



Academia de Ciência e Tecnologia

Pós-graduação *Lato-Sensu* no nível de especialização em
Hematologia e Banco de Sangue

THAMIRES PEDROSO NUNES

ANEMIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

SANTOS

2022



Academia de Ciência e Tecnologia

Pós-graduação *Lato-Sensu* no nível de especialização em
Hematologia e Banco de Sangue

ANEMIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado em formato de artigo científico para a especialização em Hematologia laboratorial e Banco de sangue.

SANTOS

2022

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) corresponde à lesão nos rins e conseqüentemente, perda progressiva até irreversível de sua função. Nesse estágio, os rins não conseguem realizar sua função de homeostase submetendo o paciente à Terapia Renal Substitutiva. Essa terapia de alto custo abrange aparelhos que substituem a função renal como a hemodiálise. (BASTOS, 2010)

Dentre as inúmeras complicações da DRC, relata-se a anemia, que é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais. Na DRC, a anemia está associada a uma pior qualidade de vida sendo a maior morbidade com alto risco de progressão da doença de base. As perdas sanguíneas durante a hemodiálise, o hiperparatireoidismo, a carência de ferro, e a deficiência relativa da eritropoetina, ácido fólico e vitamina B12 são os principais fatores determinantes da anemia na DRC. (BASTOS, 2010)

Hoje, a DRC constitui um grande e importante problema de saúde pública no Brasil. Segundo estudos, a incidência de pacientes mantidos em programas crônicos de diálise cresce em cerca de 8% a cada ano e o gasto anual para o país (com diálise e transplante renal) corresponde cerca de 1,4 bilhões de reais. A detecção precoce da doença renal assim como condutas médicas e terapêuticas pode auxiliar no retardamento de sua progressão reduzindo o sofrimento aos pacientes e os gastos anuais com as terapias. Dessa forma é essencial a capacitação e conscientização para o acompanhamento médico dos pacientes, principalmente para portadores de disfunção renal leve, pois sua evolução pode ser silenciosa e assintomática. O diagnóstico e a conduta correta são essenciais para retardar a progressão da doença assim como suas complicações e comorbidades. (National Kidney Foundation,2017)

2. Metodologia

Este presente estudo consiste numa revisão bibliográfica da literatura, com foco em explorar os aspectos da anemia associada à doença renal crônica.

A revisão foi consolidada por meio de artigos científicos, teses e dissertações nas principais bases de dados: Scielo, Google Acadêmico, PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) usando palavras chaves como “anemia na doença renal crônica” e “deficiência de ferro na doença renal crônica”. Os critérios de inclusão dos artigos foram: artigos entre 2001 a 2020, em português, inglês e espanhol que englobam o tema proposto excluindo artigos anteriores a esse período.

A seleção dos artigos foi feita com base na leitura na íntegra levando em consideração os critérios de inclusão e tema pertinentes ao assunto abordado, para na sequência serem grifados em pontos de maior relevância e discutidos ao longo do estudo.

3. Discussão

3.1 Doença renal crônica

A DRC representa uma perda lenta e progressiva da função renal ao longo dos anos. Da maneira que os rins são órgãos fundamentais para a homeostase, é claro que ao decorrer dos anos com a perda progressiva de sua função, outros órgãos também sejam comprometidos. Isso faz com que a evolução clínica da doença esteja associada a altas taxas de morbimortalidade. (SALGADO, NATALINO & BRITO, 2006)

A função renal é avaliada pela taxa filtração glomerular (TFG), portanto na DRC há diminuição da filtração associada à perda das funções endócrinas e regulatórias dos rins. O valor de referência para a filtração glomerular é de $> 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$, e quando atinge valores muito baixos como $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ se estabelece a falência funcional renal, considerado o estágio mais avançado da perda funcional progressiva constatado na DRC. (SALGADO, NATALINO & BRITO, 2006)

Independente da doença de base e a árdua terapia substitutiva ao longo dos anos, a principal preocupação são suas complicações que vão desde anemia a acidose metabólica e até óbito decorrente de causas cardiovasculares apresentadas na doença. Estudos afirmam que estes desfechos podem ser retardados ou ao menos reprimidos se a DRC for diagnosticada precocemente. (National Kidney Foundation, 2017)

Atualmente no Brasil a DRC é considerada um problema de saúde pública, isso porque está projetado que o número de pacientes dialíticos está próximo dos 120.000 a um custo superior a 1 bilhão de reais ao ano. Lamentavelmente, o tratamento da DRC muitas vezes é feito de forma inadequada, pois pacientes com disfunção renal leve são encaminhados tardiamente ao nefrologista, o que atrasa o tratamento e muitas vezes acaba avançando estágios na doença, de forma que intensificam um pior prognóstico. (BASTOS, BREGMAN & MASTROIANNI, 2010)

3.2 Estágios da doença renal crônica

Existem cinco estágios da insuficiência renal crônica. O médico nefrologista determina o estágio com base nos resultados laboratoriais dos pacientes dosando biomarcadores da função renal (Creatinina e Ureia) e a taxa de filtração glomerular (TFG). O tratamento é baseado no estágio que se encontra a doença, por essa razão que se faz extremamente necessário a detecção precoce da disfunção para que as complicações decorrentes da doenças e suas comorbidades sejam ao menos reprimidas. (BASTOS, BREGMAN & MASTROIANNI, 2010)

Na tabela abaixo estão representados os estágios da doença, considerando que o médico nefrologista avalia a progressão da insuficiência renal a medida que a TFG diminui.

Estágios da doença renal crônica		
Estágio	Descrição	Taxa de filtração glomerular (TFG)
1	Afecções renais com TFG normal	90 ou acima
2	Afecções renais com leve redução na TFG	60 a 89
3	Redução moderada da TFG	30 a 59
4	Redução grave da TFG	15 a 29
5	Falência renal	Menor que 15

(National Kidney Foundation,2017)

3.3 Anemia na doença crônica

A anemia na doença crônica está sempre associada à uma doença de base. Dentre essas doenças podemos citar o câncer, diabetes mellitus e a doença renal crônica. Especificamente na DRC, a anemia pode ser detectada no início do diagnóstico. Sua principal causa é a diminuição da capacidade dos rins em produzir a eritropoetina (EPO). (WITMER, 2013)

A EPO é um hormônio sintetizado nos rins responsável pela estimulação e controle da produção de eritrócitos. No quadro da DRC, a função dos rins se encontra comprometida, acarretando diretamente na diminuição da síntese dos eritrócitos na medula óssea. O sistema imunológico celular comanda uma ativação dos macrófagos com a secreção de citocinas, caracterizando a anemia. Essa anemia geralmente é normocítica e normocrômica. Em alguns casos mais graves pode se caracterizar como uma anemia microcítica e hipocrômica. (ABENSUR, 2004)

Usualmente, 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. Contudo, a deficiência de ferro e outros fatores com correlação ao processo inflamatório da DRC, podem contribuir na instalação e desenvolvimento dessa anemia. (WITMER, 2013)

3.4 Fisiopatologia da anemia na DRC

Entre as diversas alterações sistêmicas decorrentes da DRC se destaca a perda de massa renal devido à insuficiência. O sítio principal de produção da eritropoetina é diretamente afetado com a perda de massa ocasionando a uma deficiência na produção de eritropoetina. (ABENSUR, 2004)

A deficiência de eritropoetina traz uma resposta hipoproliferativa da medula óssea o que implica diretamente na produção de células vermelhas, conseqüentemente diminui os níveis de hemoglobina e consolida a instalação da anemia. A anemia apresenta VCM e HCM normais e a contagem de eritrócitos diminuída. (ABENSUR, 2004)

Os níveis de proteína C reativa (PCR) se encontram em constante elevação à medida que os pacientes perdem sua função renal, isso ocorre já que a DRC é um estado inflamatório. A interleucina, citocina pró-inflamatória, e o fator de necrose tumoral atuam na medula óssea, mais especificamente nas células progenitoras hematopoiéticas, de maneira oposta à eritropoetina e estimulam a apoptose. Esse estado inflamatório da DRC provoca uma situação de resistência à ação medular da eritropoetina, assim quando pacientes portadores de DRC apresentam infecções concomitantes, existe um claro agravamento da anemia. (CANÇADO & CHIATTONE, 2002)

Com essa inflamação, ocorre aumento da produção de hepcidina pelos hepatócitos. A hepcidina é um peptídeo que regula a absorção de ferro no duodeno e sua liberação das células de estoque. Altos níveis de hepcidina causam a inibição da absorção de ferro pelo duodeno e também a mobilização dos seus estoques. Logo, na DRC é comum a ocorrência de deficiência de ferro absoluta ou funcional. (ABENSUR, 2004)

A deficiência de ferro absoluta acontece devido à baixa absorção intestinal ou até mesmo perdas sanguíneas. Além da deficiência de ferro, também está presente a diminuição da saturação da transferrina e de ferritina. Já a deficiência funcional de ferro ocorre pela menor mobilização do ferro pelas células de estoque como, por exemplo, os macrófagos, já que os níveis de hepcidina estão altos devido à inflamação. Essa deficiência de ferro é aposta a deficiência absoluta quando se trata dos níveis de ferritina, apresenta valores elevados e saturação da transferrina diminuído. Dessa forma é imprescindível a reposição de ferro para tratamento da anemia na DRC. (WEISS, GUENTER & GOODNOUGH, 2005)

Alguns outros fatores podem contribuir para a instalação dessa anemia como perda sanguínea, hiperparatireoidismo e deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12. (CANÇADO & CHIATTONE, 2002)

A perda sanguínea ocorre frequentemente em portadores de DRC pois, em tratamentos como a hemodiálise, recebem heparina (anticoagulante) para evitar coagulação do sistema extracorpóreo e perdem sangue nas linhas e filtros da máquina. Essa perda sanguínea pode

decorrer-se de crônica devido a frequência dos procedimentos, o que leva o aparecimento de anemia ferropriva.(CANZIANI et al., 2006)

Outro fator que contribui para a instalação da anemia é o hiperparatireoidismo secundário. Uma das causas desse distúrbio é a complicação decorrente ao metabolismo do cálcio e fósforo na DRC, e é caracterizado pela hiperplasia das glândulas paratireoides, elevados níveis de paratormônio (PTH) e doença óssea de alto remanejamento. Na osteíte fibrosa cística, causada pelo hiperparatireoidismo secundário, substitui-se parte da medula óssea por tecido fibroso, com diminuição de massa medular, tornando-a hipoproliferativa. Além disso, há uma resistência à ação da eritropoetina na medula óssea, pois na osteíte fibrosa cística existe aumento da expressão medular de diversas citocinas. (CANZIANI et al., 2006)

Além disso, pacientes portadores de DRC apresentam frequentemente deficiência de vitaminas do complexo B e ácido fólico, essenciais no processo de maturação dos eritrócitos na medula óssea. Essa deficiência pode acontecer devido às restrições alimentares a que são submetidos durante o tratamento e à perda de apetite. (WEISS, GUENTER & GOODNOUGH, 2005)

3.5 Tratamento

O tratamento escolhido para pacientes que fazem uso da terapia renal substitutiva a longo prazo é a eritropoetina humana recombinante intravenosa. Indica-se iniciar o tratamento com 50 a 100 unidades por quilo ou até mesmo por via subcutânea três vezes por semana com suplementação de ferro. Porém, o resultado pode ser variado. Pode-se haver uma redução na produção de eritropoetina como um aumento na resistência medular à eritropoetina, sendo necessário o aumento da dose. (ABENSUR, 2004)

O objetivo é alcançar o nível sérico de hemoglobina em torno de 10 a 12 g/dL, porém é necessário um acompanhamento cuidadoso em relação a resposta de hemoglobina pois níveis acima de 12g/dL podem acarretar em eventos adversos como tromboembolia venosa, infarto e até morte. (ABENSUR, 2004)

É extremamente necessário o acompanhamento cauteloso e adequado da reposição de ferro para assegurar uma resposta assertiva à eritropoetina recombinante além da suplementação concomitante de ferro que, na maioria dos casos, leva ao aumento de eritrócitos de 8 a 12 semanas. (ABENSUR, 2004)

4. Conclusão

A anemia é uma frequente complicação da DRC que tem causas multifatoriais, porém a principal delas é a deficiência de eritropoetina. Assim que detectada a anemia deve ser rapidamente tratada, pois sua evolução está totalmente ligada ao agravamento da DRC. Avanços no tratamento da anemia relacionada à doença renal crônica trouxeram muitos benefícios aos pacientes tanto na reposição de ferro e como na terapia com eritropoetina recombinante. Antes os pacientes eram submetidos a transfusões sanguíneas e hoje podem firmar-se em terapias intravenosas trazendo mais qualidade de vida. No entanto, ainda é necessário que muitos aspectos sejam estudados e esclarecidos para que a terapia seja mais esclarecida e ainda menos desgastante ao paciente.

5. Referências

Abensur, Hugo. **"Anemia da doença renal crônica."** Jornal Brasileiro de Nefrologia 26.3 (2004): 26-8.

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.

Cançado, Rodolfo D., and Carlos S. Chiattonne. **"Anemia de doença crônica."** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 24.2 (2002): 127-36

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.

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.

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.

Weiss, Guenter, and Lawrence T. Goodnough. **"Anemia of chronic disease."** New England Journal of Medicine 352.10 (2005): 1011-1023.

Witmer, Char M. **"Hematologic manifestations of systemic disease (including iron deficiency, anemia of inflammation and DIC)."** Pediatric Clinics 60.6 (2013): 1337-1348.