

# O CHUMBO REVISITADO COMO FACTOR ETIOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

LEONOR CARVALHO, MARIA AUGUSTA SOARES, J. NOGUEIRA DA COSTA

Serviço de Medicina I. Faculdade de Medicina de Lisboa. Serviços Farmacêuticos. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

O chumbo tem estado recentemente em foco na problemática da etiologia da hipertensão arterial. Nesse sentido os autores dosearam em seis doentes hipertensos, sem compromisso da função renal, internados num serviço de Medicina Interna (Medicina I - HSM), os valores da concentração de chumbo no sangue (plumbémia), a excreção urinária de ácido  $\delta$ -aminolevulinico e a excreção urinária de chumbo nas 24 horas, após a administração intramuscular de EDTA cálcico, utilizado como quelante do chumbo. A plumbémia encontrava-se normal em todos os doentes estudados, com excepção de uma elevação muito discreta num deles. O ácido  $\delta$ -aminolevulinico era normal em todas as determinações efectuadas. No doseamento da plumbúria de 24 horas, após a injeção de quelante, os resultados foram mais variados; em dois doentes estava francamente aumentada, em outros dois ligeiramente elevada e nos dois restantes era normal. A avaliação dos depósitos de chumbo através da administração de quelante é considerado o método mais adequado para a prospecção de excesso de chumbo no organismo. Apesar dos resultados pouco conclusivos, parece indicado continuar a exploração desta hipótese por metodologias afins.

## SUMMARY

### Lead and Arterial Hypertension

Lead has been recently involved as a possible factor in ethiology of hypertension. Blood levels of lead are more related to actual contamination, but whole lead in the body may be evaluated through lead in the urine after administration of EDTA. Six hypertensive patients without renal failure were studied. Lead blood levels, delta aminolevulinic acid in urine, and lead in 24 hours urine after EDTA (1 g — two doses 8 hours apart) were analysed. The results were within normal limits concerning delta aminolevulinic acid and blood levels (except in one case). Urine lead after EDTA was normal in two patients ( $<80 \mu\text{g/l}$ ), elevated in two ( $500 \mu\text{g/l}$  and  $371 \mu\text{g/l}$ ) and borderline in other two ( $84,5 \mu\text{g/l}$  and  $120 \mu\text{g/l}$ ). Even with no conclusive results, further research seems worthwhile.

À Hipertensão Arterial, entidade clínica indubitavelmente importante, não correspondem ainda meios terapêuticos totalmente eficientes, nem medidas preventivas de valor completamente comprovado. Nalguns casos de etiologia conhecida, o tratamento radical pode levar à cura, mas nem sempre. É desejável reduzir o âmbito da chamada hipertensão essencial, mas a complexidade e interdependência dos mecanismos reguladores dificulta sempre uma intervenção linear na etiologia ou na patogenia.

Está bem assente e aceite que se trata de uma situação multifactorial. Contudo vale ainda a pena seguir novas pistas etiopatogénicas dadas as considerações feitas de início.

Não entrando na problemática do sal, outros cationes têm sido envolvidos como responsabilizáveis por exemplo o cádmio, o cobre e o zinco. Recentemente o chumbo tem estado em foco, não esquecendo contudo que os velhos quadros clínicos de saturnismo já incluíam hipertensão e encefalopatia entre outras manifestações. O papel do chumbo tem sido analisado ou considerado fundamentalmente em três situações: nefropatia, gota e hipertensão muitas vezes interdependentes.

Beevers e col. publicaram em 1976 o trabalho intitulado *Blood-lead and hypertension*. Partindo do princípio de que a hipertensão é frequente nas zonas de *água mole*, tal poderia facilitar a dissolução do chumbo das canalizações

ainda em uso na região estudada (Escócia Ocidental). Em 135 hipertensos e 135 normotensos são feitos doseamentos de chumbo no sangue e na água que bebem. Encontraram correlação positiva entre o chumbo do sangue e o da água, e excesso de casos com plumbémia elevada nos hipertensos (homens). Os autores concluem associando a hipertensão ao aumento da concentração sanguínea de chumbo, na área estudada.

A propósito de um caso clínico de intoxicação aguda pelo chumbo com hipertensão Bertel e col.<sup>2</sup>, pensam que exista bloqueio das funções mediadas pelos beta receptores, com libertação de actividade dos alfa receptores e subida tensional.

Batuman e col.<sup>3</sup>, verificaram conteúdo aumentado de chumbo no organismo de hipertensos supostamente *essenciais* mas com compromisso da função renal. Tal não sucedia (aumento de chumbo) nos grupos de hipertensos sem alterações renais nem nos grupos de nefropatias de causa conhecida com grau comparável do compromisso da mesma função. Utilizaram os autores, não doseamentos da plumbémia, mas sim doseamento do chumbo na urina depois da mobilização dos depósitos por um quelante.

A nefropatia da gota também é um modelo com interesse, e é provável que o chumbo tenha aí um papel patogénico (Batuman et al.).<sup>4</sup> Aliás é até provável (TS'Ai-Fan)<sup>8</sup>

que a gota não seja factor directo determinante de insuficiência renal crónica, mesmo que esta, quando coexiste seja atribuível a hipertensão, arteriosclerose, doença renal pré-existente, ou ainda a intoxicação saturnina. Craswell e col.<sup>6</sup> são muito taxativos no título do seu recente trabalho *Chronic renal failure with gout: a marker of chronic lead poisoning*.

O chumbo penetra no organismo pelo tubo digestivo e pelo aparelho respiratório. Existe no ar, solo e água, o que depende de várias actividades humanas (Goodmann e Gilman).<sup>7</sup> São classicamente conhecidas as intoxicações industriais (tipógrafos), as intoxicações crónicas infantis (brinquedos, pinturas, casas, etc.), a ingestão de bebidas alcoólicas (lícitas ou ilícitas) com conteúdo elevado do mesmo metal.

Modernamente, a poluição do ar pela gasolina com chumbo (anti-detonante) pode ser um factor importante. As autoridades sanitárias em vários países, têm-se interessado pelo renascer deste problema sob outras formas clínicas e é um assunto de Medicina Industrial com plena actualidade. A utilização e consumo do chumbo têm aumentado mesmo em Portugal.<sup>8</sup> Estes autores realizaram um importante estudo, visando as indústrias em maior risco. O chumbo foi doseado no ar de locais de trabalho assim como no sangue de trabalhadores expostos, conjuntamente com o doseamento de ácido delta aminolevulínico na urina e abrangeu 1671 indivíduos. Puderam identificar uma proporção importante de casos com plumbémia acima dos níveis considerados internacionalmente aceitáveis, assim como os locais de maior poluição em relação com actividades industriais mais expostos ao chumbo.

Valerá a pena investigar, também entre nós, um elo possível entre o chumbo e a hipertensão. Esta é altamente prevalente como se sabe, para o que já há algumas explicações plausíveis (factores alimentares e talvez genéticos). Há lógica em suspeitar também do chumbo como factor adicional nalguns sectores populacionais, por várias razões, também presentes no nosso País:

- a) Poluição geral do ar (gasolina).
- b) Poluição específica nalguns sectores industriais.
- c) Poluição através de águas moles?
- d) Chumbo nas bebidas alcoólicas??

Neste sentido empreendemos a avaliação do chumbo no organismo de alguns hipertensos, de que apresentamos esta nota prévia. A plumbémia é um mau índice, a não ser nas exposições agudas e recentes. A mobilização do chumbo do organismo, através do seu doseamento na urina, consequente à administração de quelante (EDTA) é mais lógica para a avaliação de saturnismo crónico, e por isso utilizámos um dos métodos menos complexos mencionados na literatura; na mesma urina foi doseado o ácido delta aminolevulínico. Com efeito, o chumbo inibe a sintetização de heme o que explica como efeito acessório o aumento do ALA urinário.

Não lançámos mão de outra metodologia, de natureza radiológica. A determinação da deposição de chumbo nas diáfises ósseas (em crescimento) só tem interesse nas crianças e desaparecem espontaneamente dentro de 4 anos.<sup>9</sup> A fluorescência aos raios X mencionada na literatura<sup>6</sup> parece ser um método com escassa sensibilidade.

## MATERIAL E MÉTODOS

Em doentes internados no Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria com hipertensão arterial conhecida e dada como essencial, avaliámos a concentração de chumbo no

sangue (plumbémia), a excreção urinária de ácido  $\delta$ -aminolevulínico e a excreção urinária de chumbo nas 24 horas após a injeção intramuscular de EDTA cálcico, utilizado como quelante do chumbo; administrámos 2 injeções, a 1.<sup>a</sup> imediatamente antes do início da recolha de urina de 24 horas, e a segunda 8 horas após o início da colheita da mesma.

A colheita de sangue foi feita por punção venosa, com seringas de plástico e aquele imediatamente introduzido em tubos de vidro com 2 gotas de heparina. As amostras foram guardadas em frigorífico até serem analisadas.

A determinação do ácido  $\delta$ -aminolevulínico foi efectuada em amostra de urina correspondente a micção completa, obtida na mesma altura da colheita de sangue; foi também guardada em frasco de vidro no frigorífico a 4 °C até ser analisada.

A recolha de urina de 24 horas para determinação da excreção urinária de chumbo, após e durante injeção de quelante (EDTA cálcico), foi feita no mesmo dia da obtenção dos produtos anteriores, com início às 10 horas e que terminava às 10 horas do dia seguinte. A urina assim obtida era guardada em frasco de vidro.

Após este período de 24 horas os produtos (sangue, urina para determinação do ácido  $\delta$ -aminolevulínico e urina de 24 horas) eram entregues no Laboratório de Higiene Industrial do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge onde foram efectuadas as determinações laboratoriais.

Estudámos seis doentes internados numa enfermaria de Medicina Interna, como já atrás foi dito e que foram sujeitos a um protocolo de que constava a identificação (nome e morada), sexo masculino, idade (compreendida entre os 20 e os 60 anos) e profissão.

Os doentes não deveriam ter funções vitais em risco, nem antecedentes de asma ou atopias. A sua função renal era normal com registo dos valores de ureia e da creatinina plasmáticas à entrada na enfermaria e 48 horas após a injeção do EDTA cálcico.

Foi também pesquisado o período conhecido do início da hipertensão arterial, e feita a determinação do RRCN, segundo a tabela utilizada pelo Núcleo de Estudos de HTA.<sup>10</sup> Foi registado o período de estabilização tensional desde a data do internamento, os valores da P.A. à entrada e no dia da recolha dos produtos, na posição de deitado (D<sub>2</sub>) e em pé (P<sub>1</sub>) determinados no braço direito do doente e a medicação anti-hipertensiva efectuada na altura.

## RESULTADOS

O número de doentes por nós estudado não permite o tratamento estatístico dos resultados obtidos, pelo que passaremos a descrevê-los sumariamente em relação aos dados gerais, e de forma mais pormenorizada no que respeita aos valores laboratoriais directamente relacionados com o chumbo.

Não foi utilizado grupo de controlo por se tratar de um método trabalhoso e que implicava intervenção farmacológica (administração de EDTA), o que em doentes internados numa enfermaria de Medicina Interna, com patologias variadas e graves, poderia ser um factor de risco.

Os doentes eram todos do sexo masculino, como constava do protocolo atrás descrito e as suas idades variavam entre os 38 e 55 anos. As profissões eram as mais diversas: electricista, carpinteiro, pedreiro, controlador de pessoal numa fábrica de automóveis, cortador de carnes e empregado de comércio e não sugeriam, à priori, exposição excessiva ao chumbo.

QUADRO 1 Valores tensionais

	À entrada	No dia das det. laboratoriais
DOENTE I	220/165 mmHg - D3 230/170 mmHg - P1	140/95 mmHg - D3 135/90 mmHg - P1
DOENTE II	150/100 mmHg - D3 150/105 mmHg - P1	145/85 mmHg - D3 150/90 mmHg - P1
DOENTE III	210/120 mmHg - D3 200/110 mmHg - P1	150/110 mmHg - D3 140/100 mmHg - P1
DOENTE IV	180/130 mmHg - D3 180/130 mmHg - P1	126/96 mmHg - D3 120/90 mmHg - P1
DOENTE V	180/120 mmHg - D3 190/140 mmHg - P1	120/80 mmHg - D3 100/80 mmHg - P1
DOENTE VI	170/100 mmHg - D3 170/125 mmHg - P1	130/90 mmHg - D3 105/70 mmHg - P1

O início conhecido da hipertensão arterial variava de 7 meses a 16 anos. A função renal, nomeadamente ureia e creatinina plasmáticas, era normal em todos os doentes, quer antes das determinações laboratoriais relativas ao chumbo, quer 48 horas após a injeção do EDTA cálcico.

O RRCN variava em relação à retina entre R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub>; em relação ao rim todos os indivíduos estudados se encontravam no estadio R<sub>1</sub>; no respeitante ao envolvimento cardíaco variava entre C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub> e quanto ao S.N.C. situava-se entre N<sub>1</sub> e N<sub>4</sub>.

Os valores tensionais estão resumidos no Quadro 1.

O período de estabilização tensional variava entre 1 semana e 1 dia.

A medicação anti-hipertensiva diária instituída era a seguinte (Quadro 2):

QUADRO 2 Medicação anti-hipertensiva

DOENTE I	Hidroclorotiazida	50 mg
	Hidralazina	150 mg
	Propranolol	360 mg
	Captopril	75 mg
DOENTE II	Restrição salina	
DOENTE III	Propranolol	240 mg
	Hidralazina	75 mg
	Hidroclorotiazida	50 mg
DOENTE IV	Hidralazina	50 mg
	Atenolol	100 mg
DOENTE V	Metildopa	3 g
	Propranolol	80 mg
	Nifedipina	30 mg
DOENTE VI	Nifedipina	30 mg

Passamos agora a descrever os valores obtidos nos exames laboratoriais directamente relacionados com o chumbo.

QUADRO 3 Parâmetros bioquímicos

	PLUMBÉMIA (N.: ≤ 40 µg/100 ml)	ÁC. - AML (N.: ≤ 60 mg/100 ml)	PLUMBÚRIA (N.: ≤ 80 µg/l)
DOENTE I	46	0,15	500
DOENTE II	34	0,25	371
DOENTE III	17	0,40	84,5
DOENTE IV	13	0,40	120
DOENTE V	21	0,38	25
DOENTE VI	16	0,56	18

A determinação da plumbémia, para valores normais ≤ 40 µg/100 ml, estava dentro destes limites em todos os doentes estudados, com excepção de uma elevação muito discreta, no Doente I (46 µg/100 ml).

O ácido δ-aminolevulínico urinário (com valores normais ≤ 60 mg/100 ml) não se encontrava elevado em nenhuma das determinações efectuadas.

Na plumbúria de 24 horas, após a injeção de EDTA cálcico, os resultados encontrados foram variados. Para valores normais ≤ 80 µg/l, encontramos uma excreção urinária francamente aumentada em 2 doentes, ligeiramente elevada em outros 2 e normal nos 2 restantes (Quadro 3).

## COMENTÁRIOS

A pesquisa de saturnismo oculto em doentes hipertensos, nestes primeiros 6 casos investigados, deu-nos resultados pouco conclusivos.

Dois dos doseamentos da excreção urinária de chumbo nas 24 horas, após injeção de EDTA cálcico, estavam francamente elevados, dois tinham uma elevação menos marcada e nos dois restantes era normal.

Trata-se de metodologia um tanto trabalhosa e que não poderá ser investigada em largos sectores de população; além de que implica intervenção farmacológica (administração de EDTA) que foi devidamente ponderada quanto aos eventuais riscos e acções acessórias, que aliás não pareceram significativos.

Na literatura por nós consultada a maioria dos autores investigaram doentes com insuficiência renal estabelecida, alguns com gota clínica e laboratorialmente evidente, sendo neste último grupo que se encontrou o maior número de intoxicações pelo chumbo. No entanto, Beevers e col.<sup>1</sup> estudaram doentes hipertensos, independentemente da sua função renal.

Em conclusão, os primeiros resultados obtidos não são conclusivos, nem abrem perspectivas muito animadoras ao prosseguimento da investigação da sobrecarga orgânica de chumbo avaliada por esta metodologia. Dado contudo o apelo da hipótese formulada, valerá porventura aumentar a série de hipertensos analisados nesse sentido, quer por estes métodos, eventualmente de forma mais complexa, quer através de outras linhas de acção totalmente diversas.

## AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a boa colaboração e facilidade na realização deste estudo dadas pelo Laboratório de Higiene Industrial — Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, nomeadamente na pessoa da Dr.<sup>a</sup> Amélia Moura.

## BIBLIOGRAFIA

1. BEEVERS, D. J.; ERSKINE, B. C.; ROBERTSON, M.; BEATTIE, A. D.; CAMPBELL, B. C.; GOLDBERG, A.; MOORE, M. R.; HAWTHORNE, V. M.: Blood-Lead and Hypertension. *Lancet.*, 1976; II: 1-3.
2. BERTEL, O.; BUEHLER, F. R.; OTT, J.: Lead-Induced Hypertension: Blunted Beta-Adrenoceptor-Mediated Functions. *Br. Med. J.*, 1978; 1/6112: 551.
3. BATUMAN, V.; LANDY, E.; MAESAKA, J. K.; WEDEEN, R. P.: Contribution of Lead to Hypertension with Renal Impairment. *The N. Engl. J. Med.*, 1983; 309: 17-21
4. BATUMAN, V.; MAESAKA, J. K.; HADDAD, B.; TEPPER, E.; LANDY, E.; WEDEEN, R. P.: The Role of Lead in Gout Nephropathy. *The N. Engl. J. Med.*, 1981; 304: 520-523.
5. TS'AI-FAN, Y. U., BERGER L.: Impaired Renal Function in Gout. Its Association with Hypertensive Vascular Disease and Intrinsic Renal Disease. *The Am. J. Med.*, 1982; 72: 95-100.
6. CRASWELL, P. W.; PRINCE, J.; BOYLE, P. D.; HEAZLEWOOD, V. J.; BADDELEY, H.; LLOYD, M.; THOMAS, B. J.; TOMAS, B. W.: Chronic Renal Failure With Gout: A Marker of Chronic Lead Poisoning. *Kidney Int.*, 1984; 26: 319-323.
7. GOODMAN and GILMAN'S: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition, Mac Millan Publishing Co., Inc New York, 1980: 1616.
8. VILAR, J.; MOURA, M. A.; COSTA, V. M.: Exposição Profissional ao Chumbo Inorgânico. Um Inquérito de Campo de Higiene do Trabalho. *Rev. Port. S. Pública.*
9. SACHS, H. K.: The Evolution of the Radiologic Lead Line. *Radiology*, 1981; 139: 81-85.
10. COSTA, J. N.: Introdução à Clínica da Hipertensão Arterial. *Med. Univ.*, 1974; 14; 47.

Pedido de separatas: J. Nogueira da Costa  
Serviço de Medicina I  
Faculdade de Medicina de Lisboa  
Hospital Santa Maria  
1600 Lisboa. Portugal.