

Artigo de Revisão

ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA

Bruna Salutti Peres

A anemia da doença crônica (ADC) é uma anemia ocasionada por estados patológicos crônicos, podendo ser infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos, caracterizada laboratorialmente por baixo ferro sérico na presença de estoques adequados de ferro, na maioria das vezes normocítica e normocrômica. A ADC é a anemia de maior incidência em pacientes hospitalizados, e é apontada como a segunda anemia de maior ocorrência, sendo ultrapassada apenas pela anemia ferropriva. Existem três mecanismos principais que parecem explicar a patogênese da anemia da doença crônica, a homeostase desregulada do ferro, a resposta medular inadequada à anemia, e a diminuição de sobrevivência das hemácias. As principais citocinas envolvidas no desenvolvimento desta doença são a interferona- γ , o fator de necrose tumoral α , IL-1, IL-6 e IL-10, e consequentemente alterações na expressão da hepcidina, principal regulador da homeostase do ferro. Essa revisão aborda os diversos aspectos relacionados com a fisiopatogênese, diagnóstico e terapêutico desta anemia.

Palavras-chave: Anemia de doença crônica, hepcidina, citocinas, homeostase do ferro.

INTRODUÇÃO

A Anemia de doença crônica (ADC) é a anemia de maior incidência em pacientes hospitalizados, e é apontada como a segunda anemia de maior ocorrência, sendo ultrapassada apenas pela anemia ferropriva.^{1,2}

A ADC é uma anemia ocasionada por estados patológicos crônicos, podendo ser infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos, sendo caracterizada laboratorialmente por baixo ferro sérico na presença de estoques adequados de ferro.^{2,3}

A ADC está associada a infecções crônicas como HIV, tuberculose, pneumonia, endocardite bacteriana, abscesso pulmonar, osteomielite, meningite e também está relacionada a doenças inflamatórias crônicas não infecciosas como artrite reumatoide, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, sarcoidose, doença inflamatória intestinal, doença hepática e a doenças malignas como carcinoma, linfoma, mieloma múltiplo e sarcoma.^{1,4}

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A anemia é na maioria das vezes normocítica e normocrômica, porém baseando-se nos índices hematimétricos, em 20 a 50% dos casos pode haver microcitose.²

Segundo Hoffbrand e Moss (2018), é pouco comum que o VCM se encontre abaixo de 75 fL. A ADC é geralmente de intensidade leve a moderada, com hemoglobina entre 8 a 10 g/dL, podendo não apresentar sintomas, porém mesmo nestes casos, a anemia acentua as consequências da doença base, causando uma piora no estado geral e a qualidade de vida do paciente. A intensidade dos sinais e sintomas da anemia está normalmente relacionada à doença subjacente.²

O diagnóstico da anemia da doença crônica é feito por exclusão,^{2,5} sendo caracterizado pelo ferro sérico diminuído, e ferritina sérica normal ou aumentada. Se o ferro sérico e a saturação da transferrina estiverem baixos, demonstrando alterações na retirada de ferro dos depósitos, e, portanto anormalidades na homeostasia do ferro, o diagnóstico da ADC poderá ser feito no contexto clínico do paciente depois de

excluir outras causas de anemia, como perda sanguínea simultaneamente, talassemia, e inibição da eritropoiese por drogas.²

O melhor marcador laboratorial dos estoques de ferro é a ferritina, porém quando há inflamação significativa, os níveis da ferritina sérica podem não refletir as reservas exatas de ferro devendo ser interpretados com cuidado. Na inflamação até 30 % dos pacientes com deficiência verdadeira de ferro podem ter níveis de ferritina maiores que 100 µg/L, fato este que prejudica o diagnóstico de deficiência de ferro.²

Tabela 1- “Diagnóstico laboratorial diferencial de uma anemia hipocrômica”

	Deficiência de ferro	Doença inflamatória crônica ou tumor maligno	Traço talassêmico (α ou β)	Anemia sideroblástica
VCM/HCM	Diminuídos proporcionalmente à gravidade da anemia	Normal ou levemente diminuídos	Diminuídos; muito baixos para o grau de anemia	Em geral, diminuídos no tipo congênito, mas o VCM está geralmente aumentado no tipo adquirido
Ferro sérico	Diminuído	Diminuído	Normal	Aumentado
Capacidade Ferropéxica total	Aumentada	Diminuída	Normal	Normal
Ferritina sérica	Baixa	Normal ou aumentada	Normal	Aumentada
Depósitos de ferro na medula óssea	Ausentes	Presentes	Presentes	Presentes
Ferro nos eritroblastos	Ausente	Ausente	Presente	Forma em anel
HPLC ou eletroforese de hemoglobina	Normal	Normal	HbA ₂ aumentada na forma β	Normal
HCM, hemoglobina corpuscular média; VCM, volume corpuscular médio; HPLC, cromatografia líquida de alta resolução da hemoglobina.				

Adaptado de HOFFBRAND AV, MOSS PAH. Fundamentos em Hematologia. Trad. Renato Failace. 7.ed. Artmed, Porto Alegre, 2018.

PATOGÊNESE

Existem três mecanismos principais que parecem explicar à patogênese da anemia de doença crônica, a homeostase desregulada do ferro, a resposta medular inadequada à anemia, e a diminuição de sobrevivência das hemácias.^{2,4}

Na ADC ocorrem estímulos pró-inflamatórios, como a interferona- γ , e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que provocam o aumento da expressão do DMT-1, proteína responsável pela internalização do ferro do endossoma para o citoplasma, havendo maior captação de ferro pelas células do sistema fagocítico mononuclear. Além disso, estas substâncias causam a diminuição da expressão da ferroportina, proteína responsável pela exportação do ferro dos enterócitos para a corrente sanguínea e das células que possuem estoques de ferro.^{2,4}

Outro fator importante que causa a desregulação da homeostase do ferro é o aumento de citocinas que ocorrem na inflamação, como a interleucina-6 (IL-6) e provavelmente a interleucina-1 (indiretamente por induzir a IL-6), pois estas ILs provocam o aumento da expressão da hepcidina, responsável por bloquear tanto a absorção do ferro pelos enterócitos como a exportação do ferro dos hepatócitos e macrófagos.²

A hepcidina atua ligando-se à ferroportina, induzindo sua internalização nos macrófagos e posterior degradação. A perda da ferroportina, presente nos hepatócitos e macrófagos, evita que o ferro seja externalizado para o plasma, provocando seu acúmulo nessas células e diminuindo seu transporte e posterior mobilização rumo aos eritrócitos.³

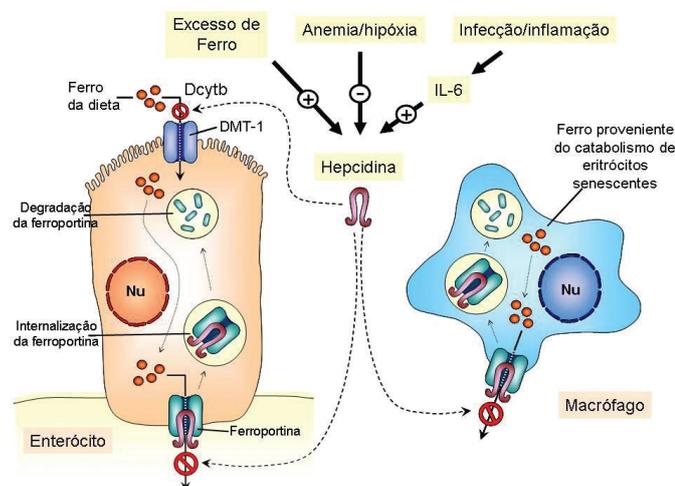
Além disso, a hepcidina inibe a transcrição de DMT-1 nos enterócitos, enquanto os níveis da ferroportina se mantêm inalterados. Estes fatos levaram à conclusão de que a atuação da hepcidina é célula-dependente, com ações diferentes nos enterócitos e macrófagos.³

Já na resposta medular inadequada da medula à anemia, a interferona- γ , que se acredita ser o maior inibidor da eritropoiese, juntamente com a IL-1, TNF- α , interferona- α , e a interferona- β , estimulam a apoptose das células progenitoras eritróides, além de diminuir a expressão de receptores da eritropoietina, e agir de maneira oposta aos fatores pró-hematopoiéticos.²

A ação da eritropoietina parece ser antagonizada diretamente por essas citocinas pró-inflamatórias, fato que explicaria por que a responsividade à eritropoietina parece estar inversamente relacionada à gravidade da inflamação crônica subjacente e aos níveis de interferona- γ e TNF- α (GOLDMAN; AUSSIELO, 2014. p.1371).

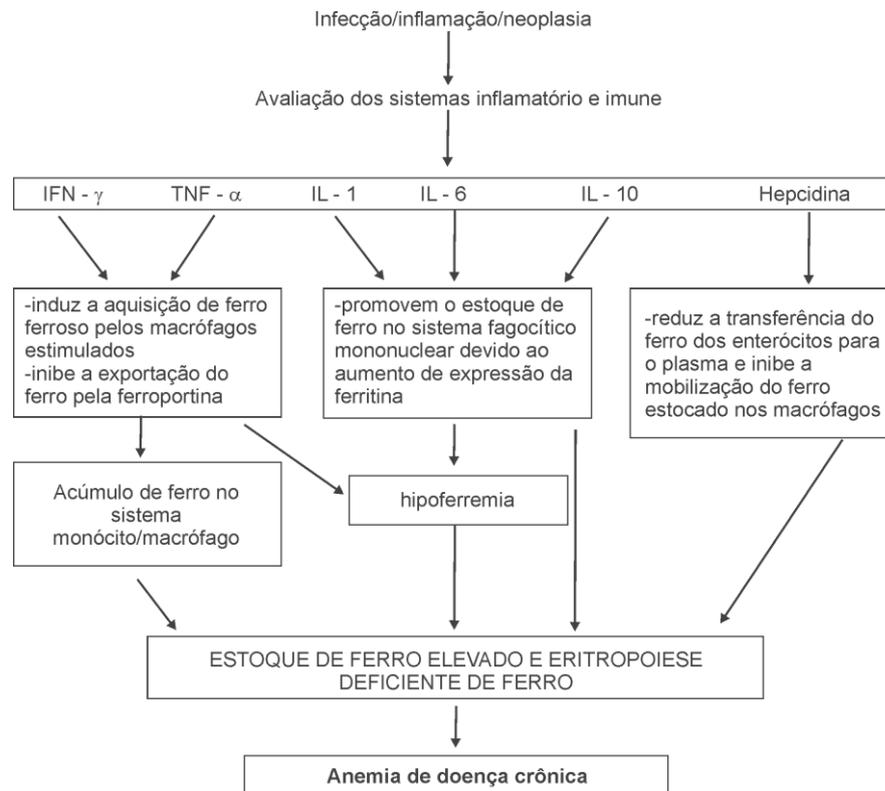
Para finalizar, nesta anemia há um aumento da fagocitose das hemácias por conta da inflamação, causando a diminuição da meia-vida dos eritrócitos.²

Figura 1- “Ação da hepcidina no metabolismo do ferro. Ao formar o complexo com a ferroportina leva à sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula, e a absorção é inibida (figura à esquerda). No macrófago, o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para a eritropoiese (figura à direita).”



GROTTO HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Rev. Bras. Hematol. e Hemoter. 2008, 30(5): 395.

Figura 2- “Alterações do metabolismo do ferro na ADC. Papel dos mediadores inflamatórios e do sistema imune nos distúrbios do ferro levando à retenção do ferro dentro dos macrófagos e limitando a sua disponibilidade para as células eritróides.”



GROTTO HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Rev. Bras. Hematol. e Hemoter. 2008, 30(5): 395.

TRATAMENTO

O melhor tratamento para a anemia da doença crônica é o tratamento bem sucedido da doença basal. Em alguns casos a reposição intravenosa de eritropoetina melhoram a anemia.^{2,4}

A transfusão de sangue leva à resolução imediata da anemia, indicada nos casos em que o paciente corre risco de vida, não sendo indicada nas anemias de grau leve e moderada, porém não deve ser uma solução de tratamento a longo prazo pelos riscos que possui.²

Mesmo nos casos em que a cura não seja possível, o tratamento da anemia de doença crônica permite aos pacientes uma melhora na qualidade de vida e talvez um melhor prognóstico da doença subjacente. Há ainda pouco tratamento da ADC mesmo em países já desenvolvidos.²

CONCLUSÃO

A anemia da doença crônica é a segunda maior causa de anemia no mundo. Sendo o entendimento da anemia de doença crônica importante, e a abordagem desta revisão busca uma atualização quanto ao que se conhece sobre a doença. Fato importante para que haja a diminuição de sub-diagnósticos e sub-tratamentos na prática médica e, conseqüentemente, para que os pacientes possam obter melhora no estado geral e maior qualidade de vida. As recentes pesquisas sobre a hepcidina revolucionaram o metabolismo do ferro e tornaram evidente seu papel central nesta regulação.

Futuramente a dosagem deste hormônio poderá se tornar uma importante ferramenta no diagnóstico diferencial de vários tipos de anemia e auxiliar no tratamento destas e de outras patologias relacionadas ao metabolismo do ferro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CANÇADO RD, CHIATTONE CS. Anemia de doença crônica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2002; 4:127-136.
2. GOLDMAN L, AUSSIELO D. Cecil - Tratado de medicina interna. Trad. Milton de Arruda Martins. Elsevier, 2014.
3. GROTTO HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Rev. Bras. Hematol. e Hemoter. 2008, 30(5):390-397.
4. HOFFBRAND AV, MOSS PAH. Fundamentos em Hematologia. Trad. Renato Failace. 7.ed. Artmed, Porto Alegre, 2018.
5. ZAGO MA, FALCÃO RP, PASQUINI R. Hematologia: Fundamentos e Prática. Atheneu, São Paulo, 2005.