

Anemia de doença crônica na doença renal crônica

Anemia of chronic disease in chronic kidney disease

Wander Valadares de Oliveira Junior¹; Catarina Lorena Alexandre Zica¹; Ingrid Pabline Pereira de Gouveia¹; Mariana de Oliveira Vasconcelos¹; Roselaine Ramos de Oliveira¹; Tayna Silva Oliveira¹

1-Centro universitário UNA Bom Despacho

Resumo

Introdução: A Anemia de doença crônica (ADC) é classificada como uma anemia que surge quando há alguma doença de característica crônica, seja infecciosa, inflamatória ou neoplásica. Em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), a fisiopatologia da ADC manifesta-se, quando há uma resposta imunológica mediada por citocinas ocasionando aumento da ferritina, retraindo mais ferro nos macrófagos. O diagnóstico da ADC é feito por intermédio da avaliação clínica do paciente e exames laboratoriais. Deve-se adotar medidas terapêuticas como reposição do ferro, administração de eritropoietina e transfusão de concentrado de hemácias. **Objetivo:** Revisão narrativa da literatura envolvendo os diversos fatores relacionados com a ADC na DRC. **Metodologia:** Busca consolidada em artigos científicos, teses, resenhas e dissertações, nas bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico, Portal de Periódicos CAPES e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) usando as palavras chaves “anemia de doença crônica” and “doença renal crônica”. **Resultados:** A DRC é uma doença que cursa com um perfil inflamatório crônico e complicações podem surgir, a ADC é uma das principais morbidades existentes entre esses pacientes, levando ao aumento do número de óbitos entre esses pacientes. Conhecer a fisiopatologia dessa anemia, permite melhores tratamentos e melhor qualidade de vida para esses pacientes. **Conclusão:** A ADC constitui uma das complicações mais comuns em pacientes com DRC em estágios mais avançados, o que impacta diretamente em sua qualidade de vida. O conhecimento da fisiopatologia da ADC, do perfil inflamatório desse paciente mediado pelas citocinas, assim como, a busca de possíveis alvos terapêuticos, devem ser considerados.

Palavras chave: Anemia de doença crônica; doença renal crônica; inflamação; hemoglobina

Autor correspondente:

Wander Valadares de Oliveira Junior
Rua Afrânio Peixoto 1975 Apto 202
Bairro: São Judas Tadeu
CEP: 35501-284 - Divinópolis – MG
E-mail: wanderjunior@prof.una.br
Telefone: (37) 98815-3128

Recebido em: 12/12/2018
Revisado em: 07/04/2019
Aceito em: 10/05/2019
Publicado em: 30/06/2019

Abstract

Introduction: Anemia of Chronic Disease (ACD) is classified as an anemia that arises when there is some chronic characteristic disease, whether infectious, inflammatory or neoplastic. In patients with chronic kidney disease (CKD), the pathophysiology of CKD is manifested when there is a cytokine-mediated immune response leading to increased ferritin, retaining more iron in the macrophages. The diagnosis of ACD is made through the clinical evaluation of the patient and laboratory tests. Therapeutic measures such as iron replacement, administration of erythropoietin and transfusion of packed red blood cells should be adopted. **Aims:** Narrative review of the literature involving the various factors related to ACD in CKD. **Methodology:** Consolidated search in scientific articles, theses, reviews and dissertations, in the Scielo, PubMed, Academic, CAPES Journals Portal and Virtual Health Library (BVS) databases using the key words "anemia of chronic disease" and "chronic kidney disease". **Results:** CKD is a disease that presents a chronic inflammatory profile and complications can arise. CKD is one of the main morbidities among these patients, leading to an increase in the number of deaths among these patients. Knowing the pathophysiology of this anemia, allows better treatments and better quality of life for these patients. **Conclusion:** ACD is one of the most common complications in patients with CKD in more advanced stages, which directly impacts on their quality of life. The knowledge of the pathophysiology of ACD, the inflammatory profile of this patient mediated by the cytokines, as well as the search for possible therapeutic targets, should be considered.

Keywords: anemia of chronic disease; chronic kidney disease; inflammation; hemoglobin.

Introdução

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada por uma lesão persistente e irreversível nos rins, que culmina na diminuição ou perda da função renal ¹.

Considerado um importante problema médico e de saúde pública, a incidência e prevalência da DRC no Brasil é crescente e seu tratamento despande anualmente altos custos aos cofres públicos. De forma que, somente no ano de 2015, foram gastos mais de 2 bilhões de reais com terapias renais substitutivas ².

A DRC é uma doença progressiva a qual estão associadas complicações diversas, incluindo anemia, acidose metabólica, desnutrição, dentre outras ³.

Esses pacientes estão em constante estado inflamatório, atribuível a uma série de fatores, incluindo estado urêmico, desnutrição, sobrecarga crônica de volume, aumento da infecção, acidose metabólica e disfunção autonômica ⁴.

Devido ao elevado risco de complicações sistêmicas e alta morbimortalidade cardiovascular a DRC constitui um desafio para a equipe de saúde, uma vez que sua subdivisão em estágios facilita o diagnóstico, o acompanhamento, bem como as bases terapêuticas atualmente propostas ¹.

A anemia configura uma das complicações mais frequentes em pacientes com DRC. Com a má absorção no sistema gastrointestinal, há uma deficiência de nutrientes principalmente o ferro e a vitamina B12. Na anemia relacionada com a DRC, há uma deficiência na ação da eritropoietina causada por um estado inflamatório exacerbado da doença. A eritropoietina é caracterizada por um hormônio que

auxilia na proliferação e diferenciação das células hematopoiéticas ⁵.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é observada quando o indivíduo apresenta valores de hemoglobina (Hb) abaixo de 13 g/dL para homens e 12 g/dL para mulheres ⁶.

A ocorrência de anemia pode trazer consequências diversas ao paciente portador de DRC, resultando em sintomas e sinais como dispneia, fadiga, perda da capacidade cognitiva, havendo ainda uma predisposição ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, que pode levar o indivíduo ao óbito. Condição esta que está presente em quase 90% das pessoas com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) inferior a 25-30 mL/min ⁷.

A anemia na DRC tende a aparecer a partir do terceiro estágio de DRC. Um bom diagnóstico e um tratamento precoce são indispensáveis a fim de prevenir os efeitos prejudiciais da anemia no sistema cardiovascular e nervoso, associados com a progressão da DRC. Devido ao fato de apresentarem anemia frequentemente, pacientes diabéticos devem ter cuidado dobrado, na finalidade de evitar complicações da doença ^{8,9}.

Entre os tratamentos desse tipo de anemia, o mais utilizado é o uso de agentes estimuladores da eritropoietina (AEE), os quais visam atingir valores de hemoglobina entre 11 e 12 g/dL. Porém se houver persistência da anemia, mesmo após o uso de AEE, os valores de ferro devem ser avaliados e o paciente deve ser mantido com estoques de ferro dentro da normalidade. Dessa forma, o tratamento com AEE

deve ser iniciado se os níveis de hemoglobina se mantiverem inferiores a 11g/dL¹⁰.

Considerando a alta ocorrência de anemia de doença crônica em pacientes com DRC, sua importância clínica e as diversas lacunas existentes na literatura, este artigo tem por objetivo fazer uma revisão narrativa da literatura, referenciando a fisiopatologia da anemia de doença crônica e a presença de inflamação na DRC.

Metodologia

Este estudo consiste numa revisão narrativa da literatura, com o foco de abranger os aspectos da anemia de doença crônica associada à doença renal crônica.

Dessa forma, realizamos uma revisão narrativa de literatura, consolidada por meio de artigos científicos, teses, resenhas e dissertações, nas bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico, Portal de Periódicos CAPES e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) usando as palavras chaves “anemia de doença crônica” and “doença renal crônica”. Após a busca, a seleção dos artigos foi feita por meio da leitura dos títulos e resumos e àqueles selecionados foram realizadas a leitura na íntegra, para confirmar se estavam de acordo com o objetivo da pesquisa.

Os critérios de inclusão foram: artigos entre 2001 e 2018, em português, inglês e espanhol, que se enquadram dentro do tema proposto. Os critérios de exclusão foram: artigos anteriores a esse período e em outros idiomas. O protocolo seguido para a leitura de cada periódico, consistiu em dar enfoque no assunto abordado “anemia de doença crônica na doença renal crônica,” grifando os trechos de maior relevância, e posteriormente fazendo uma discussão sobre o tema abordado em cada artigo.

Discussão

Doenças crônicas não transmissíveis

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) encontram-se entre as principais causas de óbito, e são responsáveis por cerca de 60% das causas de morte em todo o mundo, além de causarem impactos econômicos e na sociedade de um modo geral¹¹.

Desde a década de 60, o Brasil vem sofrendo mudanças epidemiológicas, transições demográficas e nutricionais, com isso as DCNT vêm tomando um papel importante na sociedade, tornando-se uma prioridade no cenário da saúde brasileira.¹²

A ocorrência dessas doenças depende de vários fatores, isto é, são multifatoriais, são acompanhadas por predisposição genética juntamente com comportamento de risco como o tabagismo, sedentarismo, obesidade, dislipidemia, uso nocivo do álcool e alimentação não saudável¹³

Dentre os vários tipos de DCNT pode-se citar diabetes mellitus, câncer, doenças cardiovasculares e doenças renais¹².

A DRC, apesar de ser uma DCNT, apresenta uma evolução rápida e progressiva, se tornando um grave problema de saúde pública de âmbito nacional e mundial. Há dados epidemiológicos que mostram que o número de pacientes com DRC deverá duplicar nos próximos 10 anos, as principais causas dessa doença são a diabetes e a hipertensão, doenças essas que tem se tornado mais prevalente no Brasil e no mundo, nos últimos anos^{3,5}.

Doença renal crônica

Os rins são essenciais para o funcionamento do organismo humano, uma vez que estão envolvidos em funções vitais como a eliminação de resíduos, controle dos fluidos corporais e equilíbrio nutricional do organismo. Por exercerem tantas funções, há de se esperar que o comprometimento da função renal afete diretamente a homeostase do organismo³.

Na DRC ocorre uma diminuição progressiva da função renal, que resulta em perdas das funções regulatórias, excretórias e endócrinas do rim, podendo haver diminuição da taxa de filtração glomerular¹⁴. A função renal é então avaliada pela TFG, e de acordo com o grau de função renal do paciente, a DRC é dividida em seis estágios funcionais, conforme pode ser observado na Tabela 1⁸.

A avaliação da TFG constitui o principal método no diagnóstico da DRC, uma vez que a TFG é considerada a melhor medida do funcionamento renal em pacientes com DRC e em indivíduos normais^{15,3}.

A análise da TFG é realizada considerando-se que o nível da filtração glomerular é influenciado pela idade, sexo e massa muscular. Em geral, a TFG diminui com a idade, portanto, é resultado do processo normal de envelhecimento. Contudo, a fim de se caracterizar o quadro de DRC deve-se observar a TFG média estimada conforme a idade, cujos valores são apresentados na tabela 2.

A detecção precoce, bem como o tratamento terapêutico correto são indispensáveis no retardamento da progressão da DRC, o que consequentemente evita ou posterga a perda irreversível da função renal¹.

Uma vez que a DRC envolve causas diversas, o tratamento dos pacientes com DRC requer inicialmente o conhecimento de aspectos distintos, como o estágio da doença, grau e complexidade da lesão renal, velocidade da diminuição da TFG, dentre outros³.

No estágio mais avançado da DRC, quando a TFG se apresenta inferior a 15 mL/min é considerada falência funcional renal, ou seja, o paciente precisa realizar a depuração artificial do sangue ou ser submetido à terapia de substituição renal¹⁶.

TABELA 1 – Estadiamento e classificação da DRC.

Estágios	Taxa de filtração glomerular (mL/min)	Grau de insuficiência Renal (IR)
0	>90	Ausência de lesão renal
1	>90	Lesão renal com função renal normal
2	60-89	IR leve ou funcional
3	30-59	IR moderada ou laboratorial
4	15-29	IR severa ou clínica
5	<15	IR terminal ou dialítica

IR = insuficiência renal.

Fonte: (Adptado de Abensur *et.al.*, 2010).

TABELA 2 – Taxa de filtração glomerular média estimada com base na idade.

Idade (Anos)	TFG estimada
20-29	116
30-39	107
40-49	99
50-59	93
60-69	85
70 ou mais	75

TFG: Taxa de Filtração Glomerular. **Fonte:** (Adaptado de Mira *et al.*, 2017).

Para o tratamento de pacientes com DRC, devem ser analisados e reconhecidos os fatores que englobam a doença, como o estágio, velocidade da diminuição da filtração glomerular e complicações relacionadas à doença de base. A terapia renal substitutiva (TRS) é adotada como uma maneira de suprir os danos causados pela DRC ¹⁷.

No estágio mais avançado da doença, a hemodiálise é o tratamento dialítico mais empregado, realizado durante toda a vida do paciente ou até que este se submeta a um transplante renal ¹⁸. A hemodiálise consiste no processo de filtração e depuração de substâncias indesejáveis do sangue como a ureia e a creatinina, o qual é realizado utilizando-se um dialisador, aparelho que substitui as funções renais ¹⁹.

Por fim, os pacientes com DRC terminal têm ainda a sua disposição o transplante renal, técnica

reconhecida como um grande avanço da medicina e que fornece anos de vida aos pacientes ²⁰. O transplante renal é um procedimento cirúrgico que consiste na transferência de um rim sadio de um doador para um indivíduo portador de DRC, de forma que o rim implantado passa a desempenhar as funções renais. No que diz respeito à origem do rim a ser transplantado, este pode ser oriundo de doadores vivos ou doadores falecidos ²¹.

No quadro de DRC, à medida que ocorre a perda progressiva da função renal, surgem manifestações clínicas diversas e a anemia constitui uma das principais complicações da DRC, estando diretamente relacionada com a intensidade da insuficiência renal, uma vez que se apresenta em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 25-30 mL/min, geralmente com hemoglobina <13.0 g/dL ²².

Anemia geral

Anemia é um quadro patológico caracterizado pela diminuição da massa eritrocitária total, acompanhada por valores de hemoglobina sérica abaixo do normal. A anemia constitui um dos principais problemas de saúde pública mundial, atingindo mais de um quarto da população mundial ²³.

De acordo com a OMS, anemia é toda circunstância na qual o índice de hemoglobina sérica encontra-se abaixo do normal (< 12g/dL para mulheres e < 13g/dL em homens). Quanto às causas, a anemia pode ser causada pela carência de um ou mais nutrientes essenciais, como ferro, proteínas, vitamina B₁₂ e ácido fólico ²⁴ ou podem ser de caráter hereditário, como as anemias hemolíticas: anemia falciforme e talassemias por exemplo, além disso, existem as anemias aplásticas, sideroblásticas e a anemia de doença crônica.

A anemia pode estar associada ao retardo no desenvolvimento do sistema neuropsicomotor, além de um comprometimento da imunidade celular e diminuição da capacidade cognitiva ²⁵. Trata-se de uma doença de prevalência mundial, que abrange todas as classes socioeconômicas. Contudo, crianças, gestantes, lactantes, meninas adolescentes e mulheres adultas em fase de reprodução, pessoas com DCNT são os grupos mais afetados pela doença ²⁶.

A eritropoiese é rigorosamente regulada por hormônios, citocinas, vitaminas, fatores de crescimento que assegura que o oxigênio atinja todas as células do corpo. A anormalidade ou patologia que pode interferir em um ou mais desses fatores, podem desencadear diferentes tipos de anemia ²⁷. Podemos citar a anemia de doença crônica, que é a segunda maior causa de anemias no mundo todo, caracterizada por ser um distúrbio associado a diversos fatores como doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas ²⁶.

Anemia de doença crônica

A anemia de doença crônica (ADC) está sempre associada à uma doença de base. Geralmente doenças infecciosas, neoplásicas ou inflamatórias. Dentre essas doenças podemos citar o diabetes mellitus, câncer, obesidade e doença renal crônica ²⁸.

Especialmente na DRC, a anemia pode ser detectada no momento do diagnóstico, e sua principal causa é a diminuição da capacidade dos rins em produzir a eritropoietina (EPO). Porém, deficiência de ferro e outros fatores correlacionados com o processo inflamatório crônico da DRC, podem estar contribuindo no desenvolvimento e instauração dessa anemia ⁴.

A eritropoietina é encarregada pela produção de eritrócitos ou glóbulos vermelhos. Em quadros de doença renal, os rins não conseguem produzir a eritropoietina em valores suficientes, consequentemente causando uma diminuição dos eritrócitos dando o surgimento da anemia ¹⁰.

O quadro de anemia é caracterizado por uma anemia normocítica e normocrônica, mas, em alguns casos mais graves, pode se caracterizar como uma anemia microcítica e hipocrômica. Geralmente o acompanhamento da anemia na DRC é iniciado quando o nível de hematócrito no sangue é inferior a 33% em mulheres pré-menopausa ou 36% em mulheres pós-menopausa e homens ⁸.

Etiologia

A anemia em pacientes com DRC pode ter como causas multifatoriais diversas tais como: carência de ferro, ácido fólico ou vitamina B₁₂, hemólise, hiperparatireoidismo, perdas sanguíneas, síndromes mielodisplásicas e o próprio processo inflamatório crônico, inerente à DRC ²⁹. Contudo, sua principal causa trata-se da deficiência de eritropoietina, um hormônio sintetizado nos rins e responsável pela produção e diferenciação dos eritrócitos. Uma vez que a função dos rins em paciente com DRC encontra-se comprometida, culmina-se na diminuição na síntese de eritrócitos na medula óssea ³⁰. Por intermédio da ativação do sistema imunológico celular, há uma ativação dos macrófagos com a secreção de citocinas, caracterizando a ADC. É cada vez mais frequente no mecanismo central da patogênese a participação dos monócitos e macrófagos, justamente pelo perfil inflamatório do paciente ²⁵.

Sinais clínicos

Na maioria dos casos, a ADC se agrava com a doença de base, isto é, os sinais se intensificam de acordo com a doença primária que culminou no surgimento da DRC. No caso da ADC relacionada com a DRC, é observada em cerca de 90% dos pacientes com TFG inferior a 25-30 mL/min. Dentre os sinais e sintomas apresentados por pacientes com anemia, cita-se: fadiga, redução da libido, dificuldade na realização de exercícios, distúrbios do sono e redução da função cognitiva, eventos estes que impactam negativamente na qualidade do paciente e em casos mais sérios pode estar relacionada com a deficiência cardiovascular, o que pode ocasionar a morte deste paciente ²¹.

Fisiopatologia

O ferro está presente na hemoglobina, é um mineral de fundamental importância para a eritropoiese, além de ter participação no transporte de oxigênio de dióxido de carbono. A hemoglobina possui quatro subunidades, cada subunidade contém um grupo heme ligado a um átomo de ferro (Fe²⁺) central que possibilita a ligação a outros elementos como o oxigênio e o dióxido de carbono ³¹.

O fígado é o local da produção de proteínas de transporte de ferro. Essas proteínas contêm as maiores reservas de ferro não funcionais (Ferritina e hemossiderina). A ferritina é solúvel e é a principal proteína que armazena o ferro. Já a hemossiderina é semelhante em relação à sua estrutura, porém tem mais

ferro e é insolúvel. O ferro também pode ser armazenado em células reticuloendoteliais (SRE) da medula óssea e do baço³².

O ferro obtido pela dieta é absorvido especialmente no duodeno, porém apenas o ferro ferroso é absorvido e transportado pela membrana apical do enterócito para a membrana basolateral, este é então exportado através da membrana basolateral dos enterócitos pela ferroportina, depois ligado à transferrina no plasma e transportada para uso em órgãos-alvo e seu armazenamento³².

O metabolismo humano regula rigorosamente as reservas corporais de ferro, a fim de fornecer ferro adequado às necessidades celulares sem causar toxicidade. O organismo não possui um mecanismo que excrete o excesso de ferro, portanto a homeostase é rigidamente controlada, de forma que limite a absorção de ferro entérico por meio do enfraquecimento da saída dos enterócitos³³.

A liberação desse mineral é regulada pela hepcidina, um hormônio que é produzido pelos hepatócitos. Quando os estoques de ferro estão adequados ou elevados, a hepcidina é secretada e se liga à ferroportina intestinal, causando internalização e destruição da ferroportina. A diminuição da ferroportina faz com que o ferro absorvido permaneça no enterócito, onde é perdido pela liberação dos enterócitos. Por outro lado, quando os estoques de ferro estão abaixo do normal, a produção e a secreção da hepcidina são suprimidas, aumentando a liberação de ferro dos enterócitos para o sangue³⁴.

A ADC de um modo geral representa uma defesa do organismo. Como já dito, a ADC depende de uma doença de base, e a entrada de micro-organismos, desregulação da imunidade e a proliferação de células malignas podem levar à ativação dos linfócitos da linhagem T e os monócitos³⁵.

Após a ativação do sistema imune, há a liberação de alguns mediadores como as citocinas: IL-1, IL-6, TNF- α e INF- γ ³⁶. A IL-6 estimula a expressão da hepcidina inibindo a absorção duodenal do ferro. Como resultado, ocorre uma diminuição do ferro sérico levando uma atenuação da liberação do ferro para a M.O, conseqüentemente contribuindo para o surgimento da anemia, mesmo com a presença das reservas totais do ferro, causando a deficiência funcional de ferro. O IFN- γ também contribui para a diminuição da expressão de ferroportina³⁷.

Além disso, o IFN- γ tem a função de estimular a captação do ferro no estado ferroso. Já a IL-10 atua na regulação da expressão do receptor de transferrina, aumentando sua captação ligada ao ferro. Outro mecanismo que ocorre na ADC mediada pela inflamação é a degradação dos eritrócitos mais velhos, fagocitados pelos macrófagos, para a reciclagem do ferro, induzido pelo TNF- α . As citocinas IFN- γ , IL-1, IL-6 e IL-10 causam um aumento da ferritina, retendo mais ferro nos macrófagos, levando assim, a uma redução do ferro sérico e como conseqüência diminuindo a disponibilidade deste para os eritrócitos.

Além do que já foi descrito, o TNF- α e INF- γ impedem a produção de eritropoietina nos rins, causando uma piora da anemia, pois os níveis de EPO no sangue estarão baixos, não diferenciando as células progenitoras de eritrócitos. Com disponibilidade limitada de ferro junto à diminuição da EPO ativa, ocorrerá o impedimento da eritropoiese, tendo como conseqüência o surgimento da anemia (Figura 1)³⁷.

A anemia na DRC é tipicamente normocrômica e normocítica, além da contagem de células vermelhas na medula óssea ser normal ou diminuída. A anemia representa um fator de risco na evolução da DRC, aumentando a probabilidade de ocorrência de complicações cardiovasculares, portanto é importante ressaltar a importância de se obter um diagnóstico precoce, a fim de se obter um melhor prognóstico⁸.

Diagnóstico

A melhor forma de diagnosticar a ADC é detectar a presença de anemia associada à deficiência do ferro (hipoferremia) ou a baixa saturação da transferrina.³⁸ A identificação da anemia pode ser prejudicada pela simultaneidade de perda de sangue ou alguma interação medicamentosa³⁵.

Além das manifestações clínicas do paciente, exames laboratoriais são imprescindíveis para o diagnóstico e determinação da ADC. Deverão ser avaliados o hemograma, morfologia das hemácias, avaliação dos reticulócitos, análise do ferro medular, ferritina sérica, saturação da transferrina, dosagem de eritropoietina e marcadores inflamatórios como citocinas e proteínas inflamatórias²⁷.

Conforme mencionado anteriormente, a ADC é caracterizada por ser uma anemia normocítica e normocrômica, porém em alguns casos, as hemácias podem diminuir de tamanho e conseqüentemente o conteúdo da hemoglobina também, refletindo uma anemia microcítica e hipocrômica³⁸. A deficiência de ferro pode estar relacionada com a causa da anemia, podendo ser mais severa naquelas com características microcíticas³⁹.

A contagem dos reticulócitos é importante para avaliar a atividade da medula óssea e sua capacidade de regeneração. Isto é, os reticulócitos podem auxiliar a classificar a anemia como regenerativa ou arregenerativas (reticulopenia). Um elevado valor da contagem de reticulócitos indica um melhor índice de regeneração³⁹. Na ADC, o número da contagem de reticulócitos é baixa, indicando uma deficiência na produção da série vermelha do sangue³⁵.

Geralmente na ADC, os valores de eritropoietina se encontram normais ou discretamente aumentados. Porém, no entanto, em casos dessa patologia em pacientes com DRC, os valores séricos de eritropoietina se encontrarão diminuídos. Como o rim é o produtor desse hormônio, quando há uma lesão renal, a secreção de eritropoietina estará comprometida²⁵.

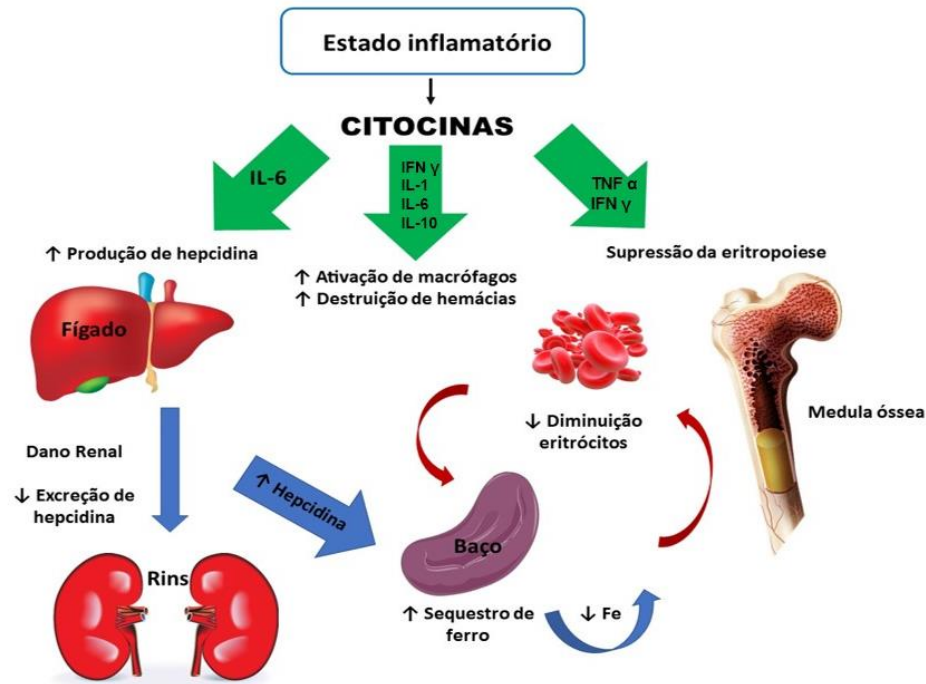


Figura 1: Fisiopatologia da anemia de doença crônica. Adaptado de Silveira et al. 2004

A concentração do ferro sérico está diminuída na ADC, isso acontece porque há um sequestro de ferro pelo sistema reticuloendotelial⁴⁰. Essa alteração pode ser chamada de “pseudo-deficiência de ferro”, de forma que há uma diminuição dos níveis de ferro nos elementos sanguíneos, porém os estoques estão normais ou aumentados⁴¹.

Os valores de ferritina sérica estão aumentados em pacientes com ADC, isso ocorre porque a ferritina é uma proteína de fase aguda, e nessas condições em que há doença inflamatória, a ferritina pode apresentar valores elevados e, conforme relatado nos parágrafos anteriores, existe a internalização do ferro extracelular para dentro das células, principalmente de macrófagos e enterócitos, uma vez que a inflamação crônica impede sua saída para ser utilizada na eritropoese, culminando em aumentos de ferritina sérica e diminuição do ferro. Dessa forma, a ferritina não expressará seus valores corretamente em relação à quantidade de ferro contida no organismo²⁵. A capacidade total de ligação do ferro pode apresentar-se em valores normais ou diminuído³⁵.

Em relação à análise do leucocitograma, as principais alterações observadas em pacientes com ADC, são leucocitose acompanhada de neutrofilia. Desvio à esquerda também podem ser notados e quanto maior for esse desvio, maior a magnitude da inflamação, podendo esta estar relacionada a algum processo infeccioso, como peritonite ou infecções piogênicas, muito comuns em pacientes em TRS^{39,40}.

Todas as alterações laboratoriais devem ser monitoradas, a fim de evitar possíveis complicações

ao paciente. Assim que diagnosticada a ADC deve ser tratada imediatamente²⁷.

Tratamento

O tratamento da ADC geralmente ocorre quando a anemia prejudica a qualidade de vida do paciente, pois como já foi descrito, a anemia é secundária a uma doença de base, geralmente uma doença com caráter inflamatório, colaborando dessa forma com os mecanismos que influenciaram o surgimento da anemia. Normalmente usam-se medidas terapêuticas como a reposição de ferro, administração de eritropoietina e em alguns casos, transfusão de concentrado de hemácias. Cada estratégia deverá ser analisada caso a caso²⁷.

Estudos clínicos demonstraram que o uso de AEE melhoram a qualidade de vida das pessoas, desde que os níveis de hemoglobina não ultrapassem 13 mg/dl, pois podem trazer doenças como hipertensão arterial e trombose de acesso vascular⁴².

Os estoques de ferro devem ser monitorados, para melhor resposta ao tratamento com eritropoietina, devido à deficiência de ferro ser uma das principais causas de falha ao tratamento. Estima-se que pacientes em hemodiálise perdem em média 2 g de ferro por ano, na própria diálise, ou por hemorragias e redução da absorção intestinal do ferro, fazendo-se necessária a avaliação e reposição apropriada deste⁴³.

Com o tratamento da anemia há uma diminuição dos sinais clínicos e melhora do quadro do paciente. Consequentemente, reduz-se a probabilidade do

paciente desenvolver problemas cardíacos graves, que podem culminar em aumento da mortalidade entre esses pacientes ⁴⁴.

Conclusão

A DRC constitui um grave problema de saúde pública, agravando-se ainda mais quando associada à anemia. A anemia constitui um dos quadros clínicos mais comuns em pacientes com DRC em estágios mais avançados, e que impacta diretamente na qualidade de vida desses pacientes. Dessa forma, logo que detectada, a anemia deve ser tratada, a fim de se evitar possíveis complicações relacionadas com a evolução do quadro de DRC, pois caso não seja corretamente tratada firma-se como um fator complicador para o paciente com DRC. Avanços no tratamento terapêutico da anemia associada à DRC já trouxeram diversos benefícios e aumentaram consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes com DRC, os quais eram frequentemente submetidos a transfusões sanguíneas, e podem, hoje, contar com tratamentos menos desgastantes, como a administração de agentes estimuladores da eritropoiese e reposição de ferro. Além disso, o conhecimento da fisiopatologia da ADC mediada pelo estudo do perfil inflamatório mediante o estudo das citocinas, podem trazer à tona possíveis alvos terapêuticos a fim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes. No entanto, apesar do grande avanço no conhecimento no mecanismo do uso desses agentes estimuladores da eritropoiese, da ADC no paciente com DRC e da inflamação, por meio do estudo das citocinas, muitos aspectos ainda precisam ser esclarecidos.

Declaração de conflitos de interesses

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

Referências

- Romão Junior, João Egidio. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 1-3, 2004.
- Menezes, F. G. D., Barreto, D. V., Abreu, R. M., Roveda, F., & Pecoits Filho, R. F. S. Panorama do tratamento hemodialítico financiado pelo Sistema Único de Saúde-Uma perspectiva econômica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 37(3), 367-378, 2015.
- Bastos, M. G., Bregman, R., & Mastroianni Kirsztajn, G. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 2010.
- Akizawa, T., Okumura, H., Alexandre, A. F., Fukushima, A., Kiyabu, G., & Dorey, J. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Literature Review. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, 22(5), 444-456, 2018.
- Nuhu, F., & Bhandari, S. Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease, the Impact of Anaemia. **Pharmaceuticals**, 11(4), 103, 2018.
- Kazmi, W. H., Kausz, A. T., Khan, S., Abichandani, R., Rutha. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. **Diseases**, 38(4), 803-812, 2001.
- HONDA, H. et al. Iron Metabolism in Chronic Kidney Disease Patients. **Contributions to nephrology**, v. 198, p. 103-111, 2019.
- Ribeiro-Alves, M. A., & Gordan, P. A. Diagnosis of anemia in patients with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, 36(1), 9-12, 2014.
- Bregman, Rachel. "Anemia na doença renal crônica." **Jornal Brasileiro de Nefrologia** 31.1. 36-41, 2009.
- Malta, Deborah Carvalho, Otaliba Libânio de Moraes Neto, and Jarbas Barbosa da Silva Junior. "Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022." **Epidemiologia e Serviços de Saúde** 20.4: 425-438, 2011.
- Malta, D. C., Bernal, R. T. I., Lima, M. G., Araújo, S. S. C. D., Silva, M. M. A. D., Freitas, M. I. D. F., & Barros, M. B. D. A. Noncommunicable diseases and the use of health services: analysis of the National Health Survey in Brazil. **Revista de saúde pública**, 51, 4s, 2017.
- CERNARO, Valeria et al. Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: From physiology to new therapeutic advancements. **Medicinal research reviews**, v. 39, n. 2, p. 427-460, 2019.
- Dantas, E. N. D. A., da Silva, E. B., da Silva, C. P., de Oliveira, N. D., de Lima Moura, R., da Silva Ponciano, C., ... & de Mendonça Falcone, A. P. Terapia Nutricional Submetida em Pacientes com Doença Renal Crônica. **International Journal of Nutrology**, 11(S 01), Trab9, 2018.
- Abensur, Hugo. "Anemia da doença renal crônica." **Jornal Brasileiro de Nefrologia** 26.3 (2004): 26-8.
- Sesso, R. C., Lopes, A. A., Thomé, F. S., Lugon, J. R., & Martins, C. T. Brazilian chronic dialysis Survey 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 39(3), 261-266, 2017.
- Salgado Filho, Natalino, and Diego José de Araújo Brito. "Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio." **Jornal Brasileiro de Nefrologia** 28.supl 2 (2006): 1-5.
- Debone, M. C., Pedruncci, E. D. S. N., Candido, M. D. C. P., Marques, S., & Kusumota, L. Nursing

- diagnosis in older adults with chronic kidney disease on hemodialysis. **Revista brasileira de enfermagem**, 70(4), 800-805, 2017.
18. Machado, Gabriela Rocha Garcia "Tratamento de diálise em pacientes com insuficiência renal crônica." *Cadernos UniFOA* 9.26 (2014): 137-148.
19. MEANS, Robert T. Anemia of Renal Failure/Chronic Kidney Disease. In: **Anemia in the Young and Old**. Springer, Cham, 2019. p. 147-156.
20. García-García, Guillermo, Paul Harden, and Jeremy Chapman. "El papel global del trasplante renal." *Nefrología (Madrid)* 32.1 (2012): 1-6.
21. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. "Manual de transplante renal." *São Paulo: ABTO* (2010).
22. Françozi, N., Bisato Ferreira Vasata, P., & Cervo, A. L. Complicações Nutricionais de Pacientes com Doença Renal Crônica Submetidos a Hemodiálise: uma Revisão de Literatura. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, 21(1), 2017
23. de Miranda, Diêgo Edmilson, et al. "Prevalência de anemia nos pacientes com doença renal crônica em tratamento de hemodiálise/Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease on hemodialysis treatment." **Brazilian Journal of Health Review** 1.2 (2018): 282-296.
24. World Health Organization. "Iron deficiency anemia. assessment, prevention, and control." **A guide for programme managers** (2001): 47-62.
25. Neuman, N. A., Tanaka, O. Y., Szarfarc, S. C., Guimarães, P. R., & Vitoria, C. G. Prevalência e fatores de risco para anemia no Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, 34, 56-63, 2001.
26. Caçado, Rodolfo D., and Carlos S. Chiatton. "Anemia de doença crônica." **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 24.2 (2002): 127-36.
27. Cernaro, V., Coppolino, G., Visconti, L., Rivoli, L., Lacquaniti, A., Santoro, D., ... & Buemi, M. Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: From physiology to new therapeutic advancements. **Medicinal research reviews**, 2018.
28. Chiba, Y., Mizoguchi, I., Hasegawa, H., Ohashi, M., Orii, N., Nagai, T., ... & Yoshimoto, T. Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. **Cellular and molecular life sciences**, 75(8), 1363-1376, 2018.
29. Agudo, R. G., Rabih, S. A., Carro, P. G., Roldán, F. P., Vega, B. P., Arias, Á. A., ... & Rodríguez, A. F. Lesiones gastrointestinales en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia. **Nefrología**, 2018.
30. Canziani, M. E. F., Bastos, M. G., Bregman, R., Pecoits Filho, R., Tomiyama, C., Draibe, S. A. & Abensur, H. Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 28(2), 86-90, 2006.
31. Witmer, Char M. "Hematologic manifestations of systemic disease (including iron deficiency, anemia of inflammation and DIC)." **Pediatric Clinics** 60.6 (2013): 1337-1348.
32. Naigamwalla, Dinaz Z., Jinelle A. Webb, and Urs Giger. "Iron deficiency anemia." **The Canadian Veterinary Journal** 53.3 (2012): 250.
33. Lemos, S. B., Liberali, R., Coutinho, V. F., & Assumpção, C. O. Biodisponibilidade de ferro e a anemia ferropriva na infância: revisão sistemática. **Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde**, 16(4), 2015.
34. Grotto, Helena ZW. "Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase." **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** (2008).
35. Weiss, Guenter, and Lawrence T. Goodnough. "Anemia of chronic disease." **New England Journal of Medicine** 352.10 (2005): 1011-1023.
36. de Carvalho, Miriam Corrêa, Emílio Carlos Elias Baracat, and Valdemiro Carlos Sgarbieri. "Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro." **Segurança alimentar e nutricional** 13.2 (2006): 54-63.
37. de Oliveira Júnior, W. V., de Paula Sabino, A., Figueiredo, R. C., & Rios, D. R. A. Inflamação e má resposta ao uso de eritropoetina na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 37(2), 255-263, 2015.
38. Nemeth, Elizabeta, and Tomas Ganz. "Anemia of inflammation." **Hematology/Oncology Clinics** 28.4 (2014): 671-681.
39. SARKAR, Joydeep; POTDAR, Alka A.; SAIDEL, Gerald M. Whole-body iron transport and metabolism: Mechanistic, multi-scale model to improve treatment of anemia in chronic kidney disease. **PLoS computational biology**, v. 14, n. 4, p. e1006060, 2018.
40. Oliveira, M. C. C. D., Ammirati, A. L., Andreolli, M. C., Nadalieto, M. A. J., Barros, C. B. S., & Canziani, M. E. F. Anemia in patients undergoing ambulatory peritoneal dialysis: prevalence and associated factors. **Brazilian Journal of Nephrology**, 38(1), 76-81, 2016.
41. ATKINSON, Meredith A.; WARADY, Bradley A. Anemia in chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 227-238, 2018.
42. Abreu, Patrícia Ferreira, João Egídio Romão Junior, and Marcus Gomes Bastos. "Use of erythropoiesis stimulating agents." **Brazilian Journal of Nephrology** 36.1 (2014): 19-23.
43. BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: anemia na Doença Renal Crônica - reposição de ferro. 2017. Anexo I da Portaria nº 365, de 15 de fevereiro de 2017. Disponível em: <<http://www.cosemsrn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/portaria365-ok.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2018.
44. National, Kidney Foundation. "KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease." **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation** 47.5 Suppl 3 (2017): S11.