-S x Pb-S (ampliação)



Proponho, arbitrariamente é verdade, que o LTB aplicado à Pb-S seja reajustado para um nível associado a um valor preditivo negativo de 0,99. Isto é, que seja estabelecido em um patamar que proteja de antemão 99% da população ocupacionalmente exposta. Este novo valor do LTB para a Pb-S seria aquele que implica-se num valor médio de VRADd que ficasse  $|z_{0,01}|$  desvios padrão acima do



limite inferior de 48,00 m/s, de modo a deixar na “zona de doença” apenas 1% da população, conforme ilustra a figura 19.



Caso a regressão ajustada valha para os trabalhadores brasileiros em geral (validação externa), o valor do LTB para a Pb-S deveria ser ajustado para 32  $\mu\text{g/dl}$ <sup>11</sup> para atender o requisito acima, isto é, proteger da IPCh 99% da população trabalhadora.

Assim, a tese que defendo - com base nos resultados e na argumentação até aqui exposta - é que o valor do LTB aplicado à Pb-S seja reduzido no Brasil.

<sup>11</sup> Chega-se a este valor através de duas maneiras. Analiticamente, como:

$$VP(-) = 1 - \text{Probnorm}(z) \rightarrow z = \text{Probit}[1 - VP(-)] = 2,33$$

mas,  $z = [48 - (57,06 - 0,14 \cdot \text{Pb-S})] / \sqrt{(4,04)}$ , conforme visto anteriormente

então,  $2,33 = [48 - (57,06 - 0,14 \cdot \text{Pb-S})] / \sqrt{(4,04)} \rightarrow \text{Pb-S} = 31,26$ ; arredondados para 32.

Ou então visualmente, por observação direta das figuras 17 e 18.

Evidentemente, um só estudo é insuficiente para estabelecer um novo patamar para este LTB. Outros pesquisadores com outros desenhos certamente deverão contribuir para este estabelecimento. No entanto, a minha expectativa é que este novo valor não deverá ser muito diferente dos 32  $\mu\text{g}/\text{dl}$  acima referidos, bem abaixo dos atuais 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  estabelecidos no Anexo II da Norma Regulamentadora N<sup>o</sup> 7 (Brasil. Ministério do Trabalho, 1988).

Sem dúvida esta proposta vai causar estranheza no âmbito das empresas que se utilizam do chumbo como matéria prima. Certamente não faltará quem a classifique de inexequível, recessiva e inoportuna. Para estes eu adianto que hoje já se questiona na literatura especializada a própria existência de LTB para a IPCh, havendo trabalhos metodologicamente bem conduzidos defendendo a idéia de que o chumbo em qualquer quantidade provoca doença.

Esta idéia advém justamente das pesquisas estudando as relações que se estabelecem entre a exposição ao chumbo e a hipertensão arterial.

Há cerca de um século suspeita-se da existência de uma relação causal entre chumbo e hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Batuman et alli (1983) referem que ao final do século XIX foram relatados os primeiros casos de HAS associada a nefrosclerose em trabalhadores expostos ao chumbo. Sharp et alli (1987) referem terem encontrado sugestivas evidências de

associação HAS-chumbo em casos documentados de trabalhadores expostos ao chumbo no início do século XX.

Em 1935, Vigdortchik, em um estudo notavelmente bem desenhado para a época, encontrou uma frequência de hipertensão sistólica cerca de duas vezes maior em um grupo de 1437 trabalhadores expostos ao chumbo em relação a um grupo de 1332 trabalhadores não expostos ao metal.

Em 1963, Dingwall-Fordyce & Lane referiram ter encontrado mortalidade por acidentes vasculares cerebrais significativamente aumentada em um grupo de 187 trabalhadores expostos ao chumbo.

Em 1976, Beevers et alli publicaram um detalhado estudo demonstrando, em um grupo de 135 hipertensos expostos apenas ambientalmente ao chumbo, plumbemia significativamente maior quando comparados com um grupo controle emparelhado por sexo e idade, na cidade de Renfrew, Escócia.

Desde então, os estudos investigando a associação HAS-chumbo cresceram acentuadamente em frequência e complexidade.

Em 1992, Hertz-Picciotto & Croft publicaram uma metuculosa metaanálise, a partir de extensa revisão dos trabalhos sobre a associação HAS-chumbo concluídos entre 1980 e 1992. Nela foram analisadas mais de 50 publicações, enfocando não só grupos ocupacionalmente expostos, mas também exposição apenas ambiental. Os autores comentam as dificuldades inerentes a uma revisão conclusiva de toda esta

literatura, devido à grande variabilidade intraindividual (labilidade) da pressão arterial e, principalmente, à diversidade dos métodos utilizados nos vários trabalhos analisados. Fatores relacionados a influências ambientais sobre os níveis pressóricos, técnica e aparelhagem utilizada nas aferições pressóricas, variações circadianas, inclusão ou não no estudo de indivíduos em uso de medicação antihipertensiva, discretização ou não dos valores pressóricos, desenho do estudo, instrumental e pressupostos estatísticos utilizados, tratamento dado aos *confoundings*, etc., restringiram a amplitude da generalização do conhecimento produzido pelos trabalhos analisados.

Não obstante, os autores concluem que “Vários estudos bem conduzidos, nos quais a metodologia de mensuração tanto da Pb-S quanto da pressão arterial parece ser de alta qualidade, encontraram pequena mas estatisticamente significativa associação entre eles”.

Hertz-Picciotto & Croft vão além em seu trabalho, discutindo a natureza causal<sup>12</sup> da associação HAS-chumbo estudada. Comentam os autores que os achados são consistentes entre si na maioria dos trabalhos analisados. Nos estudos que utilizaram desenhos longitudinais a temporalidade causa-efeito foi apontada<sup>13</sup>. Nos estudos que utilizaram regressões lineares múltiplas o efeito dose-resposta foi

---

<sup>12</sup> Em epidemiologia alguns critérios têm sido estabelecidos para a mensuração da força de uma suposição causal (HILL, 1965; SUSSER, 1973), como por exemplo a consistência entre vários estudos em diferentes lugares e tempos (reprodutibilidade), a apropriada relação temporal entre as supostas causas e efeitos (temporalidade), a coerência biológica (plausibilidade) e a presença de relação dose-resposta.

<sup>13</sup> Por exemplo, Weiss et ali (1986), em trabalho analisado na citada revisão, referem que “Uma alta Pb-S é um significativo preditor de subseqüente elevação pressórica”.

apontado<sup>14</sup>. E, finalmente, recentes estudos experimentais em animais, observacionais em trabalhadores, e estudos anatomopatológicos de base populacional, suportam a hipótese de atuar o chumbo como uma nefrotoxina, bem como um vasoconstritor através de ação direta na musculatura lisa vascular; além de provocar alterações da permeabilidade vascular, da dinâmica das catecolaminas e do sistema renina-angiotensina, provavelmente através de mediadores neurogênicos.

Uma observação importante feita por Hertz-Picciotto & Croft, a partir da análise dos trabalhos referidos, é que “Os níveis baixos de exposição em vários estudos implica que o fenômeno (relação HAS-chumbo<sup>15</sup>) não segue um modelo do tipo limiar, ou no mínimo, qualquer limiar deve ser muito baixo”. Isto é, a relação HAS-chumbo não começa a se manifestar apenas a partir de uma concentração limiar de chumbo (o que implica em não haver um limite de tolerâncias para o metal), ou, se isto acontece, o limiar deve ser muito baixo. Alguns trabalhos analisados, como o de Pirkle et alli (1985) por exemplo, referem explicitamente não haver evidências de um limiar de Pb-S para o início de seu efeito sobre a HAS.

É importante observar que a “pequena” associação referida entre HAS e chumbo tem - devido à ubiquidade da HAS e ao seu notório envolvimento como o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares<sup>16</sup>, que por sua vez é

---

<sup>14</sup> Por exemplo, Pirkle et alli (1985), em trabalho analisado na revisão citada, através de regressão linear múltipla evidenciam uma relação linear entre pressão arterial diastólica e  $\log(\text{Pb-S})$ , e entre pressão arterial sistólica e  $\log(\text{Pb-S})$ , na faixa de amplitude normalmente encontrada para estes parâmetros.

<sup>15</sup> Observação minha.

<sup>16</sup> A respeito das relações entre trabalho e HAS/doenças cardiovasculares, ver Cordeiro et alli (1993).

responsável por cerca 1/3 dos óbitos nas regiões sul e sudeste do país (Brasil. Ministério da Saúde, 1987) - enorme repercussão.

Em 1985, Pirkle et alli estimaram que se a Pb-S da população americana entre 40 e 59 anos de idade fosse reduzida de 37% entre 1976 e 1980, após 10 anos haveria uma redução de 4,7% da incidência de infartos do miocárdio fatais ou não, 6,7% da incidência de acidentes vasculares cerebrais fatais ou não, e uma redução de 5,5% dos óbitos por todas as causas; estimativa esta feita a partir da análise dos dados do *Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II)*, realizado nos Estados Unidos entre 1976 e 1980, onde foram examinadas 20.322 pessoas amostradas aleatoriamente, e obtidas plumbemias de uma sub-amostra de 9.932 indivíduos (!).

Em 1991, Schwartz estimou que anualmente nos Estados Unidos deixariam de ocorrer cerca de 24.000 infartos do miocárdio e 100.000 outras doenças cardiovasculares se a plumbemia da população fosse reduzida à metade; estimativa feita a partir da análise dos dados do *NHANES II*, para estimar a associação HAS-chumbo, e dados do *Multiple Risk Factors Trial (MRFIT)*, para estimar a associação doença cardiovascular-HAS.

Após a publicação da metaanálise de Hertz-Picciotto & Croft, em 1992, ainda outros estudos continuam sendo publicados apontando a relação HAS-chumbo, como por exemplo o trabalho de Mareswaran et alli (1993), estudo transversal apontando um fraco efeito do chumbo metálico sobre a pressão de 809 trabalhadores

ocupacionalmente expostos ao metal em uma fábrica de acumuladores elétricos de Birmingham, Inglaterra.

A diferença entre as pressões arteriais dos trabalhadores dos grupos exposto e controle não apresentou significância estatística, conforme mostrado nas tabelas 25, 26 e 27. Para bem investigar a associação Pb-S/HAS este estudo deveria trabalhar com amostras com grandeza da ordem de centenas.

**Tabela 25:** pressões arteriais sistólica e diastólica dos trabalhadores do grupo exposto

	Pressão arterial sistólica (mmHg)	pressão arterial diastólica (mmHg)
E1	136	70
E2	120	80
E3	160	80
E4	136	88
E5	138	86
E6	130	80
E7	150	84
E8	115	64
E9	130	60
E10	132	80
E11	138	84
E12	138	78
E13	144	98
E14	118	78
E15	130	68
E16	152	98
E17	144	105
E18	118	78
E19	130	82
E20	134	78
média	134,65	80,95
d.p.	11,79	11,02



**Tabela 26:** pressões arteriais sistólica e diastólica dos trabalhadores do grupo exposto

	pressão arterial sistólica (mmHg)	pressão arterial diastólica (mmHg)
C1	166	108
C2	120	72
C3	130	100
C4	88	140
C5	132	88
C6	126	78
C7	150	106
C8	104	84
C9	142	96
C10	126	56
C11	158	90
C12	136	80
C13	88	70
C14	158	80
C15	130	84
C16	118	82
C17	134	82
C18	126	68
C19	138	78
C20	140	82
média	130,50	86,20
d.p.	20,67	11,84

**Tabela 27:** comparação entre as médias das pressões arteriais sistólica e diastólica dos trabalhadores do grupo exposto e controle

	diferença <sup>17</sup>	t	p-value <sup>18</sup>
PAs	4,15	0,780	0,440
PAd	-5,25	-1,120	0,270

PAs - pressão arterial sistólica

PAd - pressão arterial diastólica

<sup>17</sup> Média entre expostos menos média entre controles.

<sup>18</sup> Teste bicaudal, 38 graus de liberdade, assumindo-se variâncias iguais.

No entanto, várias avaliações da série hematológica mostraram diferença estatisticamente significante, muitas delas compatíveis com as agressões provocadas pelo chumbo à hematopese. As tabelas 28, 29 e 30 mostram estas alterações.

**Tabela 28:** glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito, linfócitos, segmentados e plaquetas dos trabalhadores do grupo exposto

	<b>GV . 10<sup>3</sup></b>	<b>HB (g/dl)</b>	<b>HCT (%)</b>	<b>linf .10<sup>3</sup></b>	<b>segm (%)</b>	<b>plaq . 10<sup>3</sup></b>
<b>E1</b>	5,00	13,3	39,9	1,7	61	221
<b>E2</b>	4,52	14,0	40,8	2,2	75	243
<b>E3</b>	4,53	14,3	41,8	2,2	65	208
<b>E4</b>	5,08	15,3	44,6	2,3	40	221
<b>E5</b>	5,23	15,0	44,9	2,4	65	223
<b>E6</b>	4,46	13,2	38,2	1,9	44	114
<b>E7</b>	5,02	15,9	46,4	2,9	60	259
<b>E8</b>	4,85	15,8	44,1	2,4	49	219
<b>E9</b>	6,31	12,7	39,9	3,3	61	296
<b>E10</b>	5,27	14,8	44,5	2,7	58	153
<b>E11</b>	5,21	16,1	46,3	2,2	70	262
<b>E12</b>	4,71	14,7	42,4	1,8	52	194
<b>E13</b>	4,93	16,3	47,5	2,2	59	155
<b>E14</b>	4,39	14,2	41,1	2,5	55	210
<b>E15</b>	4,71	12,8	38,4	2,1	53	173
<b>E16</b>	5,09	15,8	46,0	1,8	74	217
<b>E17</b>	5,00	15,1	44,1	2,2	63	199
<b>E18</b>	4,62	14,7	42,2	1,5	58	230
<b>E19</b>	4,52	12,9	40,1	1,9	59	220
<b>E20</b>	4,57	14,2	42,2	2,3	49	205
<b>média</b>	<b>4,96</b>	<b>14,51</b>	<b>42,94</b>	<b>2,23</b>	<b>58,95</b>	<b>211,10</b>
<b>d.p.</b>	<b>0,41</b>	<b>1,14</b>	<b>2,65</b>	<b>0,42</b>	<b>8,83</b>	<b>40,96</b>

**Tabela 29:** glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito, linfócitos, segmentados e plaquetas dos trabalhadores do grupo exposto

	<b>GV . 10<sup>3</sup></b>	<b>HB (g/dl)</b>	<b>HCT (%)</b>	<b>linf .10<sup>3</sup></b>	<b>segm (%)</b>	<b>plaq . 10<sup>3</sup></b>
<b>C1</b>	5,14	15,3	44,3	2,5	49	333
<b>C2</b>	5,01	15,2	45,3	2,8	36	176
<b>C3</b>	5,28	17,0	48,8	2,8	63	263
<b>C4</b>	5,20	15,8	45,9	2,4	51	258
<b>C5</b>	5,43	16,2	47,0	2,0	60	289
<b>C6</b>	5,46	15,5	45,7	2,1	61	363
<b>C7</b>	5,60	17,1	49,9	2,3	25	285
<b>C8</b>	5,20	17,2	48,7	4,3	35	70
<b>C9</b>	4,93	15,5	44,0	2,7	52	243
<b>C10</b>	4,92	15,1	44,3	3,5	34	346
<b>C11</b>	5,59	17,0	50,5	2,3	78	294
<b>C12</b>	5,42	15,6	45,5	3,4	43	342
<b>C13</b>	4,80	15,5	44,1	2,2	39	243
<b>C14</b>	5,61	16,8	49,0	2,4	62	252
<b>C15</b>	5,71	13,0	40,3	2,4	49	196
<b>C16</b>	4,94	15,9	45,8	2,9	45	216
<b>C17</b>	4,21	15,7	46,4	2,2	50	272
<b>C18</b>	4,32	17,4	49,8	1,9	38	198
<b>C19</b>	4,99	14,7	46,3	2,2	44	150
<b>C20</b>	5,46	16,1	47,0	2,0	48	230
<b>média</b>	5,36	15,88	46,43	2,57	47,95	250,95
<b>d.p.</b>	0,46	1,04	2,51	0,60	12,70	71,77

**Tabela 30:** comparação entre as médias das pressões arteriais sistólica e diastólica dos trabalhadores do grupo exposto e controle

	<b>diferença<sup>19</sup></b>	<b>t</b>	<b>p-value<sup>20</sup></b>
<b>GV . 10<sup>3</sup></b>	-0,40	-2,8896	0,0063
<b>HB (g/dl)</b>	-1,37	-3,9675	0,0003
<b>HCT (%)</b>	-3,49	-4,2865	0,0001
<b>linf .10<sup>3</sup></b>	-0,34	-2,0541	0,0469
<b>segm (%)</b>	11,00	3,1769	0,0029
<b>plaq . 10<sup>3</sup></b>	-39,85	-2,1566	0,0391

<sup>19</sup> Média entre expostos menos média entre controles.

<sup>20</sup> Teste bicaudal, 38 graus de liberdade, assumindo-se variâncias iguais, exceto para plaquetas, onde trabalhou-se sob a pressuposição de variâncias diferentes e 30,2 graus de liberdade.

## **7.4) A UTILIZAÇÃO DO LTB DA Pb-S COMO ELEMENTO DIAGNÓSTICO NA IPCh**

Desde a consolidação da Clínica como prática médica voltada para a cura do indivíduo, o estabelecimento de critérios diagnósticos sempre foi matéria polêmica. A Saúde Pública, e em particular a Epidemiologia, ao tomar a definição clínica de caso estendendo-a ao coletivo introduz ainda maior complexidade à questão. No campo da Saúde Ocupacional tal dificuldade tem sua dimensão ainda ampliada pela maior permeabilidade que a discussão das relações trabalho/saúde tem aos interesses econômicos e ao jogo político.

Debate-se hoje a conveniência da utilização dos LTB como um elemento relevante no diagnóstico de algumas intoxicações profissionais, entre elas a IPCh. Tal discussão é particularmente importante em virtude da magnitude da distribuição destas doenças em nosso meio, e pelas implicações no campo das ações preventivas, e mesmo curativas, que a incorporação dos LTB ao diagnóstico das intoxicações profissionais pode trazer.

A utilização dos LTB como um elemento no diagnóstico da IPCh é um assunto controvertido na literatura. Alguns autores salientam que eles não devem ser tomados como números que delimitam claramente exposição segura e perigosa, mas níveis de advertência, propostos com base nos conhecimentos atuais da relação

exposição/resposta (Della Rosa & Colacioppo, 1994; Siqueira, 1992; Della Rosa et alli, 1991; Della Rosa & Siqueira, 1989). Tais autores, com maior ou menor ênfase, não salientam a importância dos LTB como auxiliar no diagnóstico da IPCh, que segundo eles deve se estabelecer em bases clínicas estritamente, isto é, a partir da constatação de sinais da doença. No entanto, outros autores (Buschinelli, 1987; Colombi et alli, 1989, Buschinelli & Kato, 1989; Rigotto, 1989; Rigotto, 1994) salientam a utilização dos LTB inclusive como recurso diagnóstico. Colombi et alli (1989) ressaltam o uso dos LTB como instrumento de detecção de efeitos biológicos precoces. Rigotto (1989, 1994) refere que entre os critérios diagnósticos da intoxicação profissional pelo chumbo está a presença de um indicador de dose e/ou um indicador de efeito acima dos LTB; salientando que sinais e sintomas clínicos característicos da intoxicação podem estar presentes ou não. Buschinelli (1987) e Buschinelli & Kato (1989) afirmam que valores de Pb-S e/ou ALA-U de um trabalhador exposto ao chumbo ultrapassando os LTB atualmente estabelecidos indicam que este trabalhador está doente, devendo ser tomadas providências no sentido de seu afastamento da exposição, tratamento e avaliação de possíveis seqüelas. Na prática, esta é a conduta oficialmente preconizada pelos serviços estatais de atenção à saúde dos trabalhadores (INAMPS, 1986; INSS, 1993).

Concordo com o primeiro grupo de autores quando expressam que os LTB não têm o poder de classificar, de forma dicotômica, uma exposição como simplesmente segura ou perigosa. Também concordo quando eles salientam que um

indicador biológico logo abaixo ou acima de seu LTB, por si só, não afasta ou diagnostica IPCh; mesmo porque o rim, a medula óssea, o circuito neural desconhecem os valores estabelecidos para ele. Do ponto de vista clínico, isto é, abordando-se um caso em particular, a doença deve ser diagnosticada a partir de sinais e sintomas claramente estabelecidos, pois os corpos não são máquinas padronizadas, que respondem padronizadamente a exposições padronizadas.

No entanto, a abordagem clínica da IPCh - bem como das doenças como um todo - é insuficiente para o seu controle. A doença profissional apenas raramente aparece como um caso isolado; ela é, conceitualmente, uma ocorrência epidêmica<sup>21</sup> (Corrêa Fº, 1993).

Há que se buscar um critério diagnóstico que instrumentalize as ações em Saúde Pública no controle das intoxicações profissionais. Neste sentido, acho bastante atrativo o ponto de vista do segundo grupo de autores, valorizando o LTB como um dos critérios diagnósticos para a IPCh.

Sempre baseado nos resultados e discussões aqui apresentados, pressupondo que eles valem para os trabalhadores brasileiros em geral, o valor preditivo de uma plumbemia igual a 60 µg/dl é 37% em nosso meio. Isto é, dado que um trabalhador exposto tem Pb-S igual a 60 µg/dl, sua probabilidade de estar doente é de 0,37. Isto baseado apenas nos danos neurológicos periféricos causados pelo chumbo. Sabendo-se que o acometimento das funções nervosas superiores começa em um patamar de

---

<sup>21</sup> "A razão para isto é que o número de casos típicos de agravos *devidos ao processo de produção* deveria ser zero porque são potencialmente evitáveis." (Corrêa Fº, 1993).

exposição situado abaixo daquele onde as primeiras manifestações periféricas começam a ser detectadas, é coerente supor que este valor preditivo esteja subdimensionado.

Agrava ainda mais este subdimensionamento o fato de tal valor preditivo ter sido calculado a partir de um grupo exposto restrito àqueles trabalhadores que não consomem e nunca consumiram álcool, nunca se expuseram a solventes orgânicos e agrotóxicos, além de não terem passado clínico de doença neurológica ou com repercussão neurológica - todos estes fatores sabidamente sinérgicos ao chumbo no acometimento do sistema nervoso. Este conjunto de restrições excluiu 88% da base populacional exposta nesta tese.

Isto é, a probabilidade de um trabalhador **genérico** que atinge o LTB estar doente é ainda maior que 37%. Em outras palavras (e sendo conservador, acredito), de cada dois trabalhadores com Pb-S igual ao LTB, um deles está doente!

E o outro está prestes a ficar.

Em uma situação como esta, exigir que a IPCh seja diagnosticada exclusivamente a partir da documentação de alterações biológicas é um rigor que seria louvável se não implicasse, como infelizmente acontece, em uma brutal subnotificação da IPCh em nosso meio. Ora, qual empresa hoje viabiliza para seus trabalhadores avaliações eletroneurográficas e neurocomportamentais periódicas para afastar a possibilidade de estarem eles acometidos pelo saturnismo?

Neste ponto, com todo o respeito profissional e reconhecimento da enorme contribuição científica por eles prestada, discordo dos autores que desconsideram a utilização de valores específicos de indicadores biológicos, LTB, numa abordagem epidemiológica, como um critério importante para o estabelecimento da IPCh. Tal procedimento, em essência, é corriqueiro em um sem número de outras patologias. Para exemplificar, cito apenas dois dos maiores problemas da Saúde Pública, no campo das doenças crônico-degenerativas: a hipertensão arterial sistêmica e o *diabetes mellitus*.

O *Fifth Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* define a patologia hipertensão arterial sistêmica, em adultos maiores de 18 anos, como pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg e/ou pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg (The Joint National Committee, 1993), independentemente de qualquer consideração a respeito de alterações renais, retinianas, cerebrais, cardiovasculares, ou outras quaisquer, em um indivíduo em particular. O que não significa que estas não devam ser exaustivamente buscadas e controladas quando da abordagem clínica do caso. E o que faz da clínica um desafio apaixonante é que, apesar disso, uma pressão arterial diastólica estabilizada em 85 mmHg não descarta por si só a hipertensão arterial. Este nível pode ser suficiente, por exemplo, para desencadear alterações vasculares e renais em um adulto que até então tinha como linha de base uma pressão diastólica de 60 mmHg.



Qualitativamente, a situação é a mesma com relação ao *diabetes mellitus*, quando o diagnóstico é facilmente estabelecido na presença de um indivíduo assintomático com glicemia de jejum persistentemente elevada (Foster, 1983).

O estabelecimento desses “pontos de corte”, que separam doentes de sadios, foi, é e será uma questão complexa e polêmica, além de uma atitude arbitrária (isto é, arbitrada pelos profissionais envolvidos na questão). E dela não se pode furtar-se. Voltando ao exemplo da hipertensão, esta tem sido delimitada através de três aproximações (Rose, 1985), que podem ser chamadas de estatística, epidemiológica e clínica. A primeira delas, eminentemente estatística, baseia-se na distribuição de freqüência das pressões em uma determinada população de interesse, estabelecendo como hipertensos os indivíduos que tiverem suas pressões maior do que algo em torno de a média mais dois desvios-padrão. A segunda aproximação, valorizando aspectos epidemiológicos, baseia-se no conceito de risco relativo para definir os limites da hipertensão arterial. Assim, define como ponto de corte, numa determinada população, valores pressóricos a partir dos quais começa a ser significativo o aumento do risco de aparecerem complicações da doença (Cordeiro, 1991; Cordeiro et alli, 1993). Por fim, o terceiro modo de tratar a conceituação da hipertensão arterial enfatiza os aspectos clínicos ao valorizar a ponderação custo/benefício do tratamento medicamentoso do hipertenso. Isto é, tenta estabelecer como limites da

hipertensão os valores pressóricos a partir dos quais o benefício auferido pelo hipertenso com o tratamento supera os efeitos colaterais das drogas utilizadas<sup>22</sup>.

Se o LTB sinaliza um nível de exposição acima do qual o risco de IPCh aumenta, sua utilização como um critério diagnóstico é um procedimento essencialmente igual ao utilizado no segundo critério diagnóstico da HAS, acima descrito.

A própria NIOSH compreendeu a necessidade desta abordagem diagnóstica, quando recentemente (1992) define a intoxicação pelo chumbo como “uma concentração de chumbo no sangue total excedendo 50 µg/dl”.

Nesse sentido, a utilização diagnóstica dos LTB, no contexto acima discutido, é logicamente defensável, amplamente utilizada em outras áreas da medicina, e trata-se, a meu ver, de uma questão política a sua consolidação como prática corrente na Saúde Ocupacional, pois assim o fazendo, certamente o alcance das ações de prevenção das doenças profissionais será ampliado, a partir de um entendimento entre a indústria e os trabalhadores num patamar um pouco mais favorável à promoção da saúde destes (sempre) últimos.

---

<sup>22</sup> Seguindo este raciocínio, Evans & Rose (1971) definiram a hipertensão arterial sistêmica como “um nível de pressão arterial acima do qual o diagnóstico e o tratamento são mais favoráveis do que perigosos”.

## **CAPÍTULO 8**

---

# **CONCLUSÕES**

Os resultados referentes ao nervo radial direito, descritos na tabela 11, capítulo 6, fazem rejeitar a hipótese nula associada à hipótese 1 referida em Material e Método, com nível de significância (*p-value*) igual a 0,0067.

Os resultados das provas neurocomportamentais referidos na tabela 15, capítulo 6, fazem rejeitar a hipótese nula associada à hipótese 2 de Material e Método, com nível de significância igual a 0,0122.

Quanto ao estudo da relação de ocorrência entre a plumbemia e a velocidade de condução do impulso nervoso no nervo radial direito, cujos dados foram apresentados no capítulo 6, seção 6.2.2; considerando que:

- a) a análise de variância associada ao modelo mostra uma estatística F suficientemente grande para implicar em um nível de significância menor que 0,05;
- b) a análise dos resíduos mostra que estes têm distribuição aproximadamente normal, além de dispersão razoavelmente uniforme quando *plotados* contra a Pb-S;
- c) e assumindo verdadeiros os pressupostos do modelo de regressão linear simples, discutidos no capítulo anterior;

pode-se afirmar que a velocidade de condução nervosa do nervo radial direito dos trabalhadores expostos é predita segundo o modelo:

$$\widehat{VRADd}_i = 57,06 - 0,14 Pb-S_i \quad (23)$$

isto é, para os trabalhadores expostos, cada aumento unitário da Pb-S é acompanhado, em média, da diminuição de 0,14 m/s em sua velocidade de condução nervosa no nervo radial direito.

Finalmente, conclui-se que os valores atualmente estabelecidos pela Norma Regulamentadora N° 7, do Ministério do Trabalho, como limites de tolerância biológica para a plumbemia e a ALA-U são inadequados para a proteção da saúde dos trabalhadores brasileiros. É mais do que urgente, portanto, que sejam mudados. Quanto ao limite de tolerância biológica relativo à plumbemia, propõe-se que seja reduzido de 60 para 32  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

**EPÍLOGO**

---

# **QUANDO COMEÇA O SATURNISMO?**

É por si só evidente que sem conceituar **saturnismo** não será possível discutir seu início. Início do que?

Em recente e brilhante artigo, Ayres (1993) refere que “Na atualidade, toda vez que nos perguntam **o que é**<sup>1</sup> determinada doença, queiramos ou não, percebamos ou não, respondemos **como é** esta doença. Respondemos, sempre que indagados nesse sentido, com a descrição de um quadro de eventos que configura o **processo** orgânico ou psíquico em questão. Evento a + evento b + evento c correspondem à identidade da doença x ou das doenças x. Mesmo quando há um “vilão” que empresta sua identidade à doença à qual está associado, tornando desnecessária a descrição sindrômica ou fisiopatológica para que se a identifique, é ainda de processos que estaremos falando, pois os agentes causais são definidos em função dos seus próprios processos vitais e por aqueles de interação com os seres humanos. A tuberculose, por exemplo, é a doença causada pelo bacilo de Koch, que se define, em termos mínimos, por ser o bacilo álcool-ácido resistente que provoca, ao entrar em contato com o organismo humano, uma reação inflamatória específica. Se perguntarmos o que é esta reação obteremos como resposta a descrição do modo como ela ocorre. Se continuarmos insistindo em definições, mais e mais processos serão desfiados à nossa frente, até o limite em que nossos sentidos, armados de todos

---

<sup>1</sup> Este e todos os demais grifos da citação são do próprio autor.

os instrumentos já desenvolvidos, puderem ser certificados **do modo como as coisas acontecem.**”

Quando li este artigo, logo me veio à lembrança um dos meus primeiros escritos (Cordeiro, 1988), onde eu dizia “Conceitua-se o saturnismo como o conjunto de sinais e sintomas que ocorrem em um indivíduo em decorrência da presença de chumbo em seu organismo.”

Os primeiros sinais do saturnismo começam a aparecer - é o que se sabe atualmente - no âmbito do sistema nervoso. Portanto, a continuar por este caminho, respondendo a pergunta chave desta tese, sempre balizado pelo atual conhecimento, o saturnismo começa justamente quando começam a ser detectadas as primeiras manifestações neurocomportamentais e nervosas periféricas da intoxicação pelo metal. Em termos populacionais, um pouco abaixo de uma plumbemia de 32 µg/dl, conforme anteriormente discutido.

Entretanto, proponho um esforço para tentar uma aproximação de **o que é realmente o saturnismo.**

A primeira, a mais elementar, a mais abstrata e genérica idéia que nos vem à mente é: o saturnismo é uma doença.

“Dentre as muitas atribuições que uma sociedade, de uma época a outra, atribui à medicina e aos médicos (tratar, consolar, iludir, controlar, prevenir, educar, etc.), existe uma específica que sempre reencontramos: combater as doenças. Mudam



as formas de organização, os métodos científicos, os instrumentos para atingir o objetivo. Não o fim. Ainda assim, tudo se complica quando se procura definir o que é a doença; qual é, portanto, a natureza do fenômeno que se quer controlar.”

Assim, Berlinguer (1988) inicia seu livro “A Doença”, ressaltando a dificuldade em definir este conceito. De fato, os atuais tratados de clínica médica discorrem sobre epidemiologia, etiologia, etiopatogenia, fisiopatologia, clínica, diagnóstico, tratamento e profilaxia de centenas de doenças, pintando um quadro pormenorizado sobre como são cada uma delas, mas descuidando de abordar o que elas têm em comum, o que as define como tal (Cordeiro, 1991). Neste seu texto, Berlinguer acaba por definir a doença em função de três características principais. Primeiro, trata-se de um fenômeno vital. Isto é, é parte integrante do viver, um dos modos de manifestar-se da vida; o que não quer dizer que deva ser encarada com fatalismo ou resignação. Segundo, trata-se de um processo. Isto é, é a expressão dinâmica e evolutiva de conflitos entre agressões e defesas. Terceiro, sua determinação extravasa os limites do biológico.

Olhando desta maneira, a intoxicação profissional pelo chumbo deixa de ser apenas um conjunto de sinais e sintomas mais ou menos definidos, passando a um processo antropogênico intrinsecamente ligado ao trabalho. Assim como o são as intoxicações profissionais pelo mercúrio, cádmio, manganês, as pneumoconioses, as dermatoses ocupacionais, a surdez profissional, as lesões por esforços repetitivos, e tantas outras doenças profissionais; isso sem falar nas doenças agravadas ou

parcialmente relacionadas ao trabalho, como por exemplo algumas doenças mentais e a hipertensão arterial sistêmica.

Deste modo, o saturnismo começa justamente na incapacidade da sociedade em criar mecanismos de controle que impeçam que o trabalho produza além da riqueza e do bem estar social, a doença. E o desafio - e a responsabilidade - que se coloca a nós, enquanto pesquisadores, é o de traduzir este entendimento em proposições teórico-metodológicas capazes de forjar um instrumental que, reconhecendo a natureza biológica dos mecanismos que operam o processo de adoecimento, seja também sensível ao seu caráter social, não apenas como forma de avançar o conhecimento, mas, principalmente, para interferir efetivamente neste processo.

---

# APÊNDICE

Nas tabelas abaixo é apresentada a totalidade dos resultados obtidos nas avaliações realizadas entre os trabalhadores do grupo exposto e do grupo controle. Os trabalhadores são identificados como E1, E2, ..., E20 no grupo exposto; e C1, C2, ..., C20 no grupo controle. As variáveis são identificadas como V1, V2, ..., V91 com legenda ao pé da tabela.

**TABELA 31:** idade, escolaridade, renda pessoal, renda *per capita*, tempo na empresa atual e tempo total acumulado de trabalho dos trabalhadores do grupo exposto

	V1	V2	V3	V4	V6	V7
E1	31,9	C	357	89	48	164
E2	35,8	A	280	47	108	170
E3	34,0	B	419	105	138	253
E4	30,2	B	383	92	90	210
E5	22,9	A	293	300	48	108
E6	24,3	B	310	50	34	142
E7	26,1	B	357	119	50	98
E8	39,1	A	279	70	44	259
E9	27,2	B	357	167	96	156
E10	29,4	B	384	96	72	162
E11	33,6	B	389	97	71	227
E12	26,4	A	357	89	48	130
E13	42,8	C	715	238	60	451
E14	29,6	A	380	125	96	168
E15	31,0	B	324	108	48	144
E16	31,1	B	333	150	40	280
E17	34,5	B	371	133	30	199
E18	26,3	C	329	97	42	210
E19	27,9	B	410	115	42	98
E20	33,1	A	370	120	71	115
média	30,84	-	369,85	120,35	63,80	187,20
d.p.	4,95	-	90,50	59,46	28,60	82,03

V1 - idade (ano)

V2 - escolaridade (A = até 4ª série 1º grau, B = entre 5ª e 8ª série 1º grau, C = entre 1ª e 3ª série 2º grau)

V3 - renda pessoal (real)

V4 - renda *per capita* (real)

V5 - tempo de trabalho na empresa atual (mês)

V6 - tempo total acumulado de trabalho (mês)

**TABELA 32:** idade, escolaridade, renda pessoal, renda *per capita*, tempo na empresa atual e tempo total acumulado de trabalho dos trabalhadores do grupo controle. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V1	V2	V3	V4	V5	V6
C1	34,5	C	500	300	92	200
C2	36,7	A	374	374	73	147
C3	32,9	B	500	140	29	335
C4	32,6	B	374	93	131	213
C5	24,6	A	574	144	156	252
C6	23,9	B	415	83	156	168
C7	27,8	B	295	62	96	216
C8	35,3	A	295	98	36	132
C9	29,2	B	500	275	188	409
C10	26,7	B	300	138	96	138
C11	34,0	B	430	108	38	343
C12	29,1	A	300	153	44	91
C13	43,8	C	280	70	58	154
C14	28,7	A	220	290	36	180
C15	34,0	B	360	120	49	49
C16	34,7	B	430	430	84	204
C17	33,9	B	220	114	5	53
C18	29,9	C	448	300	43	83
C19	27,8	B	197	250	10	62
C20	30,5	A	330	165	36	115
média	29,52	-	367,10	185,34	72,80	177,20
d.p.	7,06	-	105,95	108,30	51,46	98,99
t	0,688	-	0,088	-2,253	-0,684	0,347
p-value	0,496	-	0,930	0,024	0,499	0,730

V1 - idade (ano)

V2 - escolaridade (A = até 4ª série 1º grau, B = entre 5ª e 8ª série 1º grau, C = entre 1ª e 3ª série 2º grau)

V3 - renda pessoal (real)

V4 - renda *per capita* (real)

V5 - tempo de trabalho na empresa atual (mês)

V6 - tempo total acumulado de trabalho (mês)

**TABELA 33:** pressão sistólica, pressão diastólica, peso, altura e índice de Quetelet dos trabalhadores do grupo exposto

	<b>V7</b>	<b>V8</b>	<b>V9</b>	<b>V10</b>	<b>V11</b>
<b>E1</b>	136	70	72,1	1,68	25,5
<b>E2</b>	120	80	65,9	1,78	20,8
<b>E3</b>	160	80	87,8	1,72	29,7
<b>E4</b>	136	88	77,5	1,75	25,3
<b>E5</b>	138	86	96,0	1,69	35,6
<b>E6</b>	130	80	81,0	1,84	23,9
<b>E7</b>	150	84	75,3	1,73	25,2
<b>E8</b>	115	64	60,2	1,59	23,8
<b>E9</b>	130	60	83,4	1,67	29,9
<b>E10</b>	132	80	68,7	1,65	25,2
<b>E11</b>	138	84	96,2	1,72	32,5
<b>E12</b>	138	78	69,2	1,76	22,3
<b>E13</b>	144	98	80,3	1,70	27,8
<b>E14</b>	118	78	66,1	1,62	25,2
<b>E15</b>	130	68	72,9	1,75	23,8
<b>E16</b>	152	98	90,3	1,80	27,9
<b>E17</b>	144	105	75,3	1,64	28,0
<b>E18</b>	118	78	66,6	1,69	23,3
<b>E19</b>	130	82	82,3	1,75	26,9
<b>E20</b>	134	78	77,0	1,73	25,7
<b>média</b>	134,65	80,95	77,21	1,71	26,40
<b>d.p.</b>	11,79	11,02	10,07	0,06	3,48

V7 - pressão sistólica (mmHg)

V8 - pressão diastólica (mmHg)

V9 - peso (quilograma)

V10 - altura (metro)

V11 - índice de Quetelet (quilograma/metro<sup>2</sup>)

**TABELA 34:** pressão sistólica, pressão diastólica, peso, altura e índice de Quetelet dos trabalhadores do grupo exposto. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

<b>identific.</b>	<b>V7</b>	<b>V8</b>	<b>V9</b>	<b>V10</b>	<b>V11</b>
<b>C1</b>	166	108	68,3	1,69	23,9
<b>C2</b>	120	72	72,6	1,75	23,7
<b>C3</b>	130	100	79,1	1,69	27,7
<b>C4</b>	88	140	74,2	1,58	29,7
<b>C5</b>	132	88	104,0	1,78	32,8
<b>C6</b>	126	78	65,2	1,68	23,1
<b>C7</b>	150	106	78,7	1,75	25,7
<b>C8</b>	104	84	70,3	1,70	24,3
<b>C9</b>	142	96	72,8	1,64	27,1
<b>C10</b>	126	56	52,3	1,60	20,4
<b>C11</b>	158	90	64,4	1,70	22,3
<b>C12</b>	136	80	67,2	1,67	24,1
<b>C13</b>	88	70	59,5	1,72	20,1
<b>C14</b>	158	80	82,1	1,75	26,8
<b>C15</b>	130	84	62,4	1,75	20,4
<b>C16</b>	118	82	53,3	1,55	22,2
<b>C17</b>	134	82	68,4	1,72	23,1
<b>C18</b>	126	68	62,1	1,76	20,0
<b>C19</b>	138	78	72,7	1,81	22,2
<b>C20</b>	140	82	68,0	1,72	23,0
<b>média</b>	130,50	86,20	69,68	1,70	24,07
<b>d.p.</b>	20,67	11,84	11,29	0,07	3,38
<b>t</b>	0,780	-1,120	2,224	0,510	2,153
<b>p-value</b>	<b>0,440</b>	<b>0,270</b>	<b>0,032</b>	<b>0,613</b>	<b>0,038</b>

V7 - pressão sistólica (mmHg)

V8 - pressão diastólica (mmHg)

V9 - peso (quilograma)

V10 - altura (metro)

V11 - índice de Quetelet (quilograma/metro<sup>2</sup>)

**TABELA 35:** uréia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total, triglicérides, bilirrubina total e fosfatase alcalina séricos dos trabalhadores do grupo exposto

	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19
E1	36	0,90	142	3,7	150	96	0,91	20
E2	38	0,82	142	4,6	161	73	0,35	26
E3	28	1,04	146	3,9	164	68	0,28	33
E4	47	0,95	140	4,0	182	74	0,45	27
E5	50	0,96	142	3,7	215	102	0,53	25
E6	45	0,92	144	4,2	137	60	0,70	30
E7	40	0,95	144	3,4	187	73	0,52	22
E8	40	0,88	144	4,0	164	133	0,40	14
E9	32	1,05	142	3,9	160	177	0,53	24
E10	49	0,81	142	4,1	194	80	0,56	32
E11	43	0,77	144	4,5	166	86	0,43	23
E12	30	0,65	144	4,0	98	42	0,50	27
E13	25	1,09	144	3,9	134	115	0,59	24
E14	40	0,92	142	4,0	165	84	0,48	24
E15	49	0,71	144	3,8	127	39	0,52	21
E16	49	0,78	146	3,2	197	113	0,35	26
E17	38	1,14	140	4,3	205	119	0,43	25
E18	38	0,81	144	4,2	164	37	0,30	23
E19	36	1,05	140	4,1	148	61	0,46	13
E20	29	0,98	140	3,5	182	58	0,34	23
<b>média</b>	39,10	0,91	142,80	3,95	165,00	84,50	0,48	24,10
<b>d.p.</b>	7,64	0,13	1,88	0,34	28,34	34,74	0,14	4,93

V12 - uréia (mg%)

V13 - creatinina (mg%)

V14 - sódio (mEq/l)

V15 - potássio (mEq/l)

V16 - colesterol total (mg%)

V17 - triglicérides (mg%)

V18 - bilirrubina total (mg%)

V19 - fosfatase alcalina (mui/ml)



**TABELA 36:** uréia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total, triglicérides, bilirrubina total e fosfatase alcalina séricos dos trabalhadores do grupo controle. Estatística "t" e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19
C1	30	0,94	142	5,1	248	235	0,40	22
C2	24	0,93	140	4,0	137	101	0,20	35
C3	30	0,95	140	4,6	259	461	0,25	48
C4	29	1,05	144	4,2	185	162	0,40	28
C5	34	0,98	138	4,3	171	135	0,70	25
C6	42	1,14	136	4,7	264	121	0,25	36
C7	37	1,08	138	4,2	193	98	0,75	39
C8	30	0,79	140	4,3	151	61	0,26	26
C9	41	1,28	142	4,4	193	276	0,45	22
C10	46	0,96	138	3,9	168	51	1,26	23
C11	23	1,19	142	4,9	196	160	0,27	24
C12	22	0,98	140	4,8	139	67	0,28	45
C13	31	1,21	144	4,0	221	79	0,40	22
C14	41	1,13	142	5,0	189	157	0,54	40
C15	35	1,15	142	4,2	226	44	0,29	40
C16	36	1,23	142	4,2	182	60	0,44	20
C17	24	1,03	142	4,9	161	43	1,20	38
C18	29	1,00	142	3,8	166	111	0,78	35
C19	23	1,06	144	4,4	140	51	0,90	30
C20	37	0,98	144	3,9	198	150	0,80	22
média	31,85	1,06	140,80	4,42	191,15	130,35	0,53	31,50
d.p.	7,02	0,122	2,28	0,38	36,11	100,15	0,31	8,46
t	3,126	-3,753	3,022	-4,056	-2,548	-1,934	-0,611	-3,379
p-value	0,003	<0,001	0,005	<0,001	0,015	0,065	0,546	0,002

V12 - uréia (mg%)

V13 - creatinina (mg%)

V14 - sódio (mEq/l)

V15 - potássio (mEq/l)

V16 - colesterol total (mg%)

V17 - triglicérides (mg%)

V18 - bilirrubina total (mg%)

V19 - fosfatase alcalina (mUI/ml)

**TABELA 37:**  $\gamma$ -GT, TGO, TGP séricos, proteinúria, glicosúria e ph urinário dos trabalhadores do grupo exposto

	V20	V21	V22	V23	V24	V25
<b>E1</b>	33,10	18	23	negativo	negativo	6,0
<b>E2</b>	10,90	21	9	negativo	negativo	5,0
<b>E3</b>	19,00	18	16	negativo	negativo	6,5
<b>E4</b>	8,30	22	32	negativo	negativo	6,0
<b>E5</b>	20,00	24	19	negativo	negativo	6,0
<b>E6</b>	13,30	14	13	negativo	negativo	6,0
<b>E7</b>	17,30	16	11	negativo	negativo	6,5
<b>E8</b>	13,40	17	11	negativo	negativo	6,0
<b>E9</b>	17,60	25	22	negativo	negativo	5,0
<b>E10</b>	12,10	21	13	negativo	negativo	7,0
<b>E11</b>	9,30	14	14	negativo	negativo	6,0
<b>E12</b>	11,10	14	17	negativo	negativo	6,5
<b>E13</b>	99,99	12	13	negativo	negativo	5,0
<b>E14</b>	20,00	18	18	negativo	negativo	6,0
<b>E15</b>	8,30	15	17	negativo	negativo	5,0
<b>E16</b>	44,90	47	50	negativo	negativo	5,0
<b>E17</b>	16,40	24	13	negativo	negativo	6,0
<b>E18</b>	10,60	17	12	negativo	negativo	6,0
<b>E19</b>	8,70	16	10	negativo	negativo	6,0
<b>E20</b>	11,80	15	15	negativo	negativo	6,0
<b>média</b>	20,30	19,40	17,42	-	-	5,88
<b>d.p.</b>	20,77	7,50	9,35	-	-	0,58

V20 -  $\gamma$ -GT (mui/ml)

V21 - TGO (mui/ml)

V22 - TGP (mui/ml)

V23 - proteinúria

V24 - glicosúria

V25 - pH urinário

**TABELA 38:**  $\gamma$ -GT, TGO, TGP séricos, proteinúria, glicosúria e pH urinário dos trabalhadores do grupo controle. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V20	V21	V22	V23	V24	V25
C1	24	10	14	negativo	negativo	5,0
C2	34	10	11	negativo	negativo	5,0
C3	22	12	14	negativo	negativo	5,0
C4	16	8	11	negativo	negativo	6,0
C5	15	11	12	negativo	negativo	6,5
C6	13	10	15	negativo	negativo	6,5
C7	18	17	36	negativo	negativo	7,0
C8	8	9	6	negativo	negativo	6,0
C9	18	8	14	negativo	negativo	5,5
C10	9	12	10	negativo	negativo	5,0
C11	17	19	17	negativo	negativo	7,0
C12	9	14	10	negativo	negativo	6,0
C13	25	11	9	negativo	negativo	5,0
C14	27	12	20	negativo	negativo	7,0
C15	18	13	6	negativo	negativo	5,0
C16	16	9	7	negativo	negativo	5,5
C17	18	17	11	negativo	negativo	5,5
C18	18	10	8	negativo	negativo	5,0
C19	15	11	8	negativo	negativo	5,0
C20	17	9	15	negativo	negativo	6,5
média	18,00	11,70	12,55	-	-	5,75
d.p.	6,31	3,01	6,61	-	-	0,77
t	0,475	4,261	1,902	-	-	0,580
p-value	0,640	<0,001	0,065	-	-	0,566

V20 -  $\gamma$ -GT (mui/ml)

V21 - TGO (mui/ml)

V22 - TGP (mui/ml)

V23 - proteinúria

V24 - glicosúria

V25 - pH urinário

**TABELA 39:** GB, GV, HB, HCT, VCM, HCM, CHCM e plaquetas dos trabalhadores do grupo exposto

	V26	V27	V28	V29	V30	V31	V32	V33
E1	5,6	5,00	13,3	39,9	79,9	26,7	33,4	221
E2	11,6	4,52	14,0	40,8	90,4	31,0	34,3	243
E3	9,1	4,53	14,3	41,8	92,3	31,5	34,1	208
E4	4,1	5,08	15,3	44,6	87,7	30,2	34,4	221
E5	7,8	5,23	15,0	44,9	85,7	28,6	33,4	223
E6	4,2	4,46	13,2	38,2	85,6	29,7	34,7	114
E7	9,4	5,02	15,9	46,4	92,3	31,6	34,3	259
E8	5,8	4,85	15,8	44,1	91,0	31,5	34,6	219
E9	10,3	6,31	12,7	39,9	63,2	20,1	31,8	296
E10	7,2	5,27	14,8	44,5	84,5	28,2	33,4	153
E11	8,4	5,21	16,1	46,3	88,8	30,9	34,8	262
E12	4,3	4,71	14,7	42,4	90,0	31,3	34,7	194
E13	7,0	4,93	16,3	47,5	96,2	33,0	34,8	155
E14	6,5	4,39	14,2	41,1	82,2	29,1	33,8	177
E15	5,8	4,71	12,8	38,4	61,5	27,2	33,4	173
E16	5,5	5,09	15,8	46,0	90,3	31,0	34,3	217
E17	7,1	5,00	15,1	44,1	91,1	31,2	35,1	220
E18	4,9	4,62	14,7	42,2	91,3	31,8	34,8	230
E19	6,0	4,52	12,9	40,1	82,8	28,7	32,5	190
E20	6,8	4,57	14,2	42,2	81,9	27,9	33,3	187
média	6,91	4,96	14,51	42,94	20,85	29,59	34,06	250,95
d.p.	2,05	0,41	1,14	2,65	8,86	2,76	0,73	211,10

V26 - GB . 10<sup>3</sup>

V27 - GV . 10<sup>6</sup>

V28 - HB (g/dl)

V29 - HCT (%)

V30 - VCM

V31 - HCM

V32 - CHCM (g/dl)

V33 - plaquetas . 10<sup>3</sup>

**TABELA 40:** GB, GV, HB, HCT, VCM, HCM, CHCM e plaquetas dos trabalhadores do grupo controle. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V26	V27	V28	V29	V30	V31	V32	V33
C1	6,0	5,14	15,3	44,3	86,1	29,7	34,5	333
C2	7,3	5,01	15,2	45,3	90,2	30,3	33,5	186
C3	8,8	5,28	17,0	48,8	92,4	32,3	34,9	263
C4	6,3	5,20	15,8	45,9	88,3	30,5	34,5	258
C5	5,8	5,43	16,2	47,0	86,6	29,8	34,4	289
C6	7,3	5,46	15,5	45,7	83,6	28,5	34,0	363
C7	4,9	5,60	17,1	49,9	89,1	30,5	34,3	285
C8	8,1	5,20	17,2	48,7	93,6	33,0	34,2	70
C9	6,3	4,93	15,5	44,0	89,4	31,5	35,2	243
C10	9,6	4,92	15,1	44,3	90,2	30,6	34,0	346
C11	11,7	5,59	17,0	50,5	90,2	30,5	33,8	294
C12	8,9	5,42	15,6	45,5	84,0	28,7	34,2	342
C13	5,8	4,80	15,5	44,1	91,8	32,3	35,2	243
C14	7,1	5,61	16,8	49,0	87,5	30,3	34,3	252
C15	5,6	5,71	13,0	40,3	70,5	27,7	32,3	196
C16	11,1	4,94	15,9	45,8	92,7	32,3	34,8	216
C17	4,9	4,21	15,7	46,4	89,2	30,2	33,8	272
C18	7,0	4,32	17,4	49,8	83,5	32,7	35,0	198
C19	7,6	4,99	14,7	46,3	66,2	21,1	31,9	150
C20	6,4	5,46	16,1	47,0	86,1	29,6	34,4	230
média	7,33	5,36	15,88	46,43	87,06	29,84	34,21	250,95
d.p.	1,89	0,46	1,04	2,51	7,05	3,01	0,875	71,77
t	-0,665	-2,890	-3,968	-4,287	-0,569	-0,279	-0,590	-2,157
p-value	<b>0,510</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,573</b>	<b>0,782</b>	<b>0,559</b>	<b>0,037</b>

V26 - GB . 10<sup>3</sup>

V27 - GV . 10<sup>6</sup>

V28 - HB (g/dl)

V29 - HCT (%)

V30 - VCM

V31 - HCM

V32 - CHCM (g/dl)

V33 - plaquetas . 10<sup>3</sup>

**TABELA 41:** linfócitos relativos, linfócitos absolutos, células blásticas, mielócitos, metamielócitos, bastões, segmentados e eosinófilos dos trabalhadores do grupo exposto

	V34	V35	V36	V37	V38	V39	V40	V41
<b>E1</b>	30,9	1,7	0	0	0	0	61	10
<b>E2</b>	18,7	2,2	0	0	0	2	75	2
<b>E3</b>	24,2	2,2	0	0	0	0	65	9
<b>E4</b>	57,0	2,3	0	0	0	0	40	4
<b>E5</b>	31,3	2,4	0	0	0	0	65	1
<b>E6</b>	44,6	1,9	0	0	0	0	44	3
<b>E7</b>	31,3	2,9	0	0	0	0	60	4
<b>E8</b>	41,2	2,4	0	0	0	0	49	2
<b>E9</b>	32,2	3,3	0	0	0	0	61	0
<b>E10</b>	37,3	2,7	0	0	0	0	58	3
<b>E11</b>	26,1	2,2	0	0	0	0	70	3
<b>E12</b>	42,5	1,8	0	0	0	0	52	0
<b>E13</b>	31,8	2,2	0	0	0	1	59	3
<b>E14</b>	39,2	2,5	0	0	0	1	55	5
<b>E15</b>	36,5	2,1	0	0	0	0	53	2
<b>E16</b>	23,3	1,8	0	0	0	0	74	0
<b>E17</b>	32,1	2,2	0	0	0	0	63	2
<b>E18</b>	31,8	1,5	0	0	0	0	58	10
<b>E19</b>	38,5	1,9	0	0	0	0	59	3
<b>E20</b>	38,2	2,3	0	0	0	0	49	4
<b>média</b>	33,67	2,23	0,00	0,00	0,00	0,15	58,95	3,55
<b>d.p.</b>	8,41	0,42	0,00	0,00	0,00	0,49	8,83	2,98

V34 - linfócitos relativos (%)

V35 - linfócitos absolutos (linf.  $10^3$ )

V36 - células blásticas (%)

V37 - mielócitos (%)

V38 - metamielócitos (%)

V39 - bastões (%)

V40 - segmentados (%)

V41 - eosinófilos (%)

**TABELA 42:** linfócitos relativos, linfócitos absolutos, células blásticas, mielócitos, metamielócitos, bastões, segmentados e eosinófilos dos trabalhadores do grupo controle. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V34	V35	V36	V37	V38	V39	V40	V41
C1	41,9	2,5	0	0	0	0	49	1
C2	38,4	2,8	0	0	0	0	36	6
C3	32,2	2,8	0	1	2	1	63	2
C4	38,5	2,4	0	0	0	3	51	4
C5	35,3	2,0	0	0	0	0	60	1
C6	29,7	2,1	0	0	0	0	61	8
C7	47,6	2,3	0	0	0	0	25	18
C8	53,0	4,3	0	0	0	1	35	3
C9	43,2	2,7	0	0	0	0	52	0
C10	36,7	3,5	0	0	0	0	34	8
C11	20,1	2,3	0	0	0	0	78	1
C12	38,8	3,4	0	0	0	1	43	12
C13	38,4	2,2	0	0	0	0	39	1
C14	34,5	2,4	0	0	0	0	62	5
C15	44,0	2,4	0	0	0	0	49	3
C16	26,0	2,9	0	0	0	0	45	5
C17	43,9	2,2	0	0	0	0	50	2
C18	27,0	1,9	0	0	0	0	38	30
C19	29,3	2,2	0	0	0	0	44	1
C20	31,2	2,0	0	0	0	0	48	14
média	36,49	2,57	0,00	0,05	0,15	0,45	47,95	6,65
d.p.	8,00	0,60	0,00	0,224	0,49	0,83	12,70	7,30
t	-1,085	-2,054	-	-1,000	-1,371	-1,398	3,180	-1,758
p-value	0,285	0,047	-	0,330	0,186	0,172	0,003	0,091

V34 - linfócitos relativos (%)

V35 - linfócitos absolutos (linf.  $10^3$ )

V36 - células blásticas (%)

V37 - mielócitos (%)

V38 - metamielócitos (%)

V39 - bastões (%)

V40 - segmentados (%)

V41 - eosinófilos (%)

**TABELA 43:** ALAD atual, Pb-S atual, Pb-S média dos últimos 2 anos, Pb-S máxima nos últimos 2 anos, ALA-U atual, ALA-U média nos últimos 2 anos e ALA-U máxima nos últimos 2 anos dos trabalhadores do grupo exposto

	V42	V43	V44	V45	V46	V47	V48
E1	21,6	47,2			2,9		
E2	25,1	51,5			5,2		
E3	19,3	51,5			4,6		
E4	14,3	41,5			1,8		
E5	14,9	57,3			9,6		
E6	6,6	47,2			2,5		
E7	19,3	35,7			5,5		
E8	19,6	44,3			3,8		
E9	39,3	57,3			2,4		
E10	22,9	57,3			3,8		
E11	21,6	41,1			1,7		
E12	17,9	50,1			3,8		
E13	6,7	56,7			1,8		
E14	31,7	50,1			2,2		
E15	15,0	55,9			9,2		
E16	27,4	50,2			3,5		
E17	36,9	52,2			2,4		
E18	18,6	44,3			2,9		
E19	24,0	38,6			3,4		
E20	21,6	58,8			3,6		
média	25,27	49,44			3,83		
d.p.	11,39	6,83			2,19		

V42 - ALAD

V43 - Pb-S atual ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )

V44 - Pb-S média dos últimos 2 anos ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )

V45 - Pb-S máxima nos últimos 2 anos ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )

V46 - ALA-U atual ( $\text{mg}/\text{l}$ )

V47 - ALA-U média dos últimos 2 anos ( $\text{mg}/\text{l}$ )

V48 - ALA-U máxima nos últimos 2 anos ( $\text{mg}/\text{l}$ )



**TABELA 44:** ALAD atual, Pb-S atual, Pb-S média dos últimos 2 anos, Pb-S máxima nos últimos 2 anos, ALA-U atual, ALA-U média nos últimos 2 anos e ALA-U máxima nos últimos 2 anos dos trabalhadores do grupo controle. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V42	V43	V44	V45	V46	V47	V48
<b>C1</b>	55,6	13,4			0,5		
<b>C2</b>	53,8	10,2			1,7		
<b>C3</b>	69,6	13,4			3,8		
<b>C4</b>	66,4	8,4			3,0		
<b>C5</b>	60,9	4,6			3,4		
<b>C6</b>	56,7	12,5			2,7		
<b>C7</b>	65,8	16,9			3,7		
<b>C8</b>	61,3	10,7			3,3		
<b>C9</b>	60,4	9,4			4,1		
<b>C10</b>	60,5	4,5			2,8		
<b>C11</b>	66,5	9,5			1,4		
<b>C12</b>	75,2	11,6			3,8		
<b>C13</b>	26,4	9,5			3,5		
<b>C14</b>	62,2	9,9			1,8		
<b>C15</b>	60,8	11,9			2,6		
<b>C16</b>	63,0	9,1			3,1		
<b>C17</b>	53,4	6,2			2,0		
<b>C18</b>	54,0	11,7			2,8		
<b>C19</b>	81,6	9,2			2,3		
<b>C20</b>	59,1	13,0			2,1		
<b>média</b>	60,72	10,28			2,72		
<b>d.p.</b>	10,75	3,01			0,93		
<b>t</b>	-10,120	23,453			2,089		
<b>p-value</b>	<0,001	<0,001			0,047		

V42 - ALAD

V43 - Pb-S atual (µg/dl)

V44 - Pb-S média dos últimos 2 anos (µg/dl)

V45 - Pb-S máxima nos últimos 2 anos (µg/dl)

V46 - ALA-U atual (mg/l)

V47 - ALA-U média dos últimos 2 anos (mg/l)

V48 - ALA-U máxima nos últimos 2 anos (mg/l)

**TABELA 45:** velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial direito, tempo de latência (sensitivo) do nervo radial direito, amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial direito, velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial esquerdo, tempo de latência (sensitivo) do nervo radial esquerdo, amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial esquerdo dos trabalhadores do grupo exposto

	V49	V50	V51	V52	V53	V54
E1	50,0	2,16	20,00	47,0	2,20	18,70
E2	48,1	2,12	14,70	45,5	2,24	14,00
E3	51,0	2,00	12,70	49,0	2,04	20,00
E4	48,2	2,28	5,33	46,2	2,40	6,00
E5	50,0	1,96	14,00	50,0	2,00	10,70
E6	45,8	2,40	9,33	44,8	2,48	14,70
E7	54,5	2,20	9,33	58,3	1,80	15,00
E8	50,5	2,08	14,00	53,2	2,16	9,33
E9	50,5	1,88	15,30	52,1	1,92	18,70
E10	50,0	2,00	11,30	50,9	2,16	11,30
E11	54,4	1,80	11,30	48,1	2,08	10,70
E12	51,9	2,12	14,00	53,2	2,16	15,30
E13	48,5	1,96	7,33	45,9	1,88	6,00
E14	48,1	2,08	10,00	60,6	1,88	13,30
E15	46,6	2,36	10,00	45,1	2,44	6,00
E16	49,1	2,24	11,30	45,3	2,20	18,00
E17	50,0	1,60	8,00	52,3	1,72	7,33
E18	51,6	1,84	17,00	52,3	1,72	16,00
E19	50,9	2,12	12,00	49,0	2,04	17,00
E20	50,0	2,04	15,30	48,1	2,12	16,00
<b>média</b>	49,99	2,06	12,11	49,85	2,08	13,20
<b>d.p.</b>	2,19	0,19	3,53	4,35	0,22	4,54

V49 - velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial direito (m/s)

V50 - tempo de latência (sensitivo) do nervo radial direito (ms)

V51 - amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial direito ( $\mu$ V)

V52 - velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial esquerdo (m/s)

V53 - tempo de latência (sensitivo) do nervo radial esquerdo (ms)

V54 - amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial esquerdo ( $\mu$ V)

**TABELA 46:** velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial direito, tempo de latência (sensitivo) do nervo radial direito, amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial direito, velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial esquerdo, tempo de latência (sensitivo) do nervo radial esquerdo, amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial esquerdo dos trabalhadores do grupo controle. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V49	V50	V51	V52	V53	V54
C1	62,3	2,20	10,70	55,8	1,88	16,40
C2	51,2	2,50	9,33	50,4	2,70	10,00
C3	49,0	2,00	22,00	51,5	2,00	14,70
C4	49,6	2,56	9,33	59,1	2,20	13,30
C5	55,0	2,00	10,00	52,9	2,08	10,00
C6	53,2	1,88	10,00	53,9	2,04	10,00
C7	51,9	2,12	14,00	48,3	2,32	13,30
C8	55,0	2,00	10,70	49,5	2,08	10,00
C9	50,0	2,00	12,00	50,0	1,96	10,70
C10	55,0	1,58	10,00	50,6	1,78	9,33
C11	54,0	1,74	19,30	50,0	2,00	16,70
C12	51,0	1,96	10,00	52,5	2,00	10,00
C13	50,0	2,08	10,00	55,5	2,00	10,00
C14	53,0	2,08	12,60	48,3	2,32	10,70
C15	49,0	2,08	11,30	50,0	2,00	14,70
C16	50,0	1,90	20,00	48,0	2,00	18,00
C17	52,9	2,08	10,70	51,9	2,16	10,00
C18	49,0	2,08	20,00	50,0	2,20	20,00
C19	52,2	2,31	10,00	49,1	2,20	10,00
C20	50,8	2,44	10,00	50,0	2,48	10,00
média	52,21	2,08	12,60	51,37	2,13	12,39
d.p.	3,14	0,24	4,14	2,87	0,21	3,27
t	-2,595	-0,254	-0,400	-1,304	-0,631	0,649
p-value	0,007	0,400	0,346	0,100	0,266	0,260

V49 - velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial direito (m/s)

V50 - tempo de latência (sensitivo) do nervo radial direito (ms)

V51 - amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial direito ( $\mu$ V)

V52 - velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial esquerdo (m/s)

V53 - tempo de latência (sensitivo) do nervo radial esquerdo (ms)

V54 - amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo radial esquerdo ( $\mu$ V)

**TABELA 47:** velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo sural esquerdo, tempo de latência (sensitivo) do nervo sural esquerdo, amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo sural esquerdo, velocidade de condução do impulso nervoso (motor) no nervo ciático popliteo externo direito, tempo de latência (motor) do nervo ciático popliteo externo direito, amplitude do impulso nervoso (motor) no nervo ciático popliteo externo direito dos trabalhadores do grupo exposto

	<b>V55</b>	<b>V56</b>	<b>V57</b>	<b>V58</b>	<b>V59</b>	<b>V60</b>
<b>E1</b>	51,2	2,44	40,00	53,2	4,44	11,20
<b>E2</b>	40,6	3,08	25,30	41,1	3,96	7,00
<b>E3</b>	49,1	2,28	21,00	40,9	4,28	6,33
<b>E4</b>	39,1	3,20	18,00	51,8	4,36	6,83
<b>E5</b>	44,0	2,84	20,00	53,8	4,40	7,50
<b>E6</b>	53,3	2,72	50,70	43,3	4,52	6,73
<b>E7</b>	48,1	2,60	30,00	45,1	3,76	8,33
<b>E8</b>	49,6	2,52	18,00	51,0	4,00	11,00
<b>E9</b>	46,9	2,56	22,00	54,0	4,64	7,33
<b>E10</b>	39,0	3,20	25,00	54,8	4,56	10,00
<b>E11</b>	43,5	3,68	29,30	44,3	5,40	9,17
<b>E12</b>	42,6	3,52	10,00	47,6	4,80	6,60
<b>E13</b>	46,6	2,36	20,00	46,8	4,56	9,83
<b>E14</b>	50,0	2,40	20,00	55,9	3,84	10,00
<b>E15</b>	40,1	3,12	19,00	42,9	4,76	8,50
<b>E16</b>	39,0	3,12	20,00	46,7	5,52	5,93
<b>E17</b>	51,8	2,68	20,00	53,5	3,52	5,80
<b>E18</b>	56,6	2,12	40,00	47,5	3,56	4,60
<b>E19</b>	49,0	2,96	20,00	47,0	5,20	6,60
<b>E20</b>	49,6	2,32	35,00	46,6	5,68	9,67
<b>média</b>	46,49	2,79	25,17	48,36	4,49	7,95
<b>d.p.</b>	5,23	0,43	9,70	4,75	0,62	1,88

V55 - velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo sural esquerdo (m/s)

V56 - tempo de latência (sensitivo) do nervo sural esquerdo (ms)

V57 - amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo sural esquerdo ( $\mu$ V)

V58 - velocidade de condução do impulso nervoso (motor) no nervo ciático popliteo externo direito (m/s)

V59 - tempo de latência (motor) do nervo ciático popliteo externo direito (ms)

V60 - amplitude do impulso nervoso (motor) no nervo ciático popliteo externo direito (mV)

**TABELA 48:** velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo sural esquerdo, tempo de latência (sensitivo) do nervo sural esquerdo, amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo sural esquerdo, velocidade de condução do impulso nervoso (motor) no nervo ciático popliteo externo direito, tempo de latência (motor) do nervo ciático popliteo externo direito, amplitude do impulso nervoso (motor) no nervo ciático popliteo externo direito dos trabalhadores do grupo controle. Estatística "t" e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V55	V56	V57	V58	V59	V60
C1	54,4	2,50	14,70	49,8	5,60	3,50
C2	41,2	3,40	18,00	50,9	4,60	6,47
C3	47,9	2,40	5,00	41,1	12,60	5,80
C4	45,5	2,64	24,70	48,2	5,36	7,07
C5	41,1	2,80	35,30	45,5	40,70	10,70
C6	40,0	2,80	37,00	55,0	7,00	8,30
C7	40,0	2,68	42,00	46,6	4,72	15,70
C8	45,1	2,44	32,00	47,0	5,08	12,00
C9	50,0	2,76	40,00	44,5	4,84	9,83
C10	50,0	2,04	40,00	50,02	4,00	7,67
C11	49,0	2,04	42,70	46,8	5,28	8,00
C12	40,0	3,12	22,00	50,0	4,76	5,00
C13	41,0	3,08	10,00	45,0	5,30	7,17
C14	47,1	2,72	28,00	49,4	5,08	5,80
C15	43,0	3,00	47,30	46,6	5,80	7,67
C16	44,9	2,90	34,70	41,4	4,72	8,00
C17	47,1	2,76	20,00	50,0	4,70	7,50
C18	40,6	3,20	27,30	46,8	12,80	5,33
C19	44,4	2,04	20,00	43,4	5,30	6,60
C20	44,9	2,16	30,00	47,8	5,52	6,27
média	44,86	2,72	28,54	47,30	5,89	7,72
d.p.	4,08	0,38	11,63	3,51	2,41	2,71
t	1,096	0,484	-0,995	0,834	-2,518	0,310
p-value	0,140	0,316	0,163	0,205	0,010	0,379

V55 - velocidade de condução do impulso nervoso (sensitivo) no nervo sural esquerdo (m/s)

V56 - tempo de latência (sensitivo) do nervo sural esquerdo (ms)

V57 - amplitude do impulso nervoso (sensitivo) no nervo sural esquerdo ( $\mu$ V)

V58 - velocidade de condução do impulso nervoso (motor) no nervo ciático popliteo externo direito (m/s)

V59 - tempo de latência (motor) do nervo ciático popliteo externo direito (ms)

V60 - amplitude do impulso nervoso (motor) no nervo ciático popliteo externo direito (mV)

**TABELA 49:** velocidade de condução do impulso nervoso (motor) no nervo mediano direito, tempo de latência (motor) do nervo mediano direito, amplitude do impulso nervoso (motor) no nervo mediano direito, tempo de latência da onda F do nervo mediano direito, persistência da onda F do nervo mediano direito, tempo de latência da onda F do nervo ciático popliteo externo direito, persistência da onda F do nervo ciático popliteo externo direito nos trabalhadores do grupo exposto

	V61	V62	V63	V64	V65	V66	V67
E1	50,9	3,80	11,50	28,40	0,875	39,40	0,938
E2	52,1	3,68	8,33	29,20	0,938	43,00	0,938
E3	50,9	4,88	13,70	30,40	0,938	45,40	0,625
E4	50,7	4,00	9,00	29,30	0,938	39,40	0,875
E5	50,0	3,60	9,17	27,70	1,000	39,20	0,375
E6	51,4	3,84	11,30	47,40	0,688	36,60	0,875
E7	53,8	3,32	12,20	28,20	0,688	41,00	0,063
E8	55,7	3,24	11,20	26,00	1,000	37,80	0,500
E9	54,3	3,28	9,00	25,50	0,875	39,60	0,438
E10	55,8	4,32	7,50	27,40	1,000	36,60	0,625
E11	50,0	3,68	13,70	30,30	0,813	48,80	0,188
E12	51,1	4,28	8,00	34,00	0,250	40,00	0,250
E13	46,8	3,72	9,50	29,00	1,000	43,00	0,625
E14	55,0	3,76	7,50	26,40	0,813	35,70	0,688
E15	48,6	4,08	8,67	30,30	0,938	47,40	0,188
E16	53,0	4,28	8,50	31,80	0,750	49,80	0,313
E17	54,7	3,33	6,47	26,20	0,625	39,60	0,813
E18	51,00	3,56	12,00	26,60	0,688	40,80	0,250
E19	53,70	3,40	8,33	30,20	0,625	43,00	0,813
E20	54,60	4,00	11,70	26,20	0,875	40,60	0,688
<b>média</b>	<b>52,21</b>	<b>3,80</b>	<b>9,86</b>	<b>29,53</b>	<b>0,82</b>	<b>41,34</b>	<b>0,55</b>
<b>d.p.</b>	<b>2,47</b>	<b>0,42</b>	<b>2,12</b>	<b>4,74</b>	<b>0,19</b>	<b>3,97</b>	<b>0,28</b>

V61 - velocidade de condução do impulso nervoso (motor) no nervo mediano direito (m/s)

V62 - tempo de latência (motor) do nervo mediano direito (ms)

V63 - amplitude do impulso nervoso (motor) no nervo mediano direito (mV)

V64 - tempo de latência da onda F do nervo mediano direito (ms)

V65 - persistência da onda F do nervo mediano direito (%)

V66 - tempo de latência da onda F do nervo ciático popliteo externo direito (ms)

V67 - persistência da onda F do nervo ciático popliteo externo direito (%)

**TABELA 50:** velocidade de condução do impulso nervoso (motor) no nervo mediano direito, tempo de latência (motor) do nervo mediano direito, amplitude do impulso nervoso (motor) no nervo mediano direito, tempo de latência da onda F do nervo mediano direito, persistência da onda F do nervo mediano direito, tempo de latência da onda F do nervo ciático popliteo externo direito, persistência da onda F do nervo ciático popliteo externo direito nos trabalhadores do grupo exposto. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V61	V62	V63	V64	V65	V66	V67
C1	52,6	8,40	8,67	42,40	1,000	28,90	1,000
C2	52,6	3,90	7,60	30,40	1,000	42,60	1,000
C3	53,4	7,30	6,67	26,20	1,000	47,70	1,000
C4	52,4	3,92	7,50	27,30	1,000	40,40	1,000
C5	57,0	3,68	6,13	28,90	0,750	43,40	0,438
C6	55,7	3,32	7,80	25,70	0,938	41,80	0,500
C7	52,2	4,04	11,00	30,80	0,938	52,00	1,000
C8	50,7	4,84	13,20	28,50	1,000	40,60	0,500
C9	50,0	3,88	10,80	27,50	0,813	40,40	0,813
C10	55,8	3,28	10,70	24,10	0,563	41,90	1,000
C11	51,3	4,24	11,50	29,00	0,313	40,60	0,688
C12	58,2	3,76	15,00	25,10	0,875	39,80	0,813
C13	49,1	3,84	14,00	27,70	0,813	45,00	0,875
C14	55,4	3,84	10,20	27,70	0,750	44,40	0,750
C15	53,1	4,32	8,83	27,00	1,000	39,60	0,750
C16	50,5	3,88	11,30	26,60	0,813	41,90	1,000
C17	53,4	3,48	9,50	27,20	0,625	39,60	0,563
C18	55,4	4,76	10,50	28,60	0,938	41,20	0,500
C19	51,9	4,12	14,70	29,90	1,000	45,20	0,688
C20	49,0	4,20	15,00	29,00	0,500	41,60	0,500
média	52,96	4,35	10,53	28,48	0,83	41,93	0,77
d.p.	2,59	1,27	2,77	3,70	0,20	4,34	0,21
t	-0,976	-1,825	-0,855	0,777	-0,258	-0,453	-2,752
p-value	0,168	0,038	0,199	0,221	0,399	0,327	0,005

V61 - velocidade de condução do impulso nervoso (motor) no nervo mediano direito (m/s)

V62 - tempo de latência (motor) do nervo mediano direito (ms)

V63 - amplitude do impulso nervoso (motor) no nervo mediano direito (mV)

V64 - tempo de latência da onda F do nervo mediano direito (ms)

V65 - persistência da onda F do nervo mediano direito (%)

V66 - tempo de latência da onda F do nervo ciático popliteo externo direito (ms)

V67 - persistência da onda F do nervo ciático popliteo externo direito (%)

**TABELA 51:** pontuação absoluta e percentis nos subtestes *Confusão*, *Depressão*, *Tensão*, *Raiva*, *Vigor* e *Fadiga* da tradução e adaptação brasileira do *Profile of Mood States*, obtidos pelos trabalhadores do grupo exposto

	V68	V69	V70	V71	V72	V73	V74	V75	V76	V77	V78	V79
E1	3	43	2	44	2	35	5	44	13	43	2	38
E2	3	43	2	44	14	52	7	47	13	43	5	43
E3	5	46	5	47	7	42	7	47	9	37	4	41
E4	5	46	0	43	10	47	10	51	11	40	6	45
E5	3	43	1	44	4	38	3	41	16	48	1	37
E6	7	49	15	57	16	55	26	73	13	43	15	58
E7	4	44	2	44	8	43	1	39	10	38	4	41
E8	0	37	8	51	13	51	10	51	16	48	1	37
E9	5	46	2	44	6	41	2	40	11	40	14	57
E10	4	44	0	43	7	42	2	40	22	57	9	49
E11	6	48	5	47	15	54	11	52	14	44	13	55
E12	2	41	8	51	1	34	0	38	12	41	5	43
E13	0	37	8	51	13	51	10	51	16	48	1	37
E14	0	37	3	45	7	42	0	45	14	44	0	35
E15	2	41	3	45	5	40	1	39	5	30	4	41
E16	10	53	15	57	18	58	17	60	10	37	14	57
E17	3	43	1	44	7	42	1	39	18	51	3	40
E18	4	44	1	43	4	38	6	45	20	54	1	36
E19	2	41	4	46	9	43	10	51	12	41	4	41
E20	5	46	1	43	2	35	2	40	15	16	1	37
med.	3,65	43,60	4,30	46,65	8,40	44,15	6,55	46,60	13,50	43,65	5,35	43,40
d.p.	2,46	4,06	4,45	4,43	4,98	7,13	6,53	8,65	3,91	6,29	4,93	7,63

V68 - pontuação absoluta obtida no subteste *Confusão*

V69 - percentil obtido no subteste *Confusão*

V70 - pontuação absoluta obtida no subteste *Depressão*

V71 - percentil obtido no subteste *Depressão*

V72 - pontuação absoluta obtida no subteste *Tensão*

V73 - percentil obtido no subteste *Tensão*

V74 - pontuação absoluta obtida no subteste *Raiva*

V75 - percentil obtido no subteste *Raiva*

V76 - pontuação absoluta obtida no subteste *Vigor*

V77 - percentil obtido no subteste *Vigor*

V78 - pontuação absoluta obtida no subteste *Fadiga*

V79 - percentil obtido no subteste *Fadiga*



**TABELA 52:** pontuação absoluta e percentis nos subtestes *Confusão, Depressão, Tensão, Raiva, Vigor e Fadiga* da tradução e adaptação brasileira do *Profile of Mood States*, obtidos pelos trabalhadores do grupo controle. Estatística “t” e nível de significância (monocaudal) para a diferença entre os grupos exposto e controle.

	V68	V69	V70	V71	V72	V73	V74	V75	V76	V77	V78	V79
C1	4	44	2	44	7	42	4	42	12	41	1	37
C2	6	48	4	49	12	49	3	40	16	44	2	38
C3	2	41	0	42	7	42	8	48	20	66	1	36
C4	5	46	10	53	10	47	9	49	15	46	14	57
C5	5	46	3	45	11	48	5	44	21	55	2	38
C6	5	46	6	48	11	48	8	48	16	48	6	45
C7	3	43	0	42	3	37	3	41	26	63	0	34
C8	7	49	0	43	4	38	1	39	10	38	4	41
C9	4	44	0	43	4	38	0	37	15	46	0	34
C10	3	43	0	43	6	41	6	45	10	38	2	38
C11	5	46	4	46	2	35	3	41	13	43	5	43
C12	2	41	5	46	3	37	10	51	18	51	4	41
C13	6	48	0	43	2	35	3	41	20	54	0	35
C14	1	38	0	42	13	51	1	38	17	49	2	37
C15	2	41	2	44	6	40	3	41	17	49	4	41
C16	7	49	0	43	1	33	2	40	8	35	5	43
C17	5	46	8	51	16	55	10	51	20	54	10	51
C18	4	44	0	42	5	38	0	37	17	49	5	42
C19	5	46	8	51	15	54	13	54	16	48	7	46
C20	3	40	0	43	4	38	3	41	19	52	1	37
med.	4,20	44,45	2,75	45,15	7,10	42,3	4,75	43,40	16,20	48,45	3,75	40,70
d.p.	1,70	3,10	3,40	3,44	4,58	6,63	3,73	5,07	4,32	7,82	3,57	5,80
t	-0,823	-0,744	1,238	1,197	0,860	0,850	1,070	1,427	-2,071	-2,140	1,175	1,261
p- <i>vl</i>	0,208	0,231	0,888	0,881	0,802	0,800	0,854	0,919	0,023	0,019	0,876	0,892

V68 - pontuação absoluta obtida no subteste *Confusão*

V69 - percentil obtido no subteste *Confusão*

V70 - pontuação absoluta obtida no subteste *Depressão*

V71 - percentil obtido no subteste *Depressão*

V72 - pontuação absoluta obtida no subteste *Tensão*

V73 - percentil obtido no subteste *Tensão*

V74 - pontuação absoluta obtida no subteste *Raiva*

V75 - percentil obtido no subteste *Raiva*

V76 - pontuação absoluta obtida no subteste *Vigor*

V77 - percentil obtido no subteste *Vigor*

V78 - pontuação absoluta obtida no subteste *Fadiga*

V79 - percentil obtido no subteste *Fadiga*

**TABELA 53:** percentil no teste *Wechsler Memory Scale*, pontuação absoluta nos testes *Memória Visual* e *Memória Auditiva*, tempos e percentis nos subtestes *Disco*, *Pontilhagem* e *Contas* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*, percentis no *Teste Atenção Concentrada*, pontuação absoluta e pontuação relativa no subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale* obtidos pela população exposta

	V80	V82	V83	V84	V95	V86	V87	V88	V89	V90	V91
E1	93	7	117	80	88	10	52	100	70	44	8
E2	84	7	117	90	69	50	50	90	85	40	7
E3	99	6	125	60	64	60	59	80	70	49	9
E4	70	5	141	10	79	20	65	40	60	27	5
E5	79	6	138	20	78	70	61	20	95	42	7
E6	84	5	124	60	63	60	50	90	90	40	7
E7	63	6	106	90	69	50	58	90	65	40	7
E8	57	5	128	60	89	10	62	70	5	23	5
E9	79	5	120	70	68	40	53	90	80	57	10
E10	91	7	113	90	12	10	57	90	80	36	6
E11	105	6	115	80	61	70	64	50	95	54	10
E12	63	5	129	50	96	10	68	30	80	22	4
E13	103	5	110	90	68	50	61	70	60	50	9
E14	67	7	132	40	86	10	69	30	70	32	6
E15	64	7	132	40	63	60	66	40	65	40	7
E16	101	7	137	30	71	40	63	60	15	30	6
E17	64	5	133	40	91	10	60	80	60	29	6
E18	94	7	127	60	72	40	50	90	50	45	8
E19	100	5	121	70	62	70	61	70	65	40	7
E20	80	6	126	60	81	20	56	80	30	23	5
med.	82,00	5,95	124,6	59,50	71,50	38,00	59,25	68,00	64,50	38,15	6,95
d.p.	15,70	0,89	9,61	23,94	17,68	23,31	5,93	24,62	24,27	10,30	1,67

V80 - percentil obtido no teste *Wechsler Memory Scale*

V82- pontuação absoluta obtida no teste *Memória Auditiva*

V83 - tempo obtido no subteste *Disco* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V84 - percentil obtido no subteste *Disco* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V85 - tempo obtido no subteste *Pontilhagem* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V86 - percentil obtido no subteste *Pontilhagem* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V87 - tempo obtido no subteste *Contas* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V88 - percentil obtido no subteste *Contas* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V89 - percentil obtido no *Teste Atenção Concentrada*

V90 - pontuação absoluta obtida no Subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale*

V91 - pontuação relativa obtida no Subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale*

**TABELA 54:** percentil no teste *Wechsler Memory Scale*, pontuação absoluta nos testes *Memória Visual* e *Memória Auditiva*, tempos e percentis nos subtestes *Disco*, *Pontilhagem* e *Contas* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*, percentis no *Teste Atenção Concentrada*, pontuação absoluta e pontuação relativa no subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale* obtidos pela população controle. Estatística “t” e nível de significância para a diferença entre os grupos controle e exposto.

	V80	V82	V83	V84	V85	V86	V87	V88	V89	V90	V91
C1	83	5	131	40	71	40	65	40	46	40	7
C2	122	6	109	90	57	90	53	90	70	45	9
C3	108	5	110	90	64	60	63	60	85	47	9
C4	100	7	134	40	66	50	53	100	80	59	11
C5	97	2	116	80	65	60	62	70	75	40	7
C6	87	6	120	70	67	50	45	100	85	52	10
C7	73	5	150	10	84	10	60	80	5	41	8
C8	81	6	157	10	81	20	70	20	100	36	7
C9	83	5	113	80	76	20	67	30	32	25	5
C10	92	7	115	90	63	60	41	100	95	61	11
C11	74	5	116	80	67	50	67	30	57	44	8
C12	92	7	124	70	63	60	54	90	55	36	7
C13	110	5	130	50	57	90	54	100	95	34	6
C14	101	6	116	80	72	40	56	90	65	36	6
C15	81	5	130	50	57	90	54	100	95	34	6
C16	86	5	124	60	71	30	65	40	50	49	9
C17	93	6	146	10	54	90	86	10	80	49	9
C18	108	7	122	70	68	50	54	90	80	55	11
C19	81	7	123	70	57	90	49	100	90	63	12
C20	94	5	121	70	62	70	68	30	75	34	7
med.	92,30	5,60	125,4	60,50	66,10	56,00	59,30	68,50	70,75	44,00	8,25
d.p.	12,94	1,188	13,14	26,45	8,10	25,21	10,15	32,33	24,09	10,30	2,00
t	-2,264	1,056	-0,220	-0,125	1,242	-2,344	-0,019	-0,055	-0,817	-1,798	-2,234
p- <i>vl</i>	0,015	0,851	0,414	0,450	0,889	0,012	0,492	0,478	0,209	0,040	0,016

V80 - percentil obtido no teste *Wechsler Memory Scale*

V82 - pontuação absoluta obtida no teste *Memória Auditiva*

V83 - tempo obtido no subteste *Disco* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V84 - percentil obtido no subteste *Disco* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V85 - tempo obtido no subteste *Pontilhagem* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V86 - percentil obtido no subteste *Pontilhagem* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V87 - tempo obtido no subteste *Contas* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V88 - percentil obtido no subteste *Contas* do teste *Bateria Mecânica Léon Walther*

V89 - percentil obtido no *Teste Atenção Concentrada*

V90 - pontuação absoluta obtida no Subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale*

V91 - pontuação relativa obtida no Subteste *Digit Symbol* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale*

## SUMMARY

---

This is a cross-sectional study with a randomized choice of individuals aiming at studying the occurrence of central and peripheral neurologic disorders among lead workers whose lead level in the blood (PbB) and delta-aminolevulinic acid in the urine (ALAU) are below the Brazilian threshold limits (60  $\mu\text{g}/\text{dl}$  and 15  $\text{mg}/\text{l}$ , respectively).

Thus, twenty workers, whose PbB and ALAU values were below the threshold limits at present and in the past two years, were selected at random at a battery plant in the State of São Paulo, Brazil. The workers were submitted to a peripheral nerve conduction study and a variation of the WHO Neurobehavioral Core Test Battery. The results were compared with those obtained for workers of a control group.

The lead workers showed decrease of velocity conduction of the radial nerves, as well as memory, mood and motor coordination disorders. Comparing the lead workers with the control group, in relation the above mentioned results, a significant difference was observed ( $p\text{-value} < 0.01$ ).

On the grounds of the fitting of a linear regression model, one might suggest that the PbB threshold limit be reduced from 60 to 32  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

---

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**ABBRIITI, G.; PERTICONI, G.F.; COLANGELI, C.; CURRADI, F.; CIANCHETTI, C.; SIRACUSA, A. & MORUCCI, P., 1977.** Piombo e neuropatia - Studio elettromiografico di 118 soggetti con diversa entità di assorbimento e di intossicazione da piombo. *Medicina del Lavoro*, 68(6):412-430.

**ACGIH, 1959.** Industrial Hygiene. Definition, scope, function, and organization. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 20:428.

**ADAMS, R.D. & ASBURY, A.K., 1984.** Doenças do Sistema Nervoso Periférico. in: *Harrison - Medicina Interna* 10ª ed., (PETERSDORF, R.G., ADAMS, R.D., BRAUNWALD, E., ISSELBACHER, K.J., MARTIN, J.B. & WILSON, J.D. redatores), pp. 2393-2441, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

**ADAMS, R.D. & VICTOR, M., 1981.** *Principles of Neurology*. 2<sup>nd</sup> ed., New York: McGraw-Hill Book Company.

**ALESSIO, L. & FOÀ, V., 1983.** Lead. in: *Human Biological Monitoring of Industrial Series* (ALESSIO, L. ed.), pp. 15-54, Bruxelas: Comission of European Community.

**ALVAREZ, D.J., 1987.** *Enfermedades Profesionales en Cuba*. La Habana, Ed. Científico Técnica.

**ARAKI, S. & HONMA, T., 1976.** Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Scandinavian Journal of Work, Environmental, and Health*, 4:225-231.

**ARAKY, S.; HONMA, T.; YANAGIHARA, S. & USHIO, K., 1980.** Recovery of slowed nerve conduction velocity in lead-exposed workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 46:151-157.

**ARAKI, S.; YOKOYAMA, K.; AONO, H. & MURATA, K., 1986 a.** Psychological Performance in relation to central and peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper. *American Journal of Industrial Medicine*, 9:535-542.

**ARAKI, S.; MURATA, K. & AONO, H., 1986 b.** Subclinical cervico-spino-bulbar effects of lead: a study of short-latency somatosensory evoked potentials in workers exposed to lead, zinc, and copper. *American Journal of Industrial Medicine*, 10:163-175.

**ASHBY, J.A.S., 1980.** A neurological and biochemical study of early lead poisoning. *British Journal of Industrial Medicine*, 37:133-140.

**AYRES, J.R.C.M., 1993.** A doença na sociedade como entidade e como processo: subsídios para pensar a epidemiologia. *Saúde e Sociedade*, 2(2):135-162.

- BAKER, E.L.; FELDMAN, R.G.; WHITE, R.F. & HARLEY, J.P.**, 1983. The role of occupational lead exposure in the genesis of psychiatric and behavioral disturbances. *Acta Psychiatrica of Scandinavia*, 67(suppl. 303):38-48.
- BAKER, E.L.; FELDMAN, R.G.; WHITE, R.F.; HARLEY, J.P.; NILES, C.A., DINSE, G.E. & BERKEY, C.S.**, 1984. Occupational lead neurotoxicity: a behavioural and electrophysiological evaluation - study design and year one results. *British Journal of Industrial Medicine*, 41:352-361
- BAKER, E.L.; WHITE, R.F.; POTHIER, L.J.; BERKEY, C.S.; DINSE, G.E.; TRAVERS, P.H.; HARLEY, J.P. & FELDMAN, R.G.**, 1985. Occupational lead neurotoxicity: improvement in behavioural effects after reduction of exposure. *British Journal of Industrial Medicine*, 42:507-516.
- BATERIA Mecânica Léon Walther - Testes de Aptidão à Mecânica*, s.d.. Rio de Janeiro, Centro de Psicologia Aplicada.
- BATUMAN, V., LANDY, E. & MAESAKA, J.K.**, 1983. Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *New England Journal of Medicine*, 309:17-21.
- BEEVERS, D.G., ERSKINE, E. & ROBERTSON, M.**, 1976. Blood-lead and hypertension. *The Lancet*, 2:1-3.
- BEHSE, F. & BUCHTHAL, F.**, 1978. Sensory action potentials and biopsy of the sural nerve in neuropathy. *Brain*, 101:473-493.
- BERLIN, A. & SCHALLER, K.H.**, 1974. European standardized method of urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase activity in blood. *Zeitschrift fuer Klinische Chemie und Klinische Biochemie*, 12:389-390.
- BERLIN, A., YODAIKEN, W.J. & LOGAN, D.C.**, 1982. International seminar on the assessment of toxic agents at the workplace: roles of ambient and biological monitoring, Luxemburg, 8-12 December 1980. *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth*, 50:197:207.
- BERLINGUER, G.**, 1988. *A Doença*. São Paulo, Hucitec.
- BERLINGUER, G.**, 1993. A relação entre saúde e trabalho do ponto de vista bioético. *Saúde e Sociedade*, 2(2):101-134.
- BERNARD, A. & LAUWERYS, R.** General Principles for Biological Monitoring of Exposure to Chemicals. In: *Biological Monitoring of Exposure to Chemicals Organics Compounds* (M. H. Ho & H. K. Dillon, eds), pp. 1-16, New York, John Willey & Sons, 1987.
- BHATTACHARYYA, G.K. & JOHNSON, R.A.**, 1977. *Statistical Concepts and Methods*. New York, John Wiley & Sons.
- BLYTH, C.R.**, 1972. On Simpson's paradox and the surething principle. *Journal of the American Statistical Association*, 67:364-366.

- BOIVIN, J-F. & WACHOLDER, S.**, 1985. Conditions for confounding of the risk ratio and of the odds ratio. *American Journal of Epidemiology*, 121(1):152-158.
- BORDO, B.; MASSETTO, N.; MUSICCO, M.; FILIPPINI, G. & BOERI, R.**, 1982. Electrophysiologic changes in workers with "low" blood lead levels. *American Journal of Industrial Medicine*, 3:23-32.
- BOX, G.E.P.; HUNTER, W.G. & HUNTER, J.S.**, 1978. *Statistics for Experimenters*. New York, John Wiley & Sons.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE**, 1987. *Estatísticas de Mortalidade, Brasil*. Brasília, Centro de Documentação.
- BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO**, 1988. Norma Regulamentadora Nº 7. In: *Saúde do Trabalhador*, (Pimenta, A.L. & Capistrano Fº, orgs.), pp. 144-152, São Paulo, Hucitec.
- BRESLOW, N.E. & DAY, N.E.**, 1980. *Statistical Methods in Cancer Research*, Lyon, IARC.
- BUCHTHAL, F. & BEHSE, F.**, 1979. Electrophysiology and nerve biopsy in men exposed to lead. *British Journal of Industrial Medicine*, 36:135-142.
- BUSCHINELLI, J.T.P.**, 1987. Utilização de indicadores biológicos em controle médico de trabalhadores expostos a riscos ocupacionais. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 58(15):33-39.
- BUSCHINELLI, J.T.P. & KATO, M.**, 1989. Monitoramento Biológico de Exposição a Agentes Químicos. São Paulo, Fundacentro.
- BYERS, R.K.**, 1959. Lead poisoning. Review of the literature and report on 45 cases. *Pediatrics*, 23:85-95.
- CAMBRAIA, S.V.**, 1967. *Teste Atenção Concentrada - Suzi Vijande Cambraia*. s.l., Vektor Editora Psico-pedagógica.
- CAMPARA, P.; D'ANDREA, F.; MICCIOLO, R.; SAVONITTO, C.; TANSELLA, M. & TANSELLA, Z.**, 1984. Psychological performance of workers with blood-lead concentration below the current threshold limit value. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 53:233-246.
- CASTILHO, E.F.**, 1880. Intoxicação Saturnina Chronica. Tese de Doutorado, Salvador: Faculdade de Medicina da Bahia.
- CATTON, M.J.**, 1970. Subclinical neuropathy in lead workers. *British Medical Journal*, 2:80-82.
- CHEN, Z.; CHAN, Q.; PAR, C. & QU, J.**, 1985. Peripheral nerve conduction velocity in workers occupationally exposed to lead. *Scandinavian Journal of Work, Environment, and Health*, 11(suppl. 4):26-28.



**COLOMBI, A., BURATTI, M., ZOCCHETTI, C., IMBRIANI, M. & GHITTORI, S., 1989.** Limiti biologici di esposizione: evoluzione dei criteri interpretativi e metodologici. *La Medicina del Lavoro*, 80(1):25-42.

**CORDEIRO, R., 1988.** O Saturnismo em Bauru. in: *Saúde do Trabalhador* (PIMENTA, A.L. & COSTA Fº, eds), pp. 47-83, São Paulo, Hucitec.

**CORDEIRO, R., 1991.** *Pressão Arterial Diastólica entre Motoristas e Cobradores de Campinas, Usuários de um Serviço de Saúde Ocupacional.* Dissertação de Mestrado, Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

**CORDEIRO, R.; FISCHER, F.M.; LIMA Fº, E.C. & MOREIRA Fº, D.C., 1993.** Ocupação e hipertensão. *Revista de Saúde Pública*, 27(5):380-387.

**CORDEIRO, R. & LIMA FILHO, E.C., 1995.** A inadequação dos valores dos limites de tolerância biológica para a prevenção da intoxicação profissional pelo chumbo no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 11(2) no prelo.

**CORRÊA Fº. H.R., 1993.** Outra Contribuição da Epidemiologia. In: *Isto É Trabalho de Gente?* (Buschinelli, J.T.P.; Rocha, L.E. & Rigotto, R.M., orgs.), pp. 187-214, Petrópolis, Vozes.

**CORSI, G.; BARTOLUCCI, G.B.; FARDIN, P.; NEGRIN, P. & MANZONI, S., 1984.** Biochemical and electrophysiological study of subjects with a history of past lead exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 6:281-290.

**COSENZA, G.W., 1989.** *Efectos Neurotóxicos del Plomo - Indicadores Subclínicos.* Maestria en Salud Ocupacional, Ciudad de La Habana: Ministério de Salud Pública.

**DELLA ROSA, H.V. & COLACIOPPO, S., 1994.** A Contribuição da Higiene e da Toxicologia Ocupacional. In: *Isto É Trabalho de Gente? Vida, Doença e Trabalho no Brasil*, (BUSCHINELLI, J.T.P., ROCHA, L.E., & RIGOTTO, R.M., orgs.), pp. 232-270, Petrópolis, Vozes.

**DELLA ROSA, H.V. & SIQUEIRA, M.E.P.B., 1989.** Indicadores Biológicos de Exposição e a Medicina do Trabalho. In: *Tópicos de Saúde do Trabalhador* (FISCHER, F.M., GOMES, J.R. & COLACIOPPO, S., orgs.), pp. 133-156, São Paulo, Hucitec.

**DELLA ROSA, H.V., SIQUEIRA, M.E.P.B. & FERNÍCOLA, N.A.G.G., 1991.** Monitorização Biológica da Exposição Humana a Agentes Químicos. São Paulo, Fundacentro; Cidade do México, ECO/OPS.

**DICK, P.J.; GIANNINI, C. & LAIS, A., 1993.** Pathologic alterations of nerves. In: *Peripheral Neuropath* (P.J.Dick & P.K.Thomas, eds.), 3<sup>rd</sup> ed., pp.514-595, Philadelphia, W.B.Saunders.

- DINGWALL-FORDYCE, I. & LANE, R.E.**, 1963. A follow-up study of lead workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 20(4):313-315.
- DRAPER, N.R. & SMITH, H.**, 1981. Applied Regression Analysis, 2<sup>nd</sup> ed.. New York, John Wiley & Sons.
- EISLER, R. & BARTOUSEK, V.**, 1960. Neurological and psychiatric disorders in lead poisoning. *Procovni Lekarstvi*, 12:363-367.
- ELWOOD, J.M.**, 1988. *Causal Relationship in Medicine - A Practical System for Critical Appraisal*. Oxford, Oxford University Press.
- ERICSON, J.E.; SHIRAHATA, H. & PATTERSON, C.C.**, 1979. Skeletal concentrations of lead in ancient Peruvians. *New England Journal of Medicine*, 300:946-951.
- EVANS, J.G. & ROSE, G.**, 1971. Hypertension. *British Medical Bulletin*, 27:30-37.
- FENGSHENG, H.; SOULIN, Z.; GANG, L.; SHUCONG, Z.; JINXIANG, H. & YIQIN, W.**, 1988. An electroneurographic assessment of subclinical lead neurotoxicity. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 61:141-146.
- FLETCHER, R.H., FLETCHER, S.W. & WAGNER, E.H.**, 1989. *Epidemiologia Clinica - Bases Científicas da Conduta Médica*. Porto Alegre, Artes Médicas.
- FOSTER, D.W.**, 1983. Diabete Melito. In: Harrison - Medicina Interna (Petersdorf, R.G.; Adams, R.D.; Braunwald, E.; Isselbacher, K.J.; Martin, J.B. & Wilson, J.D., eds.), pp.750-770, 10<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- FULLERTON, P.M.**, 1966. Chronic peripheral neuropaty produced by lead poisoning in guinea-pigs. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 25:214-236.
- FULLERTON, P.M. & HARRISON, M.C.G.**, 1969. Subclinical lead neuropath in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 27:718-723.
- GALTON, F.**, 1889. *Natural Inheritance*. London, Macmillan.
- GOLDSTEIN, N.P.; McCALL, J.T. & DICK, J.P.**, 1975. Metal Neuropathy. In: *Peripheral Neuropathy* (P.J.Dick; P.K.Thomas & E.H.Lambert, eds.), 2<sup>nd</sup> ed., pp.1227-1262, Philadelphia, W.B.Saunders.
- GOYER, R.A. & MAHAFFEY, K.R.**, 1972. Susceptibility to lead toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 2:73-80.
- GRAEF, J.W.**, 1979. Clinical aspects of lead poisoning. In: *Handbook of Clinical Neurology. Intoxication of the Nervous System* (P.J.Vinken & G.W.Bruyn, eds.), pp. 1-34, Amsterdam, North-Holland.

- GRANDJAN, P.; NIELSEN, O.V. & SHAPIRO, I.M.**, 1979. Lead retention in ancient Nubian and contemporary populations. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 2:781-791.
- GRAYSON, D.A.**, 1987. Confounding confounding. *American Journal of Epidemiology*, 126(3):546-553.
- GREENLAND, S. & NEUTRA, R.**, 1980. Control of confounding in the assessment of medical technology. *International Journal of Epidemiology*, 9:361-367.
- HANNINEN, H.**, 1978. Psychological performance of subjects with low exposure to lead. *Journal of Occupational Medicine*, 20:683-689.
- HERTZ-PICCIOTTO, I. & CROFT, J.**, 1993. Review of the relation between blood lead and blood pressure. *Epidemiologic Reviews*, 15(2)352-373.
- HILL, A.B.**, 1965. The environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.*, 58:295-300.
- HOFFMANN, L.**, 1990. *Cálculo*, 2ª ed.. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos.
- INANPS**, 1986. *Memo-Circular da Secretaria Regional de Medicina Social - São Paulo*, 18/09/86, São Paulo, Secretaria Regional de Medicina Social do INANPS - São Paulo, mimeo.
- INSS**, 1993. *Revisão da Norma Técnica sobre Saturnismo*, Brasília, Divisão de Perícias Médicas da Coordenação Geral de Serviços Previdenciários do INSS, mimeo.
- IUMUKUNI, K. & UGATA, M.**, 1972. Simple method for determination of urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid as an index of lead exposure. *Clinical Chemistry*, 18:1531-36.
- KEHOE, R.A.**, 1972. Occupational lead poisoning, II. Chemical signs of absorption of lead. *Journal of Occupational Medicine*, 14:390-399.
- KLEINBAUN, D.G.; KUPPER, L.L. & MORGENSTERN, H.**, 1982. *Epidemiologic Research - Principles and Quantitative Methods*. New York, Van Nostrand Reinhold.
- LAMPERT, P.W. & SHOCHET, S.S.**, 1968. Demyelination and remyelination in lead neuropathy. Electron microscopic studies. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 25:527-545.
- LEITHOLD, L.**, 1986. *O Cálculo com Geometria Analítica*, 2ª ed.. São Paulo, Harbra.

- LIMA F<sup>o</sup>, E.C., 1967. *Limites de Tolerância - Aplicações em Biologia*. Tese de Doutorado, Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- McNAIR, D.M.; LORR, M. & DROPPelman, F., 1971. *EITS Manual for Profile of Mood States*. San Diego, Educational and Industrial Testing Service.
- MAHAFFEY, K.R., 1974. Nutritional factors and susceptibility to lead toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 7:107-112.
- MAHESWARAN, R.; GILL, J.S. & BEEVERS, D.G., 1993. Blood pressure and industrial lead exposure. *American Journal of Epidemiology*, 137(6):645-653.
- MANTERE, P.; HÄNINEN, H.; HERNBERG, S. & LUUKKONEN, R., 1984. A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead. *Scandinavian Journal of Work, Environment, and Health*, 10:43-50.
- McMICHAEL, A.J.; HAYNES, S.J. & TYROLER, H.A., 1975. Observations on the evaluation of occupational mortality data. *Journal of Occupational Medicine*, 17:128-131.
- MENDES, R., 1980. *Medicina do Trabalho - Doenças Profissionais*, São Paulo, Sarvier.
- MIETTINEN, O.S., 1974. Confounding and effect-modification. *American Journal of Epidemiology*, 100(5):350-353.
- MIETTINEN, O.S., 1985. *Theoretical epidemiology - Principles of occurrence research in medicine*, New York, John Wiley & Sons.
- MIETTINEN, O.S. & COOK, F., 1981. Confounding: essence and detection. *American Journal of Epidemiology*, 114(4):593-603.
- MOROZUMI, M., 1969. Chemical concentration of pollutant lead aerosols, terrestrial dust, and sea salts in Greenland and Antarctic snow strata. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 33:1247-1251.
- NATIONAL ACADEMIC OF SCIENCES, 1972. *Airbone Lead in Perspective*, Washington, Committee on Biologic Effects of Atmospheric Pollutants.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, 1975. *Report of the Committee for the Working Conference on Principles of Protocols for Evaluating Chemicals in the Environment*. Washington, D.C., 1975.
- NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 1992. Request for assistance in preventing lead poisoning in construction workers. *Journal of the American Medical Association*, 267:2012-2015.
- NIELSEN, C.J., 1982. Absence of peripheral neuropathy in long term lead exposed subjects. *Acta Neurol. Scand.*, 65:241-247.

**NIOSH**, 1972. *Criteria for a Recommended Standard - Occupational Exposure to Inorganic Lead*. Washington, Office of the Research and Standards Development.

**NORDBERG, G.K.**, 1976. In: *Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals* (G. K. Nordberg, ed.), pp. 7-96, Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Company.

**PARKINSON, D.K.; RYAN, C.; BROMET, E.J. & CONNELL, M.M.**, 1986. A psychiatric epidemiology study of occupational lead exposure. *American Journal of Epidemiology*, 123(2):261-269.

**PATRIARCA, M. & MORISI, G.**, 1990. Determinazione di piombo e di cadmio nel sangue mediante ETA-AAS Zeeman. In: *Applicazioni dell'ETA-AAS Zeeman nel Laboratorio Chimico e Tossicologico* (C. Minoia & S. Caroli, eds.), pp. 401-429, Padova, Ed. Hibreriacortina.

**PAULEV, P.E.**, 1983. Motor nerve conduction velocity in asymptomatic lead workers. *Int. Arch. Occup. Environm. Health*, 43:37-43.

**PINTO, A.V.**, 1985. *Ciência e Existência*. São Paulo, Paz e Terra.

**PIRKLE, J.L.; SCHWARTZ, J.; LANDIS, R. & HARLAND, W.R.**, 1985. The relation between blood lead and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *American Journal of Epidemiology*, 121(2):246-258.

**REPKO, J.D. & CORUM, C.H.**, 1984. Avaliação e retrospectiva crítica das seqüelas neurológicas e comportamentais em razão da absorção de chumbo inorgânico. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 45(12):7-41.

**RIGOTTO, R.M.**, 1989. Rotina básica para a condução de casos de intoxicação crônica por chumbo metálico e seus compostos inorgânicos. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 66(17):44-49.

**RIGOTTO, R.M.**, 1994. Aprendendo a Desvelar a Doença Profissional: Inotxicação por Chumbo Inorgânico. In: *Into É Trabalho de Gente? Vida, Doença e Trabalho no Brasil* (J.T.P. Buschinelli, L.E.Rocha & R.M.Rigotto, orgs), Petrópolis, Vozes.

**ROCHA, L.A. & HORTA, G.O.**, 1987. Avaliação da intoxicação profissional pelo chumbo em indústrias de acumuladores elétricos da Grande Belo Horizonte. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 80(15):6-12.

**ROSE, G.A.**, 1985. Hypertension in the Community. In: *Handbook of Hypertension* (Bulpitt, C.J., ed.), pp.34-49, Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V..

**ROSÉN, L; WILDT, K; GULLBERG, B. & BERLIN, M.**, 1984. Neurophysiological effects of lead exposure. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 9:431-441.

- ROSS, R.; 1911. *The Prevention of Malaria*. 2<sup>nd</sup> ed., London, John Murray.
- ROTHMAN, K.J., 1975. A pictorial representation of confounding in epidemiologic studies. *Journal of Chronic Diseases*, 28:101-108.
- ROTHMAN, K.J., 1986. *Modern Epidemiology*. Boston, Little, Brown and Company.
- RYAN, C.M., 1987. Low level lead exposure and neuropsychological functioning in blue collar males. *Int. J. Neuroscience*, 36:29-39.
- SCHLAEPFER, W.W., 1969. Experimental lead neuropathy: a disease of supporting cells in the peripheral nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 28:401-418.
- SCHLESSELMAN, J.J., 1982. *Case-control Studies*. New York, Oxford University Press.
- SCHWARTZ, J., 1991. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. *Environ. Health Perspect.*, 91:71-75.
- SEPPÄLÄINEN, A.M. & HERNBERG, S., 1972. Sensitive technique for detecting subclinical lead neuropathy. *British Journal of Industrial Medicine*, 29:443-449.
- SEPPÄLÄINEN, A.M. & HERNBERG, S., 1980. Subclinical lead neuropathy. *American Journal of Industrial Medicine*, 1:413-420.
- SEPPÄLÄINEN, A.M.; HERNBERG, S. & KOCK, B., 1979. Relations between blood lead levels and nerve conduction velocities. *Neurotoxicology*, 1:313-332.
- SEPPÄLÄINEN, A.M.; TOLA, S.; HERNBERG, S. & KOCK, B., 1975. Subclinical neuropathy at "safe" levels of lead exposure. *Archives of Environmental Health*, 30:180-183.
- SESSA, T., 1965. Velocità di conduzione nervosa nei saturnini. *Folia Medica*, 48:658-668.
- SHAPIRO, I.M.; MITCHEL, G.; DAVIDSON, I., 1975. The lead content of teeth: evidence establishing new minimal levels of exposure in a living pre-industrialized human population. *Archives of Environmental Health*, 30:483-489.
- SHARP, D.S., BECKER, C.E. & SMITH, A.H., 1987. Chronic low-level lead exposure: its role in the pathogenesis of hypertension. *Medical Toxicology*, 2:210-232.
- SILBERGELD, E.K., 1974. Evidence for a functional effect of lead on neuromuscular function. *Nature*, 247:49-50.
- SIMPSON, E.H., 1951. The interpretation on interaction in contingency tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B*, 13(2):238-241.

**SIQUEIRA, M.E.P.B.**, 1992. Fundamentos da Monitorização Biológica. In: Monitorização Biológica de Trabalhadores Expostos a Substâncias Químicas: Guia Prático, (COUTO, H.A., ed.), pp. 51-77, Belo Horizonte, Ergo.

**SIX, K.M. & GOYER, R.A.**, 1970. Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium. *Journal of Laboratory Clinical Medicine*, 76(6):933-942.

**SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G.**, 1980. *Statistical Methods*, Ames, Iowa State University Press, 7<sup>th</sup> ed., 1980.

**SPÍNOLA, A.G.; FERNÍCOLA, N.A.G.G. & MENDES, R.**, 1980. Intoxicação Profissional por Chumbo. In: *Medicina do Trabalho - Doenças Profissionais*, (MENDES, R. ed.), pp. 437-460. São Paulo, Sarvier.

**SPIVEY, G.H.**, 1984. Subclinical effects of chronic increased lead absorption: a prospective study. III. Neurologic findings at follow-up examination. *J. Occup. Med.*, 22:607-612.

**STOLLERY, B.T.**, 1989. Cognitive function in lead workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 46:698-707.

**SUSSER, M.**, 1973. *Causal Thinking in the Health Sciences - Concepts and Strategies of Epidemiology*. New York, Oxford University Press.

**THE JOINT NATIONAL COMMITTEE**, 1993. *The Fifth Report of The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Washington, D.C., National Institute of Health-NIH Publication n° 93.

**TRIEBIG, G.**, 1984. Investigation on neurotoxicity of chemical substances at workplaces. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 53:189-204.

**VIGDORTCHIK, N.A.**, 1935. Lead intoxication in the etiology of hypertonia. *Journal of Industrial Hygiene*, 17:1-6.

**VITALE, L.F.**, 1975. Blood lead - An inadequate measure of occupational exposure. *Journal of Occupational Medicine*, 17:155-159.

**WALDRON, H.A. & STOFEN, D.**, 1974. *Sub-clinical Lead Poisoning*, New York, Academic Press.

**WEISBERG, S.**, 1985. *Applied Linear Regression*, 2<sup>nd</sup> ed., New York, John Wiley & Sons.

**WEISS, S.T.; MUÑOZ, A.; STEIN, A.; SPARROW, D. & SPEIZER, F.E.**, 1986. The relationship of blood lead to blood pressure in a longitudinal study of working men. *American Journal of Epidemiology*, 123(5):800-808.

**WETHERILL, G.B.**, 1986. *Regression Analysis with Applications*. London, Chapman and Hall.

**WINDEBANK, A.J.**, 1986. Specific Inhibition of myelination by lead in vitro: comparison with arsenic, thallium, and mercury. *Experimental Neurology*, 94(1):203-210.

**WINDEBANK, A.J.**, 1993. Metal Neuropathy. In: *Peripheral Neuropathy* (P.J.Dyck & P.K.Thomas, eds.), 3<sup>rd</sup> ed., pp. 1549-1570, Philadelphia, W.B. Saunders.

**WOOLEY, D.E.**, 1984. A perspective of lead poisoning in antiquity and the present. *Neurotoxicology*, 5(3):353-362.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**, 1975. *Environmental Health Criteria - 3 - Lead*. Geneva, Office of Occupational Health.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**, 1980. *Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals*. Geneva, Technical Report Series 647.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**, 1986. *Operational Guide for the WHO Neurobehavioral Core Test Battery*, Geneva, Office of Occupational Health.

**ZIELHUIS, R.L. & HENDERSON, P.T.**, 1986. Definitions of monitoring activities and their relevance for the practice of occupational health. *International Archives of Environmental Health*, 57:249-257.