

Chumbo e anemia

Lead and anemia

Ana M. Souza¹; Cristiane F. F. Tavares²

RESUMO

O plumbismo é um problema de saúde pública, afetando o desenvolvimento das crianças. O sistema hematológico é um alvo importante da toxicidade do chumbo, comprometendo a síntese do heme e consequentemente causando anemia. Os efeitos sobre o ácido δ -amino levulínico desidratase (ALAD) são mais marcantes provocando o acúmulo de ácido δ -amino levulínico (ALA) e o aumento do ácido gama aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central. A intoxicação do chumbo afeta também a síntese das cadeias globulínicas α e β , o que contribui para o desenvolvimento da anemia. A anemia não é uma manifestação precoce do plumbismo, sendo evidente quando os níveis de chumbo estão elevados por períodos prolongados. A anemia geralmente é anemia hipocrômica normocítica, embora microcitose seja comumente observada, com presença de pontilhado basófilo nos eritrócitos. Recentemente, foi observada maior susceptibilidade ao plumbismo em crianças com deficiência de ferro, sendo sugerido que o ferro é capaz de competir com o chumbo inibindo sua ligação com a proteína transportadora DMT1 (*Divalent Metal Transporter1*). Na coexistência de deficiência de ferro e intoxicação por chumbo, a anemia é mais severa, com acentuado grau de microcitose e hipocromia, sendo recomendado suplementação de ferro para crianças com risco de intoxicação por chumbo.

Palavras-chave: Plumbismo. Heme. Anemia.

Revisão

Chumbo é um dos metais mais comumente usados na indústria e sua toxicidade sendo um problema de saúde pública devido à sua persistência no meio ambiente. O sistema hematológico é um importante alvo da toxicidade do chumbo, o que resulta em decréscimo da síntese do heme e anemia. As crianças são mais susceptíveis ao plumbismo, devido à fácil contaminação pelo hábito de levar as mãos à boca e a maior absorção quando comparadas aos adultos. Em crianças com retardo no crescimento, dor abdominal,

mudanças de comportamento, hiperatividade ou anemia a intoxicação por chumbo deve ser investigada. Em adultos, a intoxicação deve ser considerada no diagnóstico diferencial da dor abdominal, artralgia, hipertensão, dor de cabeça severa, pressão intracraniana aumentada, disfunção do SNC, anemia e disfunção renal.^{1,2}

A patofisiologia da anemia que acompanha a intoxicação por chumbo não está totalmente esclarecida e parece ser resultado de vários efeitos inibitórios do chumbo sobre a produção dos eritrócitos. O chumbo é um cátion divalente que se liga fortemente

1. Docente. Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP.

2. Doutorado do Programa de Pós-Graduação "Biociências Aplicadas a Farmácia" da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP.

Correspondência:
Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, FORP/USP
Avenida do Café, S/N
14040-904 - Ribeirão Preto, SP
e-mail: amsouza@fcrfp.usp.br

Artigo recebido em 17/03/2009
Aprovado em 08/12/2009

aos grupos sulfidril das proteínas. Eritrócitos têm uma alta afinidade para o chumbo e tipicamente contem a maioria do metal encontrado na corrente sanguínea.³

Chumbo induz mudanças na composição de proteínas e lipídeos da membrana eritrocitária, sendo sugerido que danos oxidativos induzidos pelo chumbo contribuem para alterações de membrana e, conseqüentemente, diminuição da sobrevivência dos eritrócitos.⁴ Chumbo interfere com a bomba de cátions, possivelmente por inibir ATPase de membrana, mas não está claro se a hemólise observada é causada por estas mudanças. De qualquer maneira, a anemia da intoxicação não é primariamente causada pela hemólise.⁵

A concentração de eritropoetina, principal fator de crescimento que atua sobre a linhagem eritróide, está diminuída, pois o chumbo age diretamente inibindo sua produção ou indiretamente devido aos efeitos tóxicos sobre as células renais.⁶ Foi constatado ainda que o número de progenitores eritróides (BFU-E) está diminuído na intoxicação por chumbo e que esta redução é dose-dependente.⁷ A diminuição no número de progenitores pode ser justificada pelo aumento da apoptose devido a inibição da síntese do heme.

Especial atenção tem sido dada à síntese do grupo heme, onde o chumbo inibe diversas enzimas: ácido δ -amino levulínico sintetase, ácido δ -amino levulínico desidratase (ALAD), porfirinogênio deaminase, uroporfirinogênio descarboxilase, coproporfirinogênio oxidase e ferroquelatase. Alteração da biossíntese do heme reflete a inibição dos vários passos enzimáticos e se correlaciona com a carga de chumbo.⁸ Os efeitos sobre a ALAD são mais marcantes e provocam acúmulo de ácido δ -amino levulínico (ALA).^{5,9} A inibição da ALAD resulta na formação do ácido aminolevulínico, detectável em plasma e urina, mesmo quando o nível de chumbo sanguíneo é menor que 10 $\mu\text{g/dL}$ e conseqüentemente o aumento do ácido gama aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central (Figura 1).

ALAD tem sido indicada como um índice sensível do efeito da exposição do chumbo sobre o sistema hematológico. ALA acumulado parece estar envolvido no dano oxidativo induzido pelo chumbo causando formação de espécies reativas, o que implica na possibilidade da atividade de ALAD ser um indicador promissor dos danos oxidativos induzidos pelo chumbo em eritrócitos.⁴

A inibição da ferroquelatase, enzima que catalisa a inserção do ferro na protoporfirina IX, resulta no acúmulo de protoporfirina eritrocitária (PE), quando

ligada ao ferro, e zinco protoporfirina (ZPP), quando ligada ao zinco. Embora os níveis destes intermediários sejam usados no diagnóstico das intoxicações agudas, os aumentos só aparecem quando os níveis de chumbo no sangue são maiores que 35 $\mu\text{g/dL}$, não sendo um marcador útil para intoxicações leves. Outra limitação é que doenças como porfirias, cirrose hepática, alcoolismo e deficiência de ferro produzem efeito similar.²

Além de comprometer a síntese do grupo heme, a intoxicação de chumbo afeta também a síntese das cadeias globínicas α e β , o que contribui para o desenvolvimento da anemia.⁵

A enzima pirimidina 5'-nucleotidase (P5N), que catalisa a defosforilação hidrolítica de pirimidina 5'-monofosfatos, é inibida pelo chumbo e sua atividade tem sido considerada um indicador da exposição ao chumbo. A enzima participa da degradação de RNA ribossomal em eritrócitos. Por este mecanismo, os eritrócitos são capazes de difundir pirimidina nucleotídeos e reter purina nucleotídeos como fonte de ATP. Quando a atividade enzimática está inibida, pirimidina nucleotídeos acumula nos eritrócitos, o que provoca diminuição da sobrevivência dos eritrócitos. Este encontro está relacionado às intoxicações de chumbo agudas e severas e é responsável pela presença de pontilhado basófilo observado no plumbismo. Estudos com microscopia eletrônica demonstraram que estes grânulos basofílicos representam agregação anormal de ribossomos.^{2,5,10,11}

A anemia não é uma manifestação precoce do plumbismo, sendo evidente quando os níveis de chumbo estão significativamente elevados por períodos prolongados¹². A anemia que acompanha o envenenamento por chumbo geralmente é uma anemia hipocrômica normocítica, embora microcitose seja comumente observada, com presença de pontilhado basófilo nos eritrócitos.¹³

Recentemente, foi observado que em crianças com deficiência de ferro pré-existente apresentavam uma maior absorção de chumbo, sugerindo uma maior susceptibilidade ao plumbismo.^{14,15,16} Ambas as condições podem causar anemia, afetar crianças com idade inferior a cinco anos, de baixo nível sócio-econômico e moradoras de centros urbanos.¹⁵ Discute-se que o ferro pode ser capaz de competir com o chumbo, inibindo sua ligação com a proteína transportadora DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*), uma vez que, esta pode transportar outros íons como o cobre, zinco e chumbo, quando há deficiência de ferro no organismo.¹⁷

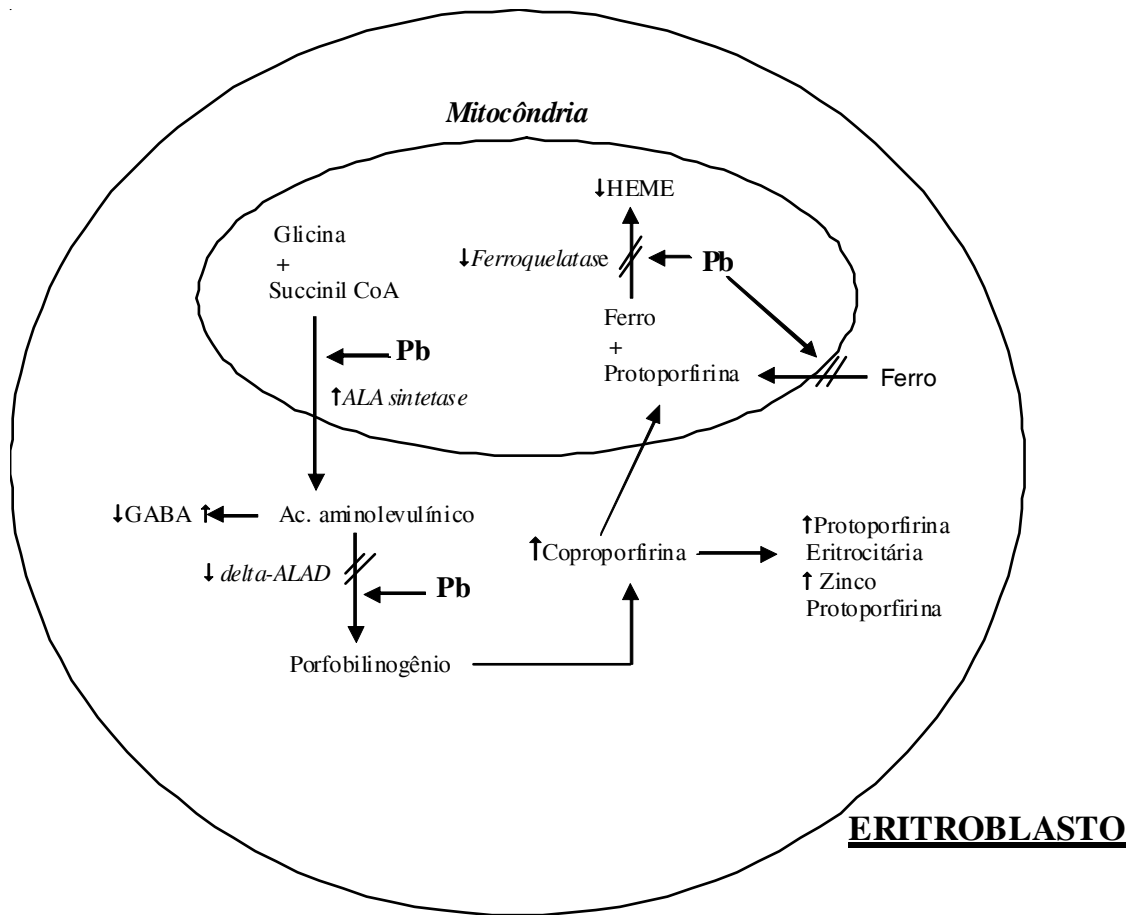


Figura 1: Efeito do chumbo na biossíntese do heme.

Na coexistência de deficiência de ferro e intoxicação por chumbo, a anemia é mais severa, com um grau de microcitose e hipocromia acentuado. A concentração de zinco-protoporfirina, uma medida da inibição da síntese do heme, também se encontra mais elevada na presença de deficiência de ferro e plum-bismo, do que em condição isolada. Durante anemia, chumbo torna-se mais concentrado nos eritrócitos, o que justifica o aumento da toxicidade do chumbo quando anemia por deficiência de ferro e intoxicação por chumbo são concomitantes.¹⁸

Como deficiência de ferro é a desordem nutricional mais comum do mundo, as implicações em saú-

de pública do aumento da toxicidade do chumbo entre pessoas deficientes de ferro são substanciais. Tem sido recomendada a suplementação de ferro para crianças com risco de intoxicação por chumbo, entretanto como o sobrecarga de ferro é muito prejudicial, mais estudos são necessários antes de adotar esta medida terapêutica.¹⁹

No tratamento da intoxicação por chumbo tem sido utilizado o ácido meso 2,3-dimercaptosuccínico, agente quelante administrado oralmente.²⁰ A administração concomitante de um antioxidante, como a taurina, com quelantes tióis tem um importante papel na redução dos efeitos tóxicos do chumbo.²¹

ABSTRACT

The plumbism is a public health problem, affecting the development the children. The hematologic system is a target important from lead poisoning, engaging the heme synthesis causing anemia. The effects above the δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) are very marking causing the accumulation of δ -aminolevulinic acid (ALA) and the increase of γ -acid aminobutyric (GABA) in the nervous system central. The exacerbate lead toxicity demonstrated affect also the synthesis the globulins chains α and β , the one to contributory about to the development from anemia. The anemia isn't a manifestation precocious of the plumbism, being clear when the levels of lead elevated for prolonged periods. The anemia generally is hypochromic normocytic, the microcytosis may be commonly observed, with presence of basophilic stippling in the erythrocytes. Recently, was observed greater susceptibility the plumbism in the children with iron deficiency, being suggested by what the iron is capable of competed with the lead, inhibiting the binding with the transport protein DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*). In the co-existence of iron deficiency and lead poisoning, the anemia is very severe, with accented degree of microcytosis and hypochromia, being recommended iron supplementation to children with risk of lead poisoning.

Keywords: Plumbism. Heme. Anemia.

Referências Bibliográficas

1. Needleman H. Lead Poisoning. *Annu Rev Med.* 2004; 55:209–22.
2. Lyn P. Lead Toxicity. A Review of the Literature. Part I: Exposure, Evaluation, and Treatment. *Altern Med Rev.* 2006; 11: 2-22.
3. Leggett RW. An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environ Health Perspect.* 1993; 101:598–616.
4. Gurer-Orhan H, Sabýr HU, Özgüne H. Correlations between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology.* 2004; 195:147-54.
5. Beutler E. Hemolytic anemia resulting from chemical and physical agents. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT (Eds). *Williams Hematology.* McGraw Hill Medical, 7th ed., 2006. p.718-9.
6. Porcelli B, Terzuoli L, Frosi B, Pagani R, Montomoli L, Romeo R, Sartorelli P. Blood concentrations of lead and erythropoietin. *J Lab Clin Med.* 2002; 139:125.
7. Osterode W, Barnas U, Geissler K. Dose dependent reduction of erythroid progenitor cells and inappropriate erythropoietin response in exposure to lead: new aspects of anaemia induced by lead. *Occup Environ Med.* 1999; 56:106-9.
8. Patrick L. Lead toxicity: a review of the literature. Part I: Exposure, evaluation and treatment. *Altern Med Rev.* 2006; 11:1-19.
9. Onalaja AO, Claudio L. Genetic susceptibility to lead poisoning. *Environ Health Perspect.* 2000; 108(suppl 1): 23-8.
10. Kim Y, Harada K, Ohmori S, Lee B-K, Miura H, Ueda A. Evaluation of lead exposure in workers at a lead-acid battery factory in Korea: with focus on activity of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N). *Occup Environ Med.* 1995; 52:484-8.
11. Kim Y, Lee H, Lee CR, Park DU, Yang JS, Park IJ et al. Evaluation of lead exposure in workers at secondary lead smelters in South Korea: with focus on activity of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase P5N. *Sci Total Environ.* 2002; 286:181-9.
12. Serwint JR, Damokosh AI, Berger OG, Chisolm JJ, Gunter EW, Jones RL et al. No difference in iron status between children with low and moderate lead exposure. *J Pediatr.* 1999; 135:108-10.
13. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit.* 2005; 11: 329-36.
14. Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR. Iron Deficiency Associated with Higher Blood Lead in Children Living in Contaminated Environments. *Environ Health Perspect.* 2001; 109:1079-89.
15. Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ; Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr.* 2003; 142: 9-14.
16. Muwakkat S, Nuwayhid I, Nabulsi M, Al Hajj R, Khoury R, Mikati M, Abboud MR. Iron deficiency in young Lebanese children: association with elevated blood lead levels. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30:382-6.
17. Alabdullah H, Bareford D, Braithwaite R, Chipman K. Blood lead levels in iron-deficient and non iron-deficient adults. *Clin Lab haematol.* 2005; 27:105-9.
18. Kwong WT, Friello P, Semba RD. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *Sci Total Environ.* 2004; 330: 21-37.
19. Ahamed M, Siddiqui MKJ. Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clin Nutr.* 2007; 26: 400-8.
20. Miller AL. Demercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Altern Med Rev.* 1998; 3:199-204.
21. Flora SJ, Pande M, Bhadauria S, Kannan GM. Combined administration of taurine and meso 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of chronic lead intoxication in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2004; 23:157-66.