

Intoxicação alumínica na DRC

Aluminium intoxication in chronic kidney disease

Autores:

Fellype Carvalho Barreto
Sonia M. Holanda Almeida Araújo

1 Prevenção da intoxicação alumínica na DRC

- 1.1 Quelantes de fósforo (P) à base de alumínio (Al) não devem ser utilizados em pacientes com doença renal crônica (DRC) (Evidência).
- 1.2 A concentração de Al na água e no dialisato deve ser monitorada semestralmente, sendo que essa concentração deve estar abaixo de 5 µg/L (Evidência).

2 Diagnóstico da intoxicação alumínica na DRC

- 2.1 O teste à desferroxamina deve ser realizado conforme indicação médica nos pacientes com DRC estágio V D (Evidência).
- 2.2 Pacientes com suspeita clínica de doença óssea relacionada ao Al e teste à desferroxamina negativo devem ser submetidos à biópsia óssea (Evidência).
 - 2.2.1 A presença de pelo menos 20% da superfície óssea trabecular recoberta por Al é considerada diagnóstica da intoxicação óssea por esse metal (Evidência).
 - 2.2.2 A coloração histológica para a detecção de Al na superfície óssea deve compreender a coloração por solocromo-azurina, seguida pela coloração de Perls para afastar a presença de depósitos de ferro (Evidência).

3 Tratamento da intoxicação alumínica na DRC

- 3.1 O tratamento com desferroxamina deve ser feito na dose de 5 mg/kg de peso, por via intravenosa, diluída em 100 mL de solução glicosada a 5% ou fisiológica a 0,9%, administrada durante 30 minutos, uma vez por semana, após o término da primeira sessão semanal de hemodiálise (HD) (Opinião).
- 3.2 Nos pacientes em diálise peritoneal (DP), a desferroxamina pode ser administrada por via intravenosa ou intraperitoneal, na dose de 5 mg/kg de peso, uma vez por semana (Evidência).
 - 3.2.1 A infusão intravenosa deve ser feita durante 30 a 60 minutos, fora do período de diálise (cavidade abdominal vazia). A diálise só deve ser reiniciada após um mínimo de 5 horas do término da administração da desferroxamina (Opinião).
 - 3.2.2 Caso opte-se pela via intraperitoneal, a desferroxamina deve ser adicionada à bolsa de maior permanência. Geralmente, na bolsa noturna para pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) e na diurna para pacientes em diálise peritoneal automatizada (DPA) (Opinião).
- 3.3 O tratamento com desferroxamina deve ser interrompido ao final de 6 meses, e um novo teste deve ser repetido 1 mês após a interrupção (Evidência).
- 3.4 Em pacientes cujo teste à desferroxamina apresentar Al superior

a 200 µg/L, a desferroxamina deve ser administrada 5 horas antes da diálise, que deve ser realizada com membranas de alta permeabilidade (Evidência).

- 3.5 A administração de ferro intravenoso deve ser evitada, ou a dose reduzida, durante o tratamento com desferroxamina para impedir maior disponibilidade de ferro, favorecendo o aparecimento de infecções oportunistas (Opinião).
- 3.6 O tratamento com desferroxamina deve ser suspenso na vigência de sinais de toxicidade pela medicação e/ou de infecção (Evidência).

RACIONAL

O alumínio (Al) é um dos metais mais abundantes na natureza e possui uma série de efeitos tóxicos nos seres humanos.^{1,4} 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 Al já foi descrita na DRC pré-dialítica e em pacientes transplantados renais.^{5,6} O Al acumula-se em vários tecidos, incluindo osso, cérebro, glândulas paratireoides e outros órgãos.^{1,2} Portanto, as manifestações clínicas do seu acúmulo são variadas, dependendo 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 Al (osteomalacia e doença óssea adinâmica [DOA]).

As formas de contaminação por esse metal ocorrem por via oral, sobretudo pelo uso de quelantes de P à base de Al, e a parenteral, através da água utilizada no preparo do dialisato. Outras fontes de contaminação descritas incluem o uso de utensílios domésticos de Al,⁶ soluções parenterais e alimentos.^{7,8} Além disso, o uso de medicamentos contendo citrato pode facilitar a absorção intestinal de Al.⁹ O advento de quelantes de P que não contêm Al possibilitou a eliminação quase completa da via oral como fonte de exposição.

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 Al, de forma

contínua, pode levar à intoxicação por esse metal.¹⁰ Em um 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 elevada.¹¹ Entretanto, por ser um estudo retrospectivo, as fontes de contágio não puderam ser analisadas. Valores de concentração de Al no dialisato de até 10 µg/L eram considerados seguros para se evitar a contaminação pelo metal. Atualmente, essa concentração é considerada inadequada, e uma concentração de Al menor que 5 µg/L parece ser a ideal.^{12,13} Além disso, estudos recentes demonstraram que a dosagem anual isolada é de pouca utilidade.¹⁴ Recomenda-se, então, que a monitoração da concentração de Al 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. Estudos que analisem o grau de pureza e a concentração segura de Al nesse importante componente do tratamento dialítico são necessários.

A dosagem de Al sérico pode ser útil para revelar uma exposição aguda a esse metal. No entanto, seu significado real e eficácia são questionáveis por não refletir a carga tecidual com precisão.¹⁵ Sherrard e cols. demonstraram que somente 50,1% dos pacientes com Al plasmático maior ou igual a 40 µg/L tinham DOA, enquanto que 14,2% daqueles com nível abaixo desse valor apresentaram DOA. Nesse estudo, utilizando-se como ponto de corte o nível de 40 µg/L, a sensibilidade e a especificidade do Al plasmático para o diagnóstico de DOA foi de 65,2% e 76,7% respectivamente.¹⁶ Além disso, a interferência do estoque de ferro do paciente no nível sérico do Al é reconhecida.¹⁷⁻¹⁹ Pacientes em diálise com sobrecarga de ferro (ferritina > 500 ng/mL) podem apresentar níveis séricos baixos de Al mesmo na vigência de uma carga corporal elevada, resultando em um teste à desferroxamina falso-negativo. Por outro lado, pacientes com deficiência de ferro (ferritina < 100 ng/mL) podem apresentar níveis séricos elevados de Al, mesmo na ausência de acúmulo tecidual desse metal.^{15,20} 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 Al sérico na DRC. O teste à desferroxamina, interpretado de acordo com os níveis de PTH e estoque de ferro, apresenta boas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da

intoxicação pelo Al. Um teste à desferroxamina (5 mg/kg) positivo combinado com PTH < 150 pg/mL, com estoque de ferro adequado (ferritina entre 100 e 500 ng/mL), tem valor preditivo positivo de 80% para doença óssea relacionada ao Al;²¹ ao passo que um teste positivo combinado com PTH < 650 pg/mL apresenta sensibilidade de 91% e especificidade de 95% para o acúmulo de Al no tecido ósseo.²¹

O teste à desferroxamina deverá ser realizado conforme indicação médica, em pacientes com DRC estágio V D que apresentem pelo menos uma das seguintes situações clínicas: presença de sinais e sintomas de intoxicação alumínica, início de tratamento farmacológico para HPS, antes de PTx e naqueles pacientes com história de exposição recente ao Al.²² O teste é feito através de duas coletas de sangue, após 4 horas de jejum, para determinação dos níveis séricos de Al, sendo a primeira coleta realizada antes da 1ª sessão e a segunda coleta antes da 2ª sessão de hemodiálise (HD) da semana. Após o término da primeira sessão de HD, infundir a desferroxamina na dose de 5 mg/kg de peso, diluída em 100 mL de solução glicosada a 5% ou fisiológica a 0,9%, durante 30 minutos. O teste à desferroxamina é considerado positivo se a diferença entre a 2ª e a 1ª concentração sérica de Al for > 50 µg/L.²¹ Para pacientes em DP, o teste à desferroxamina deve ser realizado também com duas coletas de sangue para dosagem de Al sérico, separadas por um período mínimo de 5 horas, durante o qual, a DP deve ser interrompida (cavidade abdominal vazia). Sabe-se que, nesse período de 5 horas, a concentração de Al sérico atinge seu pico máximo após a infusão de desferroxamina.²³

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 falso-positivos. Para se evitar tal interferência, a coleta deve ser feita em tubo seco livre de metal, enquanto a dosagem deverá ser feita pela técnica de espectrofotometria de absorção atômica, com forno de grafite. Embora o teste à desferroxamina tenha reduzido a necessidade de se realizar biópsia óssea, esta continua sendo o único método para o diagnóstico de certeza da intoxicação óssea pelo Al.²⁴ Assim, em caso de suspeita clínica de intoxicação por Al associada a um teste negativo, a biópsia óssea deve ser sempre realizada. A presença de pelo menos 20% da superfície óssea trabecular recoberta por Al, detectada através da coloração por solocromo-azurina, é considerada diagnóstica.^{25,26}

A desferroxamina 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 alumínica.²⁷ A desferroxamina é uma sideroamina natural obtida a partir da cultura da bactéria *Streptomyces pilosus*.²⁸ Sua substância ativa, o mesilato ou metanossulfato de desferroxamina B, apresenta enorme afinidade pelo ferro trivalente, com capacidade de removê-lo da ferritina e da 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 Al no sangue é pouco dialisável por ser amplamente ligado a proteínas, principalmente à transferrina. Análises *in vitro* detectaram uma elevação da fração ultrafiltrável do Al sérico após a infusão da droga, resultante da mobilização do Al dos depósitos tissulares e sua deslocação da transferrina com conseqüente elevação do Al sérico e formação de aluminóxamina, composto hidrossolúvel ultrafiltrável, com peso molecular de 583 D. Esta propriedade faz da desferroxamina uma droga de excelente ação mobilizadora e quelante do Al depositado nos tecidos, passível de remoção através das membranas utilizadas na diálise. Entre os tipos de membrana que contribuem para maior remoção do Al, destacam-se as de polissulfona e poliacrilonitrilo.²⁹ A membrana peritoneal também é capaz de remover adequadamente o Al.³⁰ A hemoperfusão ou hemofiltração, por se tratar de procedimento dispendioso, são atualmente reservadas àqueles casos de intoxicação grave com manifestação clínica de neurotoxicidade.³¹

A dose de desferroxamina utilizada para o tratamento da intoxicação alumínica foi reduzida ao longo dos anos devido aos seus efeitos colaterais. Desde a Conferência de Consenso no Diagnóstico e Tratamento do Acúmulo de Alumínio na Doença Renal Crônica, em Paris, em 1992, preconiza-se utilizar uma dose de 5 mg/kg, administrada uma vez por semana, após desligada a 1ª HD da semana, por um período variável de 3 meses a 1 ano.³² Alguns autores demonstraram, por meio de estudos clínicos e farmacocinéticos, que doses mais baixas de desferroxamina (< 5 mg/kg de peso) podem ser eficazes no tratamento de pacientes com intoxicação pelo Al.³³⁻³⁵ Porém, tais observações ainda precisam de maior confirmação antes de o seu uso ser recomendado. Nos pacientes submetidos à DP, a administração de desferroxamina pode ser feita por via intravenosa ou intraperitoneal,

na mesma dose e frequência preconizadas para os pacientes em HD.³⁶ A infusão intravenosa deve ser feita lentamente, durante 30 a 60 minutos, fora do período de diálise (cavidade abdominal vazia). A diálise só deve ser reiniciada após um mínimo de 5 horas após o término da administração da medicação. Caso opte-se pela via IP, a medicação deve ser adicionada às bolsas de maior permanência, ou seja, em geral na noturna, nos pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), e na diurna, nos pacientes em diálise peritoneal automatizada (DPA). De modo geral, a desferroxamina é bem tolerada, porém não destituída de efeitos colaterais. Vários estudos relataram neurotoxicidade aguda dose-relacionada, exacerbação da encefalopatia alumínica, reações anafiláticas e maior suscetibilidade a infecções oportunistas, principalmente mucormicose.³⁷⁻³⁹ 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 B.⁴⁰ Nos últimos 10 anos, após a recomendação do uso de desferroxamina, na dose de 5 mg/kg, os relatos de efeitos colaterais tornaram-se esporádicos.⁶ Durante o tratamento com desferroxamina, a exacerbação do hiperparatireoidismo secundário pode ser observada devido à retirada do Al dos vários tecidos do organismo, principalmente paratireoides e osso.^{41,42} A hemoglobina e o volume corpuscular médio aumentam, indicando melhora da anemia, e a ferritina diminui em decorrência da ação quelante da medicação sobre os depósitos de ferro.⁴³ O controle do tratamento pode ser feito por meio do teste de desferroxamina ou da biópsia óssea.⁴⁴⁻⁴⁶

REFERÊNCIAS

- Alfrey AC, Hegg A, Craswell P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33:1509-16.
- Alfrey AC. Aluminum metabolism in uremia. *Neurotoxicology* 1980; 1:43-53.
- Drueke T. Dialysis osteomalacia and aluminum intoxication. *Nephron.* 1980; 26:207-10.
- Campbell A. The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(suppl 2):17-20.
- 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.
- Nicholas JC, Dawes PT, Davies SJ, Freemont AJ. Persisting aluminium-related bone disease after cadaveric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:202-4.
- Mousson C, Charhon SA, Ammar M, Accominotti M, Rifflé G. Aluminium bone deposits in normal renal function patients after long-term treatment by plasma exchange. *Int J Artif Organs.* 1989; 12:664-7.
- Oliveira SMR, Bertagnolli D, Bohre D *et al.* Serum aluminium: Influence of water and food consumed by patients with chronic renal insufficiency on regular hemodialysis treatment. *J Bras Nefrol.* 2005; 27(3):101-109.
- Drueke TB. Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(suppl 2):13-6.
- Cannata-Andia JB. Reconsidering the importance of longterm low-level aluminum exposure in renal failure patients. *Semin Dial.* 2001; 14:5-7.
- Araujo SM, Ambrosoni P, Lobao RR *et al.* The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl.* 2003; (85):S54-6.
- Cannata JB, Douthat W, Acuña G, Fernandez Martin JL. Aluminum toxicity: the role of prevention. *Live Chem Rep.* 1994;11:207-13.
- 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.
- Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:316-9.
- van Landeghem GF, D'Haese PC, Lamberts LV *et al.* Low serum aluminum values in dialysis patients with increased bone aluminum levels. *Clin Nephrol.* 1998; 50:69-76.
- Kausz AT, Antonsen JE, Hercz G *et al.* Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34:688-93.
- 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.
- Cannata JB, Fernandez-Soto I, Fernandez-Menendez MJ *et al.* Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminum. *Kidney Int.* 1991; 39:799-803.
- 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.
- 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.
- D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG *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.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(suppl 3):S1-S202.
- 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.

24. Moe S, Druke T, Cunningham J *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.
25. 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.
26. 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.
27. Ackrill P, Ralston AJ, Day JP, Hodge KC. Successful removal of aluminum from patient with dialysis encephalopathy. *Lancet* 1980; 2:692-3.
28. Ackrill P, Day PJ. The use of desferrioxamine in dialysis associated aluminium disease. *Contrib Nephrol.* 1993; 102:125-34.
29. 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.
30. 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.
31. 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(supl 3):82-7.
32. Diagnosis and treatment of aluminum overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1993; 8 (supl1):S1-4.
33. 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.
34. 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.
35. Kan WC, Chien CC, Wu CC, Su SB, Hwang JC, Wang HY. Comparison of low-dose deferoxamine versus standard-dose deferoxamine for treatment of aluminium overload among haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:1604-8.
36. 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.
37. Olivieri NF, Buncic R, Chew E *et al.* Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med.* 1986; 314:869-73.
38. 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.
39. 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.
40. Van Cutsem JV, Boelaert JR. Effects of desferoxamine, feroxamine and iron on experimental mucormycosis (Zygomycosis). *Kidney Int.* 1989; 36:1061-8.
41. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G, Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int.* 1983; 23:699-704.
42. 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.
43. Ott SM, Andress DL, Nebeker HG *et al.* Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine. *Kidney Int.* 1986; 18:S108-13.
44. 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.
45. 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.
46. Jorgetti V, Ricco-Soeiro NM, Mendes V *et al.* Aluminium-related osteodystrophy and desferrioxamine treatment: role of phosphorus. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9:668-74.