

ESTUDO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DO ALUMÍNIO E DA PROVA DESFEROXAMINA NUM GRUPO DE DOENTES EM HEMODIÁLISE CRÔNICA

F. Teixeira de Sousa, J. M. V. Barbas, J. Pinto dos Santos, M. Clara Mil-Homens, João P. Aniceto, Jorge A. Melo, Elgar M. Rosário, A. P. Fonseca, M. H. Vizela
Centro de Hemodiálise do Lumiar — Lisboa

RESUMO

Analisou-se a concentração sérica do alumínio em 90 doentes renais crónicos submetidos a Hemodiálise regular. A concentração sérica média do alumínio foi de $30,88 \pm 25,91$ mcg/l, apresentando só um doente uma concentração superior a 100 mcg/l. Procedeu-se em 18 doentes à prova de infusão de desferoxamina para avaliar os depósitos tecidulares de alumínio, principalmente os depósitos ósseos. O valor médio obtido do Δ do alumínio foi de $52,33 \pm 65,27$ mcg/l. Obteve-se uma correlação positiva e significativa entre a quantidade de hidróxido de alumínio ingerido e a concentração sérica do alumínio ($r=0,234, p < 0,05$ e o Δ do alumínio ($r=0,614, p < 0,01$), o que demonstra que a absorção intestinal de alumínio é um factor de risco de intoxicação aluminica nos doentes em Hemodiálise. Conclui-se nesta população que: a) os níveis de aluminémia são inferiores aos que geralmente se encontra em casos de encefalopatia e anemia relacionados com a intoxicação aluminica; b) os valores do Δ do alumínio são inferiores excepto num caso, aos que vários autores encontraram em doentes com osteomalácia aluminica.

SUMMARY

Serum Aluminum concentration and desferoxamine infusion test in a group of patients on regular hemodialysis. The mean serum aluminum level was $30,88 \pm 25,91$ mcg/l, except one patient who showed a concentration higher than 100 mcg/l. The desferoxamine infusion test was made in eighteen patients to evaluate the aluminum tissue deposits, mainly osseous. The mean level achieved from the Δ of aluminum was $52,33 \pm 65,27$ mcg/l. An important and positive correlation was achieved among the quantity of oral intake of aluminum hydroxide and the serum aluminum concentration ($r=0,234, p < 0,05$) and the Δ of aluminum ($r=0,614, p < 0,01$), which showed that the intestinal absorption of aluminum is an important cause of aluminum intoxication among hemodialysis patients. It follows that: a) aluminum levels are lower than the ones usually found in encephalopathy and anemia cases related to aluminum intoxication; b) excepting one case, the levels of the Δ of aluminum are lower than those that some authors have found in patients with aluminum osteomalacia.

INTRODUÇÃO

Em 1970, Berlyne¹ chamou a atenção para o risco da acumulação excessiva de alumínio nos doentes em Hemodiálise crónica. Desde então vários estudos vieram confirmar este risco e identificar as principais consequências como sejam a encefalopatia de diálise^{2, 3, 4}, a osteomalácia^{5, 6, 7} e a maneira microcitiaca.^{8, 9, 10}

A confirmação da acumulação de alumínio nos vários órgãos dos doentes em Hemodiálise tem sido feita por análises químicas de material de biópsia ou necrópsia.^{11, 12, 13} No entanto, como não é possível estudar com este método todos os doentes em risco, tem-se tentado estabelecer uma correlação adequada entre as complicações clínicas, os níveis tecidulares de alumínio e os valores de aluminémia plasmática e do teste da mobilização do alumínio dos tecidos com o quelante desferoxamina.^{14, 15, 16}

As causas da intoxicação aluminica têm sido muito discutidas e poderão dividir-se em dois grupos principais cuja importância relativa variará consoante os centros de Hemodiálise — a contaminação por alumínio do banho de diálise e a absorção intestinal de grandes quantidades de alumínio sob a forma de hidróxido de alumínio coloidal ou outras.

Também têm sido estudadas as relações entre a absorção

intestinal do alumínio e a sua acumulação no organismo^{17, 18} e os níveis de hormona paratiroideia.¹⁹

Como este assunto não está muito estudado entre nós e como a sua importância varia entre os Centros de Hemodiálise, decidimos iniciar um programa de investigação de que apresentamos os primeiros resultados.

MATERIAL E MÉTODOS

Os níveis de alumínio foram determinados por espectrofotometria de absorção atómica sem chama, com câmara de grafite. Foi analisada a concentração de alumínio na água colhida em 2 pontos do circuito de tratamento de água — depósito da água da rede geral de distribuição e após tratamento por osmose inversa. Analisou-se a concentração de alumínio no banho de diálise.

Foi determinada a aluminémia pré-diálise num grupo de 90 doentes renais crónicos em Hemodiálise iterativa — 50 homens e 40 mulheres, idade média $49,72 \pm 16,84$ anos e com tempo médio de diálise de $32,25 \pm 26,73$ meses. (Quadro 1)

Determinou-se a concentração sérica da parathormona por método radioimunológico, fragmento C — terminal.

Calculou-se a quantidade total de alumínio ingerido para

QUADRO 1 — População de doentes estudada e valor da concentração sérica média do alumínio.

Nº Doentes	Idade	T.D. Meses	Al (mcg/l)
90 ♂ 50 ♀ 40	49,72 ± 16,84	32,25 ± 26,73	30,88 * ± 25,19

* 50 um doente > 100mcg/l

cada doente por meio de inquérito e da análise dos processos clínicos.

Realizou-se a prova de infusão de desferoxamina em 18 doentes escolhidos aleatoriamente do grupo geral e divididos em 3 grupos iguais, consoante o tempo de diálise: menos de 2 anos; entre 2—5anos; mais de 5 anos. Esta prova consistiu nas infusão de 40mg/Kg de peso de desferoxamina durante cerca de 1 hora, imediatamente após uma sessão de diálise. Antes da infusão e antes do início da sessão seguinte de hemodiálise (+44 horas de intervalo), foram colhidas amostras de sangue para determinação da concentração sérica do alumínio — Valores T¹ e T² respectivamente. A variação da concentração de alumínio (Δ) é igual à diferença T²—T¹.

No estudo estatístico utilizaram-se o teste T de Student e os teste de regressão linear, considerando o valor p significativo <0.05.

RESULTADOS

A concentração de alumínio na rede geral de distribuição foi de 57mcg/l, não sendo o alumínio detectado na água após osmose inversa. No banho de diálise a concentração de alumínio obtida foi de 1mcg/l.

A concentração sérica média do alumínio encontrada foi de 30,88±25,19mcg/l. Só um doente da população estudada apresentou uma concentração sérica do alumínio superior a 100 mcg/l, sendo o único que possuía manifestações clínico-bioquímicas de doença óssea relacionada com o alumínio. (Quadro 1)

Definiram-se dois grupos de doentes consoante o valor da aluminémia basal foi superior ou inferior a 20mcg/l, valor limite considerado como normal para uma população sem doença renal (Quadro 2). Entre os dois grupos só a quantidade de hidróxido de alumínio ingerida apresentou uma diferença

significativa sendo superior no grupo com aluminémia maior que 20mcg/l (p<0,05). Utilizando o teste de regressão linear confirmou-se a existência de uma correlação positiva e significativa (r=0,234, p<0,05) entre a quantidade de hidróxido de alumínio ingerido e a concentração sérica do alumínio. (Fig.1)

A prova de infusão com desferoxamina revelou um valor médio do Δ do alumínio de 52,33±65,27mcg/l. O Δ do alumínio não apresentou diferença significativa entre os três grupos submetidos à prova de desferoxamina. Só um doente apresentou um valor do Δ do alumínio superior a 200mcg/l, sendo o mesmo que, como atrás foi dito, tinha também uma concentração sérica do alumínio superior 100mcg/l e manifestações clínico-bioquímicas sugestivas de doença óssea relacionada com o alumínio.

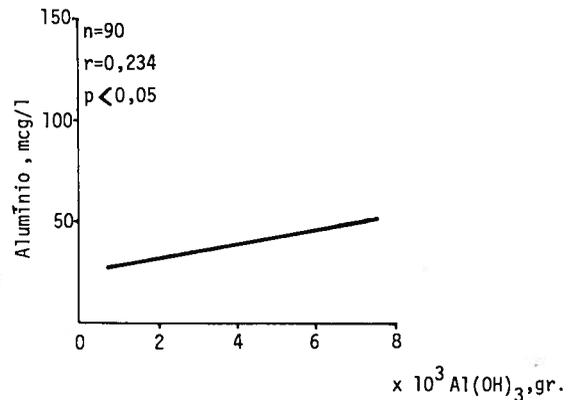


Figura 1 — Concentrações séricas individuais do alumínio analisadas em função da quantidade de hidróxido de alumínio ingerido no grupo geral de doentes.

O teste de regressão linear confirmou a existência de uma correlação directa e significativa (r=0,614, p <0,01) entre as quantidades de hidróxido de alumínio ingerida e o Δ do alumínio no grupo dos 18 doentes submetidos à prova de desferoxamina. (Fig. 2)

O valor sérico da PTH não apresentou qualquer correlação linear com a concentração sérica do alumínio ou com o Δ do alumínio.

QUADRO 2 — Grupos de doentes em função do valor da aluminémia; diferença significativa da quantidade de hidróxido de alumínio ingerido entre os dois grupos.

	Nº Doentes	Idade	T.D. (meses)	Al (mcg/L)	PTH (ng/ml)	Al(OH) ₃ (g)
Grupo I ≤ 20mcg/L	♂ 19	50,4	27,81	13,18	2,27	1441,36
	♀ 19	± 17,5	± 24,78	± 7,45	± 1,80	± 1700,52
p		NS	NS	< 0,001	NS	< 0,01
Grupo II > 20mcg/L	♂ 31	49,05	36,69	44,40	1,96	2865,13
	♀ 21	± 16,19	± 28,69	± 24,32	± 1,49	± 2866,17

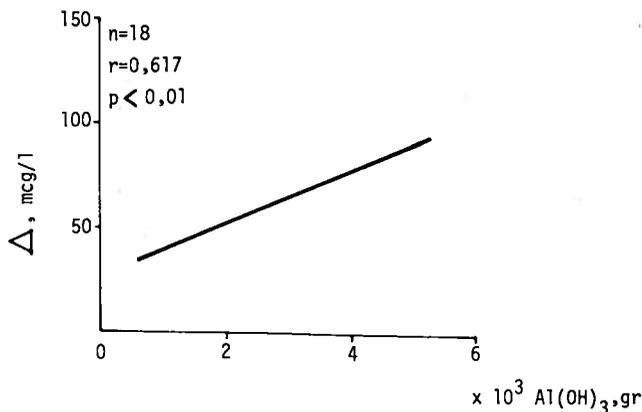


Figura 2 — Variações individuais da concentração sérica do alumínio (Δ) analisados em função da quantidade de hidróxido de alumínio ingerido no grupo de doentes submetidos à prova da DFO.

DISCUSSÃO

A concentração do alumínio no banho de diálise é muito inferior ao valor limite de segurança estipulado por alguns autores como sendo inferior ou igual a 5mcg/l 20. Assim, podemos afastar a contaminação pelo banho de diálise como causa de intoxicação alumínica nestes doentes. Como se verifica, a introdução de novos métodos de tratamento de água, como a osmose inversa, veio permitir obter água tratada sem alumínio a partir da rede de distribuição contendo níveis elevados de alumínio.

Actualmente a maior parte dos autores 17,18,21,22 chamam a atenção para a importância da absorção intestinal do alumínio, contido nos agentes quelantes do fósforo, como a principal fonte de contaminação do alumínio nos doentes com insuficiência renal crónica submetidos ou não a hemodiálise. A correlação positiva e significativa entre a quantidade de hidróxido de alumínio ingerida e a concentração sérica do alumínio e o Δ do alumínio, neste estudo, vem confirmar que a absorção gastro-intestinal do alumínio representa a principal fonte de contaminação deste elemento nos nossos doentes. Por este facto, consideramos a quantidade de hidróxido de alumínio ingerido, administrado para controlo do fósforo sérico dos doentes, com um factor de risco de intoxicação alumínica.

A concentração sérica do alumínio só apresenta um valor superior a 100mcg/l num doente, valor a partir do qual se considera haver risco de intoxicação do sistema nervoso central com a encefalopatia e do sistema hematopoiético com a anemia microcítica 23. Estudos anteriores vieram mostrar uma forte

correlação positiva dos valores da aluminémia com a encefalopatia e com a anemia microcítica. A maior parte dos casos clínicos descritos na literatura cursam com valores de aluminémia geralmente superiores a 200 mcg/l 24. Assim, a existência de baixos valores de aluminémia permite-nos excluir, com grande certeza, a intoxicação quer do sistema nervoso central quer do sistema hematopoiético. Na realidade nenhum dos nossos doentes teve ou tem manifestações de encefalopatia ou de anemia microcítica.

No entanto, a osteomalácia relacionada com o alumínio pode cursar com valores de aluminémia inferiores a 100mcg/l pelo que não é possível excluir o seu diagnóstico através da concentração sérica do alumínio. Considera-se que a aluminémia tem uma fraca sensibilidade diagnóstica (43%) na osteomalácia relacionada com o alumínio, concorrendo para muitos diagnósticos falsos-negativos 15.

Tem-se utilizado a prova de mobilização do alumínio com adesferoxamina para avaliar os depósitos tecidulares de alumínio, principalmente os depósitos ósseos 15,16. O valor desta prova no diagnóstico da osteomalácia alumínica tem sido confirmado por alguns autores 14,15,16. O aumento da concentração sérica do alumínio (Δ) após a prova da desferoxamina apresenta uma correlação positiva com a quantidade de alumínio no osso medida quer por técnicas histoquímicas, quer por absorção atómica 15. Em consequências disso, e segundo os mesmos autores, a prova de desferoxamina tem uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de 50% no diagnóstico da osteomalácia relacionada com o alumínio. Valores do Δ do alumínio inferiores a 200mcg/l permitem excluir praticamente a osteomalácia alumínica, enquanto valores superiores a 200mcg/l permitem identificar doentes com osteomalácia alumínica mas também com outras formas de osteodistrofia renal 15. No grupo dos 18 doentes submetidos à prova da desferoxamina só um doente apresentava valores do Δ do alumínio superiores a 200mcg/l e curiosamente revelava manifestações clínico-bioquímicas sugestivas de doença óssea relacionada com alumínio. A conjunção de alguns factos como a ausência de manifestações clínico-bioquímicas de osteomalácia, a baixa concentração sérica do alumínio e o baixo valor do Δ do alumínio, leva-nos a supor que não temos patologia óssea importante relacionada com o alumínio nos nossos doentes.

Atendendo à existência de uma correlação positiva entre a aluminémia e o Δ do alumínio com a ingestão do alumínio sob a forma de hidróxido de alumínio coloidal, somos da opinião que se deverá dosear o alumínio plasmático nestes doentes a intervalos semestrais ou anuais, pelo menos enquanto não forem introduzidos no uso clínico quelantes do fósforo sem aquele elemento.

A prova de desferoxamina é um método simples e de fácil execução. Deverá também ser utilizada em todos os doentes em hemodiálise se a correlação entre os valores individuais do Δ do alumínio e os respectivos parâmetros histomorfométricos ósseos fôr confirmada, o que será objecto de posterior estudo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Berlyne GM, Ben-Ari J, Jilmore GR, Levine R. Hiperalbuminaemia from aluminum resins in chronic renal failure. *Lancet* 1970; ii: 494-96.
- 2 — Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976; 294: 184-4.
- 3 — Flendring JA, Krus H, Das HA. Aluminum and dialysis dementia. *Lancet* 1976; 1235.
- 4 — Sideman S, Manor D. The dialysis dementia syndrome and aluminum intoxication. *Nephron* 1982; 31:1-10.
- 5 — Parsons V, Davies C, Goode C, Ogg C. Aluminum in bone from patients with renal failure. *Br Med J* 1971; iv 273-75.
- 6 — Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Kerr DNS. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminum. *Lancet* 1978; 841-45
- 7 — Drucke T. Dialysis osteomalacia and aluminum intoxication. *Nephron* 1978; 26: 207-10.
- 8 — Elliot HL, MacDougall AI. Aluminum studies in dialysis encephalopathy. *Proc. EDTA* 1978; 15: 157-63.
- 9 — Short AIK, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. *Proc EDTA* 1980; 17:226-33.
- 10 — O'Hare JA; Murnahagan DJ. Resersal of aluminum-induced hemodialysis anaemia by a low-aluminum dialysate *N. Engl J Med* 1982; 306: 654-56.
- 11 — Maloney NA, Ott S, Alfrey AC, Miller ML, Coburn JW, Sherrard DJ. Histological quantification of aluminum in iliac bone from patients with renal failure. *J Lab Clin Med.* 1982; 99: 206-16.
- 12 — Alfrey AC; Hegg A, Craswelll P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1509.
- 13 — Legendre GR, Alfrey AC. Measuring picogram amounts of aluminum in biological tissue by flameless atomic absorption analysis of a chelate. *Clin Chem.* 1976; 22:53-6.
- 14 — Malluche HH, Smith AJ, Abreo K. The use of deferoxamine in the management of aluminum acumulation in bone in patients with renal failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 104-4.
- 15 — Milliner DS, Nebecker MD, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC. Use of the deferoxamine test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy *Annn Intern Med* 1984; 101; 775-780.
- 16 — Milliner DS, Nebeker HB, Ott SM, Sherrard DJ, Andress DL, Alfrey AC, Courn JW. Deferoxamine infusion test for diagnosis of aluminum osteomalacia. *Kidney Int* 1984; 25:149.
- 17 — Andreoli SP, Bergstein JM, Sherrard DJ. Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *NEngl J Med* 1984;310;17: 1079-1084.
- 18 — Nathan E, Pedersen SE. Dialysis encephalopathy in a non-dialysed uraemic boy treated with aluminum hydroxide orally. *Act Paediatr Scand* 198; 69: 793-6.
- 19 — Mayor GH, Keiser JA, Makdani D, Ku Pk. Aluminum absorption and distribution effect of parathyroid hormone. *Science* 1977;197:1187-9.
- 20 — Hodge KC, Day JP, O'Hara M, Ackill P, Ralston AJ. Critical concentrations of aluminum in water used for dialysis. *1; 2: 802-3.*
- 21 — Boukari M, Rottembourg J, Jaudon MC, Clavel JP, Legrain M, Galli A. Influence de la prise prolongée de gels d' alumine sur les taux sériques d' aluminum chez les patients atteints d' insuffisance rénale chronique. *Nouv Presse Med* 1978; 7:85.
- 22 — Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Fell GS. Aluminum hydroxide intake: real risk of aluminum toxicity *Br Med J* 1983; 286:1973.
- 23 — Savory J, Berlin A, Courtoux C, Yeoman B, Wills MR. Summary report of an international workshop on the role of biological monitoring in the prevention of aluminum toxicity in man: aluminum analyses in biological fluids. *Adds Clin Lab Sci.* 1983; 13:444.
- 24 — Report from the Registration Committee of the EDTA (1980). Dialysis dementia in Europe. *Lancet* 1980; 2:190.

Pedidos de separata: F. Teixeira de Sousa
 Centro de Hemodiálise do Lumiar
 Rua Luis Pastor de Macedo, lote 12 R/c
 1700 Lisboa Portugal