

DOSAGEM DE ALUMÍNIO EM PACIENTES TRATADOS POR HEMODIÁLISE

CHARLES RODRIGO FERNANDES PENIDO¹
ENRICO LIMA PETRUCCELLI¹
LUCIANA MOREIRA LIMA²

1. Biomédicos, Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte, Minas Gerais.
2. Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas, Professor Adjunto, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, 36570-000 Av. PH Rolfs, s/n, Centro Viçosa, MG.

Autor Responsável: L.M. Lima. E-mail: luciana.lima@ufv.br

INTRODUÇÃO

A exposição ao alumínio dá-se pelos alimentos, água, alguns medicamentos como antiácidos e analgésicos, e pelo contato direto da pele com o solo, a água e produtos antitranspirantes. A contaminação com alumínio tem se revelado a mais elevada estatisticamente, superando os números com o chumbo (BONDI, 2010). Vários estudos sustentam que este tem tendência a se localizar no cérebro, principalmente junto à glia e aos axônios, prejudicando a transmissão nervosa cerebral, causando dor aguda abdominal, irritação gastrointestinal e náuseas (DE VOTO & YOKEL, 1994; YOKEL & McNAMARA, 2001). A toxicidade do alumínio pode se manifestar em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), que não conseguem eliminar, por via renal, o alumínio absorvido (SAVORY, 1989; AZIK et al., 2010).

O paciente com IRC entra em contato com a solução de diálise com uma frequência de três vezes por semana, em sessões de hemodiálise, com duração de aproximadamente quatro horas cada. Em cada sessão o fluxo da solução pré-hemodialise é de 500 mL por minuto, perfazendo um total de 120 litros nas quatro horas de tratamento (TOUSSAINT, 2010).

Um importante incentivo para a dosagem sérica de alumínio em pacientes submetidos à hemodiálise é sua neurotoxicidade, sobretudo a possível relação entre o alumínio e a doença de Alzheimer descrita pela literatura (FORBES & HILL, 1995; KAUSZ et al., 1999; YOKEL, 2000; FLATEN, 2001; ANDRASI, 2005). A concentração de alumínio nas soluções de diálise não deve ultrapassar 15mcg/L, segundo o comitê da IUPAC (BOHRER, 1997). Para pacientes em tratamento hemodialítico regular, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2004) determina que o alumínio sérico seja determinado anu-

almente, pois se trata de um indicador útil do grau de contaminação do paciente quando determinados em intervalos regulares (JOST, 2005).

O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados da dosagem de alumínio em pacientes tratados por hemodiálise nos anos de 2007 e 2008. Com a IRC estes pacientes estão sujeitos a uma maior retenção deste metal no organismo. Em longo prazo, o alumínio em concentrações elevadas pode estar relacionado a diversas doenças como: encefalopatias, doenças ósseas, anemias, entre outras. O presente estudo pretendeu analisar a importância da dosagem plasmática de alumínio em pacientes com IRC tratados por hemodiálise, bem como analisar as possíveis associações com outros exames realizados, buscando um maior esclarecimento para os profissionais envolvidos no tratamento. Foram analisadas as dosagens de alumínio, creatinina, uréia pré-hemodiálise, uréia pós-hemodiálise, ferritina, fósforo, potássio, paratormônio e alanina aminotransferase (ALT) dosados nos anos de 2007 e 2008 num serviço especializado em hemodiálise de Belo Horizonte.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 48 pacientes portadores de IRC em tratamento regular por hemodiálise, na faixa etária de 29 a 76 anos, de ambos os sexos, no Departamento de Hemodiálise do Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte, Minas Gerais. O protocolo de estudo recebeu parecer favorável sob o ponto de vista ético e formal pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho (Protocolo no 256/08) e aos indivíduos selecionados para participar, foi realizado o esclarecimento dos objetivos do estudo, aqueles que estiveram de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), recebendo uma

Tabela 1. Análise descritiva dos participantes do estudo.

n (M/F)	48 (nº de Homens 32 /nº de mulheres16)		
Idade (anos)	Média: 52 ± 14		
	2007	2008	p
Alumínio (mg/L)*	14,2 ± 8,2	16,2 ± 7,2	0,108
Uréia pré-diálise (mg/dL)	136,0 (112,5 – 163,5)	145,0 (118,0 – 185,0)	0,027
Uréia pós-diálise (mg/dL)	38,0 (31,0 – 44,8)	42,0 (33,3 – 54,8)	0,001
Creatinina (mg/dL)	12,1 (10,3 – 15,4)	12,7 (10,7 – 15,9)	0,007
Ferritina (ng/mL)	256,8 (94,3 – 549,5)	354,7 (196,4 – 503,7)	0,769
Fósforo (mg/dL) *	5,4 ± 1,9	4,8 ± 1,6	0,045
Potássio (mEq/L) *	5,1 ± 0,8	5,0 ± 0,8	0,496
Paratormônio (pg/mL)	313,5 (145,0 – 667,5)	231,0 (115,5 – 394,5)	0,014
ALT (U/L) *	30,0 ± 9,1	34,9 ± 13,4	<0,001

Valores apresentados pela mediana (intervalo interquartil), p-Wilcoxon; *Valores apresentados pela média ± desvio padrão, p-teste t

cópia do mesmo no ato da assinatura. Um questionário contendo dados importantes para análise dos resultados foi preenchido em todos os casos.

Após a concordância do paciente em participar do estudo e assinatura do TCLE, os resultados dos exames laboratoriais realizados em rotinas da hemodiálise (no período de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2008), foram coletados no laboratório do referido Hospital e analisados por métodos estatísticos adequados. Foram avaliados os seguintes dados: tempo de diálise, sexo, idade, níveis de alumínio, creatinina, uréia pré-hemodialise, uréia pós-hemodialise, ferritina, fósforo, potássio, paratormônio e transaminase piruvica sérico dosados no período determinado.

Foram excluídos do estudo indivíduos portadores de doenças intercorrentes como distúrbios da coagulação, doenças hepáticas, tireoideanas, auto-ímmunes e câncer. Também foram excluídos os indivíduos que apresentaram idade inferior a 18 anos, tempo de hemodiálise inferior a dois anos, bem como indivíduos em tratamento com diálise peritoneal ou que não realizaram a dosagem de alumínio nos anos de 2007 e 2008.

A análise estatística foi realizada utilizando-se os testes t-pareado e Mann-Whitney para a comparação de médias. A associação entre as variáveis contínuas foi analisada pelo teste de correlação de Pearson, considerando-se todos os indivíduos estudados (n=48). Foi ajustado um modelo de regressão linear múltipla, considerando-se os valores de alumínio como variável resposta e todos os demais parâmetros como variáveis independentes. Para todas as análises foi adotado um nível de significância p < 0,05. Os programas Sigma Stat versão 1.0 e Prisma versão 3.0 foram utilizados para realizar as análises e confeccionar o gráfico, respectivamente.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos para os parâmetros estudados nos anos de 2007 e 2008. Foram observadas diferenças significativas de um ano para o outro, nos níveis de uréia pré-diálise, uréia pós-diálise, creatinina, fósforo, paratormônio e ALT (p<0,05). Com relação aos níveis de alumínio, ferritina e potássio, não foi observada diferença significativa quando os resultados dos anos de 2007 e 2008 foram comparados.

A Tabela 2 apresenta os coeficientes de correlação de Pearson e probabilidade obtida para os participantes (n=48). Entre os demais parâmetros não foram observadas correlações. A análise multivariada demonstrou que apenas a variável uréia pré-diálise (p=0,015) foi associada de forma independente com os níveis de alumínio nos indivíduos estudados.

Tabela 2. Correlação de Pearson entre os parâmetros estudados

Correlação	r	P
Uréia pré-diálise X creatinina	0,69	<0,001
Uréia pré-diálise X fósforo	0,48	<0,001
Uréia pré-diálise X ferritina	0,32	0,03
Uréia pós-diálise X creatinina	0,52	<0,001
Uréia pós-diálise X fósforo	0,34	0,02
Uréia pós-diálise X potássio	0,65	<0,001
Creatinina X fósforo	0,67	<0,001
Fósforo X paratormônio	0,31	0,03

r = coeficiente de correlação de Pearson; p = probabilidade estatística

As Tabela 3 e 4 apresentam as análises dos resultados da dosagem de alumínio em relação aos valores de referência nos anos de 2007 e 2008, respectivamente.

Tabela 3. Análise dos resultados de dosagem de alumínio 2007.

Pacientes	Ano	Valor de referência	%
28	2007	Superior a 10 mg/L	58,33%
18	2007	Inferior a 10 mg/L	37,50%
02	2007	Superior a 30 mg/L	4,16%
Total: 48			100%

População em geral: até 10 mg/L; Programa regular de Hemodiálise: até 30 mg/L

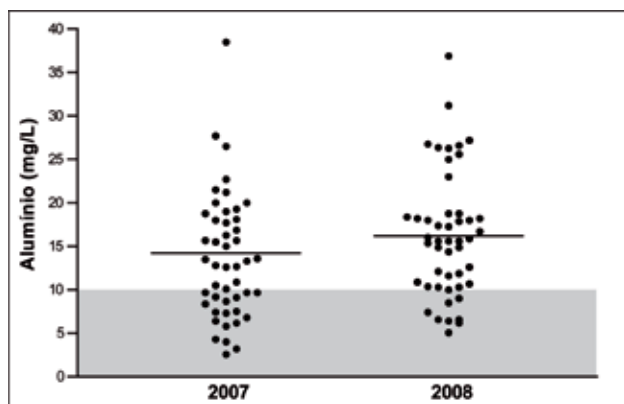
Tabela 4. Análise dos resultados de dosagem de alumínio 2008.

Pacientes	Ano	Valor de referência	%
38	2008	Superior a 10 mg/L	79,16%
08	2008	Inferior a 10 mg/L	16,66%
02	2008	Superior a 30 mg/L	4,16%
Total: 48			100%

População em geral: até 10 mg/L; Programa regular de Hemodiálise: até 30 mg/L

A figura 1 apresenta a distribuição dos valores obtidos em 2007 e 2008 para a dosagem de alumínio nos indivíduos participantes. Apesar de não terem sido observadas diferença significativa de 2007 e 2008 nos valores de alumínio verificou-se o aumento, em cerca de 20%, dos níveis médios de alumínio de um ano para o outro.

Figura 1. Distribuição dos valores de alumínio nos participantes do estudo



Valores expressos em mg/L para os participantes do estudo nos anos de 2007 e 2008. A área sombreada corresponde à faixa de referência (até 10mg/L) do método utilizado, as linhas horizontais representam as médias do grupo.

DISCUSSÃO

A utilização da dosagem do alumínio encontra-se de grande importância nos pacientes com IRC em tratamento por hemodiálise. A falha da depuração renal, associada aos medicamentos a base de alumínio e líquido dialítico contendo o metal pode acarretar no excesso do mesmo no organismo, podendo causar alterações neurológicas com graves danos ao tecido cerebral (YOKEL, 2000), além de cólicas abdominais, anorexia, fadiga e alterações do metabolismo do cálcio (PENNINGTON, 1995). Na análise do resultado de alumínio devem-se afastar inicialmente os fatores pré-analíticos a possibilidade de contaminação da amostra desde a coleta até o processamento, o que exige grande precaução. Ressalta-se que o alumínio está amplamente distribuído no ambiente, em utensílios domésticos e medicamentos. Assim, em indivíduos saudáveis, valores de alumínio acima dos valores de referência devem ser confirmados em novas amostras, a fim de se afastar erros pré-analíticos e elevações esporádicas. O teste de mobilização com desferroxamina (DFO) é útil na avaliação dos níveis corporais de alumínio, uma vez que a DFO extrai o alumínio dos tecidos, aumentando seu nível plasmático, ocasionando uma melhor avaliação do resultado (ESPARZA et al., 2010; KANET et al., 2010). A dosagem do alumínio na urina pode ser utilizada para monitorizar a exposição ocupacional, opção não utilizada na avaliação dos pacientes em tratamento por hemodiálise.

A análise dos dados apresentados na Tabela 1 demonstrou que 32 pacientes estudados foram do sexo masculino, representando 66,6%, e 16 pacientes foram do sexo feminino representando 33,3%, o que revela que no grupo de estudo a IRC atingiu mais indivíduos do sexo masculino. Foi observado que a diferença nas dosagens de alumínio não se mostrou significativa nos anos de 2007 e 2008, entre os indivíduos estudados. O tempo de hemodiálise utilizado neste estudo e o limitado número de participantes podem ter contribuído para este achado. Torna-se importante enfatizar que as complicações decorrentes do acúmulo de alumínio provavelmente dependem de um tempo maior de insuficiência renal. Com a doença, estes pacientes estão sujeitos a uma maior retenção do alumínio no organismo. Em longo prazo, o acúmulo de alumínio pode estar relacionado a diversas doenças como: encefalopatias, doenças ósseas, anemias. Estudos adicionais, envolvendo um grande número de indivíduos apresentando insuficiência renal há mais tempo são essenciais para esclarecer, com fidedignidade, a relação entre o acúmulo de alumínio e o tratamento por hemodiálise em pacientes com IRC.

As correlações apresentadas na Tabela 2 encontram-se de acordo com a literatura. Foi observada uma correlação positiva e significativa da ordem de 69% entre os níveis plasmáticos de uréia pré-diálise e creatinina (Tabela 2). Os níveis plasmáticos de uréia pós-diálise e creatinina tam-

bém apresentaram uma correlação positiva e significativa, demonstrando que os resultados das dosagens de uréia e creatinina podem ser avaliados em conjunto, uma vez que as duas substâncias são excretadas via renal, apresentando uma importância fundamental para o diagnóstico e acompanhamento da IRC. Também foi observada uma correlação significativa (65%) entre os níveis de uréia pré-diálise e potássio, que também já foi descrita pela literatura, considerando que cerca de 80% do potássio é excretado pelos rins. O mesmo fato pode ser corroborado pela correlação significativa encontrada entre os níveis plasmáticos de creatinina e fósforo (67%). O estudo possibilitou observar uma associação entre os níveis plasmáticos de alumínio e uréia pré-diálise na análise multivariada, no entanto, quando foram analisadas de forma isolada, nenhuma correlação foi observada entre os parâmetros estudados.

O alumínio demonstrou estar acima de 10 mg/L em 58,33% dos pacientes em 2007 e 79,16% em 2008 (Tabelas 3 e 4), demonstrando um aumento de 20,83% na dosagem de alumínio, mas dentro dos padrões aceitáveis para paciente submetido a programa regular de hemodiálise (até 30 mg/L). Também foi observado um aumento médio nos níveis plasmáticos de alumínio de um ano para o outro, a média que em 2007 era de 14,2mg/L, passou para 16,2mg/L em 2008, como demonstrado na Figura 1, no entanto, não foi observada diferença estatística entre as médias. Um paciente em 2007 e dois em 2008 demonstraram estar acima do nível aceitável para pacientes em programa Regular De Hemodiálise, Mas Não Sendo Representativo Para O Grupo Estudado.

CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou uma associação independente entre os níveis plasmáticos de alumínio e uréia pré-diálise na regressão linear múltipla. No entanto, quando os dados foram analisados de forma isolada, nenhuma correlação foi observada entre os parâmetros estudados. Este achado sugere que a análise dos exames úteis para a avaliação de pacientes com IRC em tratamento por hemodiálise deve ser realizada de forma conjunta, e ainda, abre perspectivas para novos estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRASI, E.; PALI, N.; MOLNAR, Z.; KOSEL, S. Brain aluminum, magnesium and phosphorus contents of control and Alzheimer-diseased patients. *J. Alzheimers. Dis.* v.7, p. 273-84, 2005.

ANVISA. Agência Nacional da Vigilância Sanitária, Resolução RDC 154, de 15 de junho de 2004. Diário Oficial da União: Poder Executivo, 17 de jun 2004.

AZIK, F.M.; EKIM, M.; SAKALLIOGLU, O.; AYDIN, A. A different interaction between parathyroid hormone, calcitriol and serum aluminum in chronic kidney disease; a pilot study. *Int. Urol. Nephrol.* 2010 Jun 10. [Epub ahead of print].

BOHRER, D. Alumínio em diálise: Uma visão analítica. *J. Bras. Nefrol.* v. 19, p.264-70, 1997.

BONDY, S.C. The neurotoxicity of environmental aluminum is still an issue. *Neurotoxicology.* 2010 May 27. [Epub ahead of print].

DE VOTO, E.; YOKEL, R.A. The biological speciation and toxicokinetics of Aluminium, reviews and commentaries. *Environ. Health. Perspectives.* v. 102, p. 940-50, 1994.

ESPARZA, J.L.; GARCIA, T.; GÓMEZ, M.; NOGUÉS, M.R.; GIRALT, M.; DOMINGO, J.L. Role of Deferoxamine on Enzymatic Stress Markers in an Animal Model of Alzheimer's Disease After Chronic Aluminum Exposure. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2010 May 9. [Epub ahead of print]

FLATEN, T.P. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water, *Brain. Res. Bull.* v. 55, p. 187-96, 2001.

FORBES, W.F.; HILL, G.B. Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease? Yes. *Arch. Neurol.* v. 55, p. 740-1, 1998.

JOST, C. L. Determinação simultânea de Al (III) e Fe (III) em fluidos pós-hemodiálise empregando espectrofotometria e métodos de calibração multivariada. 2005. 102f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, Santa Maria.

KAN, W.C.; CHIN, C.C.; WU, C.C.; SU, S.B.; HWANG, J.C.; WANG, H.Y. Comparison of low-dose deferoxamine versus standard-dose deferoxamine for treatment of aluminium overload among haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* V. 25, p. 1604-8, 2010.

KAUSZ, A.T.; ANTONSEN, J.E.; HERCZ, G.; PEI, Y.; WEISS, N.S.; EMERSON, S. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients, *Am. J. Kidney. Dis.* v. 34, p.688-93, 1999.

PENNINGTON, J.A.; SCHOEN, S.A. Estimates of dietary exposure to aluminium. *Food. Addit. Contam.* v. 12, p.119-28, 1995.

SAVORY, J.; WILLS M.R. Aluminium and chronic renal failure: Sources, absorption, transport and toxicity. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* v. 27(1), p. 59-106, 1989.

TOUSSAINT, N.D. Review: differences in prescription between conventional and alternative haemodialysis. *Nephrology.* v. 15, p. 399-405, 2010.

YOKEL, R.A.; McNAMARA, J.P. Aluminium toxicokinetics: An updated minireview. *Pharmacol & Toxicol.* v. 88, p. 159-67, 2001.

YOKEL, R.A. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology.* v. 21(5), p. 813-28, 2000.