



CURSO: ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL - 14ª TURMA

ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E O LABORATÓRIO CLÍNICO

ALUNA: ELLEN ACORCI DE LIMA

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

JULHO 2014

Anemia na Doença Renal Crônica e o Laboratório Clínico

1. Objetivo

Este artigo tem como objetivo, através de levantamento bibliográfico, demonstrar como a doença renal crônica influencia na formação dos eritrócitos gerando a anemia, uma situação bastante comum, e como o laboratório clínico pode ajudar na detecção deste quadro.

2. Introdução

O rins tem papel primordial na homeostase corpórea promovendo a filtração sanguínea, excreção de resíduos metabólitos, manutenção do pH sanguíneo, equilíbrio dos eletrólitos, síntese de eritropoetina, renina, prostaglandinas, tromboxanos, 1,25-OH- vitamina D3. É o órgão responsável pela produção de 90% da eritropoetina; substância responsável por estimular a produção de eritrócitos, já que a EPO estimula as células tronco hematopoiéticas para se diferenciar em pró-eritroblasto e seguir com a produção dos eritrócitos. Portanto pacientes com problemas renais crônicos frequentemente apresentam anemia por deficiência de EPO, que é do tipo normocítica e normocrômica, embora possa ser por outros fatores, como deficiência de ferro e neste caso a anemia pode ser microcítica e hipocrômica.¹

Doença Renal Crônica é caracterizada por uma síndrome metabólica onde há perda progressiva da função renal com diversas consequências para o organismo.

O papel do laboratório clínico é de suma importância para a detecção e monitoramento tanto da análise da função renal e suas comorbidades, como da anemia.

3. Metodologia

Para o desenvolvimento deste artigo foi realizado uma revisão de literatura que possibilitou desenvolver o tema e cumprir com o objetivo do trabalho.

4. Fisiologia Renal e Doença Renal

Os rins é um dos principais órgãos de função reguladora da homeostase corporal, responsável pela regulação do balanço hídrico e de eletrólitos; promove a regulação da osmolaridade dos líquidos corporais; regulação do equilíbrio ácido-básico; excreção de

produtos resultantes do metabolismo e substâncias químicas estranhas; regulação da pressão arterial; secreção de hormônios; gliconeogênese.² E desempenha suas funções através da filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular; produz a forma ativa da vitamina D que tem importância na regulação do cálcio e fosfato; em jejum prolongado os rins sintetizam glicose através de aminoácidos e outras substâncias e secretam eritropoetina, hormônio que estimula a produção de eritrócitos.³

Taxa de Filtração Glomerular é a capacidade que os rins de um indivíduo sadio e adulto têm de depurar uma substância a partir do sangue. A TFG normal está entre 120-130 mL/min de sangue e o depura de produtos finais do metabolismo proteico e também previne a perda de solutos específicos, proteínas (principalmente albumina) e componentes celulares encontrados no sangue⁴. Essa TFG pode ser mensurada laboratorialmente, através de um exame que será abordado mais adiante, chamado Clearance de Creatinina.

Os néfrons (unidade funcional do rim), não são regeneráveis, portanto as lesões glomerulares e doenças renais desencadeiam diversas alterações no indivíduo, alterações estas que levam a produção de diversas substâncias como: fator de crescimento, citocinas e hormônios, IGF1, Interleucinas 1 e 6, TGF a e b, PDGF, TNF a, endotelina, Fator Natriurético Atrial, angiotensina. Essas substâncias criam um “estado” inflamatório que acarreta perda progressiva do número de néfrons e da filtração glomerular⁵. Condição esta que tem graves consequências e comorbidades ao paciente.

5. Eritropoiese

A eritopoeise, em indivíduos sadios e adultos, ocorre na medula óssea e tem diversos fatores e nutrientes necessários para a perfeita formação dos eritrócitos. Didaticamente divide-se as fases da eritropoiese e os nutrientes utilizados em cada fase. De forma sucinta a célula tronco mieloide para se dividir e diferenciar em proeritroblasto necessita de vitamina B12 e folatos, por sua vez o proeritroblasto se divide e diferencia em eritroblasto basófilo utilizando a vitamina B12, folatos, o eritroblasto basófilo se divide e se diferencia em eritroblasto policromático utilizando vitamina B12, folatos e ferro; o eritroblasto policromático não se divide mais, apenas ocorre sua maturação ainda na medula óssea e o nutriente que utiliza é somente o ferro, dando origem ao eritroblasto ortocromático, reticulócito e eritrócito que vai pra corrente sanguínea. Como se observa, os componentes de maior importância são o ferro, ácido fólico e vitamina B12, bem como piridoxina e ácido ascórbico, já que este juntamente com o ácido hipoclorídrico facilitam a absorção do ferro que por sua vez é transportado até a medula óssea e aos órgãos de estocagem pela transferrina. A absorção da vitamina B12 requer uma substância secretada pelas células

parietais da mucosa gástrica, conhecida como fator intrínseco. O ácido ascórbico transforma o ácido fólico em ácido folínico, que é sua forma ativa, ou seja, a mucosa gástrica participa ativamente da absorção de vitamina B12 e ácido fólico, que são fatores determinantes para a formação adequada dos eritrócitos. A hipóxia renal é o fator desencadeador para a produção de EPO, hormônio secretado 90% pelos rins, que estimula a produção dos eritrócitos. A EPO acelera a diferenciação da célula-tronco mielóide multipotente para a linhagem específica da célula-mãe eritróide blastica.¹

Uma eritropoiese ineficaz vai gerar um quadro de anemia que pode ser intrínseca: originada por defeitos genéticos nas células pluripotenciais primitivas, tendo como consequência defeitos enzimáticos, defeitos de proteínas de membrana e/ou hemoglobinas anormais; ou extrínseca que ocorrem quando há deficiência dos fatores que participam da eritropoiese, não formando corretamente o eritrócito ou sua quantidade necessária ao organismo. .¹

6. Doença Renal Crônica e Anemia: bases fisiopatológicas

Os fatores desencadeantes da anemia em DRC são basicamente os mesmos que qualquer outra condição, depende de aspectos como: perda de sangue, destruição aumentada de hemácias e redução da eritropoiese. A causa mais comum de anemia em DRC é a deficiência relativa da EPO⁶. A anemia é normalmente do tipo normocítica normocrômica e normalmente aparece quando a TFG cai para 60 mL/min⁷.

Muitos estudos demonstram que o ambiente inflamatório que é causado pela DRC contribui para o aparecimento e/ou piora do quadro de anemia, tanto pela diminuição da EPO como pela diminuição da disponibilidade de Ferro, tudo isto através da ação de substâncias pró-inflamatórias que estão aumentadas na DRC⁸.

Os mediadores inflamatórios interferem na síntese e na ação da EPO, interfere na absorção intestinal e na mobilização do Ferro⁹. Também age sobre o fígado estimulando a produção de Hepsidina, peptídeo que bloqueia a absorção duodenal do ferro e também age no sistema reticulo-endotelial impedindo a mobilização do ferro dos depósitos contidos nos macrófagos¹⁰.

Foi demonstrado, in vitro, que algumas substâncias como interleucina-1-beta e Fator de Necrose Tumoral-alfa, inativam os genes GATA 2 e NF-kappaB, e dessa forma suprimem a expressão do gene da EPO e conseqüentemente diminui sua secreção¹¹.

7. Exames Laboratoriais na Doença Renal e na Anemia

O laboratório clínico auxilia o médico no diagnóstico de problema renal bem como na avaliação da existência de comorbidades, como a anemia, através de diversos exames.

Com um simples exame de urina é possível detectar a perda de proteínas na avaliação bioquímica da urina, na própria triagem com a fita de urina e/ou a presença de cilindros no sedimento urinário, que pode indicar lesão renal. De acordo com diretrizes inglesas e canadenses uma proteinúria persistente é o marcador de lesão renal mais importante. Alguns outros achados são importantes como alterações no perfil bioquímico no sangue e na urina, presença de hematuria e leucocitúria no sedimento urinário e alterações em exames de imagem.¹²

O exame considerado “Gold Standard” ou padrão ouro para avaliar a TFG é o teste de Depuração da Inulina, iohexol, iotalamato ou radiofármaco DTPA, por ser totalmente filtrável e não absorvível ou metabolizável pelos túbulos renais, porém tem alto custo e requer etapas mais trabalhosas como infusão venosa e coleta de urina em tempos determinados.¹³ Portanto o teste mais utilizado na rotina é a Depuração da Creatinina, ou Clearance de Creatinina; atualmente na própria dosagem da creatinina sérica já é necessário que se libere a TFG, que é obtida através de um cálculo pré-estabelecido⁴. Estudos demonstraram que muitas vezes a TFG está diminuída mesmo com valores séricos de creatinina dentro dos limites normais.¹⁴

Para a detecção e acompanhamento da anemia, o exame considerado padrão ouro é o hemograma, que dá os índices hematimétricos, dentre esses índices a dosagem da hemoglobina é o mais importante já que o hematócrito e o VCM sofrem alterações com o tempo de estocagem. De acordo com a recomendação da NKF homens com concentração de Hb <13,5 g/dL e mulheres com concentração de Hb <12,0 g/dL são considerados anêmicos. A contagem de reticulócitos também é solicitada e é esperado que esteja diminuído já que a produção de EPO está diminuída e a medula não responde à hipóxia. Uma contagem de reticulócitos alta indica hemólise ou perda sanguínea extravascular. A anemia na Doença Renal Crônica é do tipo normocítica normocrômica, tendo apenas diminuição da hemoglobina; um achado de microcitose indica deficiência de ferro e a macrocitose indica deficiência de vitamina B12 ou folatos¹⁵. Neste caso a dosagem de ferro e ferritina e saturação da transferrina auxiliam no diagnóstico do fator desencadeante da anemia e são de inquestionável importância para a escolha de um tratamento adequado da anemia.

8. Conclusão

A Doença Renal Crônica pode gerar diversas alterações ao paciente e comorbidades sérias quando não acompanhadas e tratadas. A anemia é a mais comum. O Laboratório Clínico tem uma participação indispensável para a detecção e monitoramento da doença renal e da anemia, isto é possível através de diversos exames considerados biomarcadores.

Lista de Abreviaturas

DR - Doença Renal

DRC – Doença Renal Crônica

EPO – Eritropoetina

Hb – Hemoglobina

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TFGe - Taxa de filtração Glomerular Estimada

Bibliografia

1 < www.ciencianews.com.br >

2 Bioquímica Clínica para o Laboratório – Valter T. Motta

3 Fundamentos da Circulação Extracorpórea – Maria Helena L. Souza e Decio Elias 2 ed.

4 e-Book Biomarcadores na Nefrologia – Roche

5 Doença Renal Crônica - Sergio Antonio Draibe e Horácio Ajzen

6 Erythropoietin deficiency na inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW.

7 Medicina Laboratorial para o Clínico - Elza S. Erchsen, Luciana de Gouvêa Viana, Rosa Malena Delbone de Faria, Silvana Maria Eloi Santos

8 Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1.
De Maria R, Zeuner A, Eramo A, Domenichelli C, Bonci D, Grignani F, Srinivasula SM, Alnemri ES, Testa U, Peschle C.

9 Anemia of Chronic Disease. Weiss G, Goodnough LT.

10 Pathophysiology of renal anemia. Eckardt K-U.

11 Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription actors GATA-2 and NF-kappaB. La Ferla K, Reimann C, Jelkmann W, Hellwig-Burgel T.

12 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(Suppl 2):S1-S246.

13 Kidney Disease and Laboratory Medicine – Edmund Lamb, Michael Delaney

14 Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e Realidade - R. Neil Dalton

15 Cecil Medicine 23rd Edition - Goldman, Ausiello