

Intoxicação Alumínica na DRC

Aluminium Intoxication in CKD

Fellype Carvalho Barreto e Sonia M. Holanda Almeida Araújo

1 – PREVENÇÃO DA INTOXICAÇÃO ALUMÍNICA NA DRC

1.1 Quelantes de fósforo à base de alumínio (Al) não devem ser utilizados em pacientes com doença renal crônica (DRC) com TFG inferiores a 60mL/min/1,73m² (Evidência).

1.2 A concentração de Al na água e no dialisato deve ser monitorada semestralmente, sendo que essa concentração deve estar abaixo de 5µg/L (Evidência).

2 – DIAGNÓSTICO DA INTOXICAÇÃO ALUMÍNICA NA DRC

2.1 O teste com desferoxamina (Desferal®; DFO) deve ser realizado anualmente em todos os pacientes com DRC em HD ou DP (Evidência).

2.2 O teste com DFO poderá ser repetido caso o paciente apresente sinais e sintomas recentes de intoxicação alumínica ou previamente a PTX (Evidência).

2.3 Pacientes com suspeita clínica de doença óssea relacionada ao Al associada ao teste com DFO negativo devem ser submetidos à biópsia óssea (Evidência).

2.3.1 A presença de pelo menos 20% da superfície óssea trabecular recoberta por Al é considerada diagnóstica da intoxicação óssea por esse metal.

2.3.1.1 A coloração histológica para a detecção de Al na superfície óssea deve compreender a coloração por solocromo azurine, seguida pela coloração de Perls.

3 – TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO ALUMÍNICA NA DRC

3.1 O tratamento com DFO deve ser feito na dose de 5mg/kg de peso, por via endovenosa, diluída em 100mL de solução glicosada a 5% ou fisiológica a 0,9%, administrada durante 30 minutos, uma vez por semana, após o término da primeira sessão de HD da semana (Evidência).

3.2 Nos pacientes em CAPD, a DFO deve ser administrada uma vez por semana e, preferencialmente, por via intraperitoneal (IP) na troca noturna (Evidência).

3.3 Naqueles em DPA, a DFO deve ser administrada semanalmente por via IP, na bolsa de maior permanência (Evidência).

3.4 O tratamento com DFO deve ser interrompido ao final de seis meses, e um novo teste deve ser repetido um mês após a interrupção (Evidência).

3.5 Em pacientes cujo teste com DFO apresentar ΔAl superior a 200µg/L, a DFO deve ser administrada 5h antes da diálise, que deve ser realizada com membranas de alta permeabilidade (Evidência).

3.5.1 Doses menores de DFO (2mg/kg) parecem ser igualmente efetivas e podem ser utilizadas alternativamente à dose de 5mg/kg.

3.5.2 Em situações em que não se dispõe de membranas de alta permeabilidade, recomenda-se a realização de uma a duas sessões de diálise a mais por semana.

3.6 A administração de ferro endovenoso deve ser evitada durante o tratamento com DFO para impedir uma maior disponibilidade de ferro, favorecendo o aparecimento de infecções oportunistas (Opinião).

3.7 O tratamento com DFO deve ser suspenso na vigência de sinais de toxicidade pela medicação e/ou de infecção (Evidência).

RACIONAL

O alumínio é um dos metais mais abundantes na natureza e possui uma série de efeitos tóxicos nos seres humanos¹⁻⁴. Por ser de excreção predominantemente renal, essa toxicidade assume maior importância nos pacientes com DRC. Embora seja mais frequente em pacientes com DRC em diálise, a intoxicação por alumínio já foi descrita na DRC pré-dialítica e em pacientes transplantados renais^{5,6}. O alumínio se acumula em vários tecidos, incluindo osso, cérebro, glândulas paratireoideanas e outros órgãos^{1,2}. Portanto, as manifestações clínicas de seu acúmulo são variadas, a depender do órgão afetado,

assim como da magnitude da intoxicação. Os principais sinais e sintomas da intoxicação alumínica são a anemia hipocrômica e microcítica, a neurotoxicidade aguda (agitação, confusão mental, mioclonia e convulsão), a encefalopatia dialítica (distúrbios da marcha e fala, apraxia motora, alucinações auditivas e visuais) e a doença óssea relacionada ao alumínio (osteomalácia e doença óssea adinâmica).

As vias de contaminação por esse metal são a oral, sobretudo pelo uso de quelantes de fósforo à base de alumínio, e a parenteral, através da água utilizada no preparo do dialisato. Outras formas de contaminação descritas incluem o uso de utensílios domésticos de alumínio⁶ e soluções parenterais⁷. Além disso, o uso de medicamentos contendo citrato pode facilitar a absorção intestinal de alumínio⁸.

O advento de quelantes de fósforo que não contêm alumínio possibilitou a eliminação quase completa da via oral como fonte de exposição. Entretanto, o uso desses quelantes por um período máximo de duas semanas, a intervalos não menores que seis meses e em doses menores que 1,5g/dia, ainda é advogado como terapia de resgate da hiperfosfatemia severa. Embora seja uma medida eficiente para o controle do fósforo, deve-se considerar que o emprego de quelantes de fósforo à base de alumínio pode mascarar a causa básica da hiperfosfatemia e retardar o emprego de condutas mais eficientes em longo prazo, como, por exemplo, a indicação de PTX. Assim, considerando-se o risco da exposição ao alumínio e a disponibilidade de quelantes de fósforo que não contêm cálcio nem metais, é recomendável a não-utilização de quelante de fósforo à base de alumínio, a qualquer momento, em pacientes com DRC.

Da mesma forma, o emprego de sistemas mais sofisticados para a purificação da água (osmose reversa) minimizou o risco de intoxicação pela via parenteral em pacientes em HD. Por outro lado, estudos têm demonstrado que a exposição a pequenas concentrações de alumínio, de forma contínua, pode levar à intoxicação por esse metal⁹. Em estudo que analisou biópsias ósseas realizadas em diversas regiões do Brasil, de 1985 a 2001, Araújo e cols. demonstraram que, embora a prevalência de intoxicação alumínica venha diminuindo (1985-1990: 61,3%; 1991-1996: 38,7%; 1997-2001: 42,5%), ela ainda permanece elevada¹⁰. Entretanto, por ser um estudo retrospectivo, as fontes de contágio não puderam ser analisadas.

Valores de concentração de alumínio no dialisato até 10µg/L eram considerados seguros para se evitar a contaminação pelo metal. Atualmente, essa concentração é considerada inadequada¹¹ e uma concentração de alumínio menor que 5µg/L parece ser a ideal¹². Além disso, estudos recentes demonstraram que a dosagem anual isolada é de pouca utilidade¹³. Recomenda-se, então, que a monitoração da concentração de alumínio na

água e no dialisato seja feita pelo menos semestralmente. Uma via adicional de contaminação que deve ser considerada são os sais utilizados no preparo do dialisato. Faltam dados na literatura para suportar essa hipótese. Estudos analisando o grau de pureza e a concentração segura de alumínio nesse importante componente do tratamento dialítico são urgentemente necessários.

Embora a dosagem de alumínio sérico possa ser útil para revelar uma exposição aguda a esse metal, seu significado real e eficácia são questionáveis por não refletir a carga tecidual com precisão¹⁴. Sherrard e cols. demonstraram que somente 50,1% dos pacientes com alumínio plasmático maior ou igual a 40µg/L tinham DOA, enquanto que 14,2% daqueles com nível abaixo desse valor apresentaram DOA. Utilizando-se como ponto de corte o nível de 40µg/L, a sensibilidade e a especificidade do alumínio plasmático para o diagnóstico de DOA foi de 65,2% e 76,7% respectivamente¹⁵. Além disso, a interferência do estoque de ferro do paciente no nível sérico do alumínio é reconhecida¹⁶⁻¹⁸. Pacientes em diálise com sobrecarga de ferro (ferritina > 500ng/mL) podem apresentar níveis séricos baixos de alumínio, na vigência de uma carga corporal elevada. Por outro lado, pacientes com deficiência de ferro (ferritina < 100ng/mL) apresentam níveis séricos elevados de alumínio, mesmo na ausência de acúmulo tecidual desse metal^{14,19}. Vale ressaltar que a alta variabilidade da concentração desse metal nas estações de tratamento de água dificulta a identificação de uma exposição aguda ao metal no paciente em HD, invalidando uma vez mais a dosagem isolada de alumínio sérico na DRC.

O teste com DFO, interpretado de acordo com os níveis de PTH e estoque de ferro, apresenta uma boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da intoxicação pelo alumínio. Teste com DFO positivo combinado com PTH intacto menor que 150pg/mL, com estoque de ferro adequado (ferritina entre 100 e 500ng/mL) tem valor preditivo positivo para doença óssea relacionada ao alumínio²⁰. O teste com DFO deverá ser realizado anualmente e poderá ser repetido caso o paciente apresente pelo menos uma das seguintes situações clínicas: presença de sinais e sintomas recentes de intoxicação alumínica, início de tratamento farmacológico para HPS e antes de PTX e naqueles pacientes com história de exposição recente ao alumínio²¹.

O teste é feito através de duas coletas de sangue, após 4h de jejum, para determinação dos níveis séricos de alumínio, sendo a primeira coleta realizada antes da 1ª sessão e a segunda coleta antes da 2ª sessão de HD da semana. Após o término da primeira sessão de HD, infundir DFO na dose de 5mg/kg de peso, diluída em 100mL de solução glicosada a 5% ou fisiológica a 0,9%, durante 30

minutos. O teste com DFO é considerado positivo se a diferença (delta) entre a 1ª e 2ª concentração sérica de alumínio for maior que 50µg/L²⁰. Para pacientes em DP, o teste com DFO deve ser realizado também com duas coletas de sangue para dosagem de alumínio sérico, separadas por um período mínimo de 5h, durante o qual, a DP deve ser interrompida (cavidade abdominal vazia). Sabe-se que, nesse período de 5h, a concentração de alumínio sérico atinge seu pico máximo após a infusão de DFO²².

A dose de DFO é a mesma utilizada para a HD e deve ser administrada imediatamente após a 1ª coleta de sangue. É importante ressaltar que se deve ter atenção especial na coleta de sangue e no método utilizado para sua dosagem. Por ser muito abundante na natureza, existe um risco elevado de contaminação da amostra, gerando resultados falsamente positivos. Para se evitar tal interferência, a coleta deve ser feita em tudo seco livre de metal, enquanto que a dosagem deverá ser feita pela técnica de espectrofotometria de absorção atômica, com forno de grafite. Embora o teste com DFO tenha reduzido a necessidade de se realizar biópsia óssea, essa continua sendo o único método para o diagnóstico de certeza da intoxicação óssea pelo alumínio²³. Assim, em caso de suspeita clínica de intoxicação por alumínio associada a um teste com DFO negativo, a biópsia óssea deve ser sempre realizada. A presença de pelo menos 20% da superfície óssea trabecular recoberta por alumínio, detectada através da coloração por solocromo azurine, é considerada diagnóstica da intoxicação óssea por esse metal^{24,25}.

A DFO é amplamente utilizada desde 1960 como o único agente efetivo e específico para o tratamento de pacientes com hemocromatose, qualquer que seja a sua etiologia. Apenas em 1980 é que Ackrill e cols. relataram o emprego bem-sucedido deste agente quelante de ferro no tratamento da intoxicação alumínica²⁶. A DFO é uma sideroamina natural obtida a partir da cultura da bactéria *Streptomyces pilosus*²⁷. A sua substância ativa, o mesilato ou metanossulfato de desferoxamina B, apresenta enorme afinidade pelo ferro trivalente, com capacidade de removê-lo da ferritina e hemossiderina, mas não da hemoglobina. Ao se ligar ao ferro, forma o complexo ferrioxamina, substância hidrofílica que pode ser eliminada pelos rins e pela diálise.

O alumínio no sangue é pouco dialisável por ser amplamente ligado a proteínas, principalmente a transferrina. Análises *in vitro* detectaram uma elevação da fração ultrafiltrável do alumínio sérico após a infusão da droga, resultante da mobilização do alumínio dos depósitos tissulares e sua deslocação da transferrina com conseqüente elevação do alumínio sérico e formação da aluminóxamina, composto hidrossolúvel ultrafiltrável, com

peso molecular de 583 D. Esta propriedade faz da DFO uma droga de excelente ação mobilizadora e quelante do alumínio depositado nos tecidos, passível de remoção através das membranas utilizadas na diálise. Entre os tipos de membrana que contribuem para maior remoção do alumínio, destacam-se as de polissulfona e poliacrilonitrilo²⁸. A membrana peritoneal também é capaz de remover adequadamente o alumínio²⁹. A hemoperfusão ou hemofiltração, por se tratar de procedimento dispendioso, são atualmente reservadas àqueles casos de intoxicação grave com manifestação clínica de neurotoxicidade³⁰.

A dose de DFO utilizada para o tratamento da intoxicação alumínica foi reduzida ao longo dos anos devido a seus efeitos colaterais. Desde a Conferência de Consenso no Diagnóstico e Tratamento do Acúmulo de Alumínio na Insuficiência Renal Crônica, em Paris, em 1992, preconiza-se utilizar a dose de DFO de 5mg/kg, administrada uma vez por semana, após desligada a 1ª HD da semana, por um período variável de três meses a um ano³¹. Alguns autores demonstraram, através de estudos clínicos e farmacocinéticos, que doses baixas de DFO podem ser eficazes no tratamento de pacientes com intoxicação pelo alumínio^{32,33}. Nos pacientes submetidos à DP, recomenda-se a administração de DFO via intraperitoneal, na mesma dose e frequência preconizadas para os pacientes em HD³⁴. A medicação deve ser infundida por ocasião da troca de maior permanência, ou seja, na troca noturna nos pacientes em CAPD. Já na DPA, a DFO deve ser infundida no período em que a diálise esteja desligada.

De modo geral, a DFO é bem tolerada, porém não destituída de efeitos colaterais. Vários estudos relatam neurotoxicidade aguda dose-relacionada, exacerbação da encefalopatia alumínica, reações anafiláticas e maior susceptibilidade a infecções oportunistas, principalmente mucormicose³⁵⁻³⁷. A ferrioxamina constitui nutriente para os microrganismos que utilizam ferro no seu metabolismo. Observou-se experimentalmente que a presença de ferrioxamina aumenta a taxa de proliferação de *Rhizopus* e reduz a eficácia terapêutica da anfotericina B³⁸. Nos últimos dez anos, após a recomendação do uso de DFO, na dose de 5mg/kg, os relatos de efeitos colaterais tornaram-se esporádicos⁶.

Durante o tratamento com DFO, a exacerbação do HPS pode ser observada devido à retirada do alumínio dos vários tecidos do organismo, principalmente paratireóides e osso^{39,40}. A hemoglobina e o volume corpuscular médio aumentam, enquanto que a ferritina diminui, em decorrência da ação quelante da DFO sobre os depósitos de ferro, e a melhora da anemia da DRC pode ser observada⁴¹. O controle do tratamento pode ser feito através do teste com DFO ou da biópsia óssea⁴²⁻⁴⁴.

REFERÊNCIAS

1. Alfrey AC, Hegg A, Craswell P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:1509-16.
2. Alfrey AC. Aluminum metabolism in uremia. *Neurotoxicology.* 1980;1:43-53.
3. Druke T. Dialysis osteomalacia and aluminum intoxication. *Nephron.* 1980;26:207-10.
4. Campbell A. The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl 2):17-20.
5. Lin JL, Yang YJ, Yang SS, Leu ML. Aluminum utensils contribute to aluminum accumulation in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:653-8.
6. Nicholas JC, Dawes PT, Davies SJ, Freemont AJ. Persisting aluminium-related bone disease after cadaveric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:202-4.
7. Mousson C, Charhon SA, Ammar M, Accominotti M, Rifle G. Aluminium bone deposits in normal renal function patients after long-term treatment by plasma exchange. *Int J Artif Organs.* 1989;12:664-7.
8. Druke TB. Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl 2):13-6.
9. Cannata-Andia JB. Reconsidering the importance of long-term low-level aluminum exposure in renal failure patients. *Semin Dial.* 2001;14:5-7.
10. Araujo SM, Ambrosoni P, Lobao RR, Caorsi H, Moysés RM, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl.* 2003;(85):S54-6.
11. Cannata JB, Douthat W, Acuña G, Fernandez Martin JL. Aluminum toxicity: the role of prevention. *Live Chem Rep.* 1994;11:207-13.
12. Fernandez-Martin JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz-Corte C, Cannata Andía JB. Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(suppl 3):78-81.
13. Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:316-9.
14. van Landeghem GF, D'Haese PC, Lamberts LV, Djukanovic L, Pejanovic S, Goodman WG, et al. Low serum aluminum values in dialysis patients with increased bone aluminum levels. *Clin Nephrol.* 1998;50:69-76.
15. Kausz AT, Antonsen JE, Hercz G, Pei Y, Weiss NS, Emerson S, Sherrard DJ. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34:688-93.
16. Cannata JB, Olaizola IR, Gomez-Alonso C, Menéndez-Fraga P, Alonso-Suarez M, Diaz-Lopez JB. Serum aluminum transport and aluminum uptake in chronic renal failure: role of iron and aluminum metabolism. *Nephron.* 1993;65:141-6.
17. Cannata JB, Fernandez-Soto I, Fernandez-Menendez MJ, Fernández-Martín JL, McGregor SJ, Brock JH, et al. Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminum. *Kidney Int.* 1991;39:799-803.
18. Huang JY, Wu MS, Wu CH. The effect of an iron supplement on serum aluminum level and desferrioxamine mobilization test in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2001;23:789-95.
19. Huang JY, Huang CC, Lim PS, Wu MS, Leu ML. Effect of body iron stores on serum aluminum level in hemodialysis patients. *Nephron.* 1992;61:158-62.
20. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG, Lemoniatou E, Digenis P, Sotornik I, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:1874-84.
21. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. National Kidney Foundation. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):1-201.
22. Verpooten GA, D'Haese PC, Boelaert JR, Becaus I, Lamberts LV, De Broe ME. Pharmacokinetics of aluminexamine and ferrioxamine and dose finding of desferrioxamine in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7:931-8.
23. Moe S, Druke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69:1945-53.
24. Fernandez-Martin JL, Menendez P, Acuna G, Canteros A, Gómez C, Cannata JB. Staining of bone aluminium: comparison between aluminon and solochrome azurine and their correlation with bone aluminium content. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 (Suppl 3):80-5.
25. Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, Endres DB, Sherrard DJ. Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65:11-6.
26. Ackrill P, Ralston AJ, Day JP, Hodge KC. Successful removal of aluminum from patient with dialysis encephalopathy. *Lancet.* 1980;2:692-3.
27. Ackrill P, Day PJ. The use of desferrioxamine in dialysis-associated aluminium disease. *Contrib Nephrol.* 1993; 102:125-34.
28. Molitoris BA, Alfrey AC, Alfrey PS, Miller NL. Rapid removal of DFO-chelated aluminum during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int.* 1988;34:98-101.
29. Hercz G, Salusky IB, Norris KC, Fine RN, Coburn JW. Aluminum removal by peritoneal dialysis: intravenous vs. intraperitoneal deferoxamine. *Kidney Int.* 1986;30:944-8.
30. Fernandez-Martin JL, Douthat W, Barreto S, Canteros A, Acuña G, Cannata Andía JB. Aluminium removal with the double chamber technique: paired filtration-dialysis (PFD). *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 (suppl 3):82-7.
31. Diagnosis and treatment of aluminum overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8 (suppl 1):S1-4. [Apresentado na Consensus Conference;1992; Paris]
32. Barata JD, D'Haese PC, Pires C, Lamberts LV, Simões J, De Broe ME. Low-dose (5mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:125-32.
33. Canteros A, Diaz-Corte C, Fernandez-Marin JL, Gago E, Fernández-Merayo C, Cannata J. Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1538-42.

-
34. D' Haese PC, De Broe ME. Aluminum, lanthanum, and strontium. In: Daugirdas JT, et al., editors. Handbook of dialysis. 4. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. p. 714-26.
 35. Olivieri NF, Buncic R, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med.* 1986;314:869-73.
 36. Sherrard DJ, Walker JA, Boykin J. Precipitation of dialysis dementia by deferoxamine treatment of aluminum related bone disease. *Am J Kidney Dis.* 1988;12:126-30.
 37. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW. Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: Report of an international registry. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:660-7.
 38. Van Cutsem JV, Boelaert JR. Effects of desferoxamine, feroxamine and iron on experimental mucormycosis (Zygomycosis). *Kidney Int.* 1989;36:1061-8.
 39. Morrisey J, Rothstein M, Mayor G, Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int.* 1983;23:699-704.
 40. Sedman AB, Alfrey AC, Milles NL, Goodman WG. Tissue and cellular basis for impaired bone formation in aluminium-related osteomalacia in the pig. *J Clin Invest.* 1987;79:86-92.
 41. Ott SM, Andress DL, Nebeker HG, Milliner DS, Maloney NA, Coburn JW, et al. Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine. *Kidney Int.* 1986;18:S108-13.
 42. Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, Faugere M-C. The use of deferoxamine in the management of aluminium accumulation in bone in patients with renal failure. *N Engl J Med.* 1984;311:140-4.
 43. Felsenfeld AJ, Rodrigues M, Coleman M, Ross D, Llach F. Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum associated bone disease. *Kidney Int.* 1989; 35:1371-8.
 44. Jorgetti V, Ricco-Soeiro NM, Mendes V, Pereira RC, Crivellari ME, Coutris G, et al. Aluminium-related osteodystrophy and desferrioxamine treatment: role of phosphorus. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:668-74.