

Anemia na Doença Renal Crônica

O diagnóstico de Doença Renal Crônica (DRC) acarreta grandes mudanças na vida do seu portador, criando ansiedade e muitas dúvidas tanto nos pacientes quanto nos familiares. Em adição, a DRC representa um desafio para a equipe de saúde pelo alto risco de complicações sistêmicas, elevada morbimortalidade cardiovascular e consequentemente complexo manejo.

A doença renal crônica é uma condição progressiva, subdividida em estágios que facilitam o diagnóstico, o acompanhamento, as pesquisas e as bases terapêuticas atualmente propostas.

Na tabela abaixo encontram-se os estágios da DRC.

Estágio da DRC	Ritmo de Filtração Glomerular*
I - normal	≥ 90 mL/min
II	Entre 60 e 89 mL/min
III	Entre 30 e 59 mL/min
IV	Entre 15 e 29 mL/min
V	< 15 mL/min

*obtido pelo Clareamento Renal de Creatinina mensurado em amostra de urina de 24 horas ou estimado através de fórmulas mundialmente aceitas.

Nesse artigo discutiremos uma frequente complicação: A Anemia na DRC.

A anemia constitui fator de risco de aceleração da evolução da DRC, chance aumentada de complicações cardiovasculares, além de causar forte impacto na qualidade de vida do paciente nefropata, uma vez que promove sintomas como, fadiga, dispnéia, prejuízos na capacidade cognitiva, entre outros.

Conceitualmente a anemia traduz um estado no qual a concentração de hemoglobina encontra-se abaixo dos limites de normalidade, frequentemente acompanhado de queda do hematócrito e da contagem de hemácias no sangue.

Evidências mostram que o acompanhamento da anemia na DRC deveria ser realizado a partir de hematócrito inferior a 33% (mulheres pré-menopausa) ou 36% (homens e

mulheres pós-menopausa).

Para manter uma adequada oxigenação dos tecidos, a quantidade de hemoglobina funcional circulante constitui fator chave. A hemoglobina está presente nos eritrócitos, células que, em condições normais, apresentam uma taxa de renovação de aproximadamente 120 dias. Vários são os fatores que influenciam a eritropoiese entre os quais, eritropoietina, ferro, vitaminas do grupo B, citocinas, entre outros.

A eritropoietina, decisiva na eritropoiese, é uma molécula com características hormonais produzida principalmente pelos rins, sendo responsável por influenciar o mecanismo de apoptose dos precursores da série vermelha na medula. Essa capacidade específica favorece o pool de células disponíveis para o processo de amadurecimento. Assim, a eritropoietina é essencial para a produção de hemácias pela medula óssea.

A produção de eritropoietina ocorre principalmente em fibroblastos especializados do parênquima renal, especialmente responsivos à hipóxia local. Como o rim apresenta diversos fatores regulatórios de sua própria perfusão, a hipóxia prolongada necessária para alterar consideravelmente a quantidade desse hormônio geralmente é causada por redução da hemoglobina circulante, e não apenas por reduções momentâneas da volemia ou da capacidade respiratória do indivíduo.

Ao atingir o estágio III da DRC, ocorre importante queda dos níveis de produção renal de eritropoietina, de tal forma que praticamente todos os pacientes em estágios IV e V apresentarão relevante deficiência na formação de novas células sanguíneas.

Objetivamente, a produção de eritropoietina, que normalmente correlaciona-se com a concentração de hemoglobina circulante, é alterada quando o RFG encontra-se abaixo de 40 mL/min, obtido através do Clareamento Renal de Creatinina. Estima-se uma proporção de queda da Hb em 0,3 g/dl a cada 5 ml/min de ritmo de filtração renal perdido.

É sabido que vários mecanismos que agem através do estresse oxidativo e inflamação crônica causam anemia nos portadores de DRC e podem levar à diminuição da meia-vida dos eritrócitos, aumentar a produção de hepcidina (hormônio que inibe a absorção de ferro no intestino e mobilização dos estoques de ferro), diminuir a produção da proteína transportadora de ferro, a transferrina e seu receptor e, finalmente, induzir a resistência à eritropoiese.

Fatores como o acúmulo de toxinas urêmicas (o PTH constitui um dos exemplos) são danosos à eritropoiese.

Reconhece-se ainda uma grave coagulopatia relacionada às toxinas urêmicas que, antes do advento da diálise e do uso dos agentes estimuladores da eritropoiese

(AEEs), era causa comum de morte, em pacientes renais crônicos.

Pacientes em estágio V da doença renal e aqueles em tratamento dialítico apresentam importante disfunção no metabolismo do folato, zinco, alumínio e da vitamina D, em adição às demais alterações citadas, gerando grande prejuízo à eritropoiese normal.

Assim, pacientes nefropatas tendem a cursar com anemia hipoproliferativa, normocítica e normocrômica por deficiência da eritropoiese, principalmente por deficiência na produção renal de eritropoietina em adição às negativas influências do estado inflamatório crônico presentes na DRC.

Por outro lado, uma vez instalada a anemia, é gerado um estado de hipóxia crônica que acelera o curso da DRC.

Dessa forma, muito embora a anemia faça parte do quadro evolutivo da DRC, uma vez detectada, deve ser devidamente corrigida e monitorada.

No decorrer da evolução da DRC, a anemia deve ser avaliada periodicamente, já que essa condição correlaciona-se com o valor da filtração glomerular (FG).

Pequenas diminuições na FG levam a leves variações da Hb, que geralmente não são devidamente valorizadas, especialmente por outras especialidades.

A anemia é então sub-diagnosticada e, conseqüentemente, sub-tratada o que é um fator complicador para o portador de DRC.

Avaliação Clínica e Laboratorial da Anemia na DRC

Usualmente, nos estágios I e II da DRC, é possível para o organismo manter a formação normal de eritrócitos. Porém, a partir do estágio III ocorre progressiva redução dessa capacidade.

Contudo, a presença de anemia, no portador de DRC, deve ser avaliada independente do estágio da doença renal, com o objetivo de detectar precocemente possíveis causas adicionais reversíveis.

Quando a FG atinge valores abaixo de 40mL/min, o aparecimento da anemia torna-se ainda mais comum. A população idosa merece atenção especial, uma vez que a FG pode estar diminuída, mesmo com níveis de creatinina próximos da normalidade.

Outro grupo de indivíduos que desenvolve anemia mais precocemente na DRC é o de diabéticos. Nesses, a anemia tende a ser mais severa além de tornar esses pacien

tes mais suscetíveis à doença vascular.

Por outro lado, alterações cardíacas são correlacionadas com a anemia. A DCV é a principal causa de morte em portadores de DRC, logo qualquer fator que agrave a doença cardíaca como a anemia é sempre de grande impacto, para essa população.

Para caracterizar a anemia em pacientes maiores de 15 anos com DRC utiliza-se, inicialmente, a dosagem de hemoglobina sérica (Hb).

Taxas de Hb < 13,0 g/dL em homens, e Hb < 12,0 g/dL em mulheres, são consideradas anormais.

A periodicidade sugerida para o acompanhamento da hemoglobina sérica encontra-se na tabela abaixo:

Hemoglobina sérica	Pacientes SEM anemia	Paciente COM Anemia
DRC III	1x por ano	A cada 3 meses
DRC IV e V (não-dialítico)	2x por ano	A cada 3 meses
DRC V- dialítico	A cada 3 meses	Mensalmente

Na DRC, uma vez realizado o diagnóstico de anemia, outros parâmetros hematimétricos deverão ser avaliados rotineiramente:

- Hemograma completo
- Contagem de reticulócitos
- Ferritina sérica
- Saturação da transferrina
- Ferro, Folato e B12 séricos

Se for detectada anemia ferropriva, deve-se afastar desnutrição, erro alimentar, sangramento oculto e patologias associadas, além de disfunções da medula óssea, especialmente se houver alterações em outras séries do hemograma.

Quanto à cinética do ferro, dois aspectos importantes e distintos devem ser considerados: a reserva de ferro e a disponibilidade e viabilidade do ferro. Ambos são fundamentais no processo de eritropoiese.

Cabe ressaltar que a ferritina sérica é uma proteína de fase aguda, estando aumentada em processos inflamatórios e, por isso, deve ser analisada com critério e cautela em pacientes com DRC.

Resumindo, a dosagem de ferritina sérica e a taxa de saturação de transferrina são frequentemente usadas em conjunto na definição do “status” do ferro, no diagnóstico da anemia e na decisão terapêutica.

Atualmente, são considerados os seguintes parâmetros, quanto à reserva de ferro adequada:

- Ferritina sérica > 100 ng/L, em pacientes não-dialíticos e em diálise peritoneal e > 200ng/L, em pacientes em hemodiálise;
- Saturação da transferrina > 20%, para ambos os grupos.

Uso do Ferro e dos AEEs no Tratamento da Anemia na DRC

A criteriosa suplementação de ferro corrige a deficiência, eleva os níveis de Hb e reduz a dose necessária de AEEs.

De acordo com o estágio da DRC e do grau de deficiência de ferro entre outras variáveis, a suplementação de ferro poderá ser feita via oral ou venosa, seguindo as recomendações das diretrizes em anemia e DRC.

<<http://www.sbn.org.br/suplementos_jbn/anemia1.pdf>>

<<http://www.sbn.org.br/suplementos_jbn/anemia2.pdf>>

<<http://www.sbn.org.br/suplementos_jbn/anemia3.pdf>>

<<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339891178pcdt_anemia_irc_ferro_livro_2010.pdf>>

<<http://www.saude.mg.gov.br/index.php?option=com_gmg&controller=document&id=10938-anemia-na-irc-sacarato-2010&task=download>>

Os critérios de exclusão para administração endovenosa de ferro são : anemia hemolítica, hemossiderose, hemocromatose, hipersensibilidade à medicação, ferritina sérica > 600ng/ml ou saturação de transferrina > 50%.

Durante a reposição de ferro recomenda-se monitorar o ferro sérico , a saturação de transferrina e a ferritina mensalmente , na fase inicial do tratamento (fase de ataque) e a cada três meses posteriormente.

Com relação ao índice de saturação de transferrina e ferritina, segundo a Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) são almejados saturação de transferrina > 20%, e ferritina maior que 200 ng/mL, para pacientes em hemodiálise; e em pacientes não- dialíticos ou em diálise peritoneal os alvos são saturação de transferrina > 20% e ferritina maior que 100 ng/mL.

Quanto ao tratamento com AEEs, os protocolos disponíveis devem ser criteriosamente seguidos.

<<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_a03_01.pdf>>

<<<http://www.saude.mg.gov.br/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>>

A terapia com Agentes Estimuladores da Eritropoiese (AEEs), principal abordagem de sucesso no manejo da anemia na DRC, é dependente da reserva de ferro. Entre as causas de resistência ao tratamento com eritropoetina a mais frequente é a deficiência de ferro, seguida dos processos inflamatórios crônicos, hiperparatireoidismo, infecções , perda crônica de sangue e tratamento dialítico inadequado (para aqueles em terapia renal substitutiva).

Assim, reserva adequada de ferro, correção de distúrbios do metabolismo ósseo e da acidose crônica, redução das toxinas urêmicas, identificação e ajuste de outros agravantes pró-inflamatórios e de fatores de descompensação da DRC otimizarão a resposta da medula óssea aos AEEs.

O monitoramento clínico-laboratorial periódico é fundamental, tanto na reposição de ferro quanto no uso de AEEs, a fim de reconhecer efeitos colaterais, evitar riscos adicionais e complicações graves.

O valor de hemoglobina desejado deve estar entre 10 e 12 mg/dL, com alvo de 11mg/dL. Valores de hemoglobina acima de 13 mg/dL não foram associados a ganhos, ao contrário geraram maior risco de eventos deletérios, especialmente pelo aumento da viscosidade sanguínea.

Recomenda-se suspender temporariamente o tratamento com AEEs, se nível de hemoglobina superior a 13 g/dL.

Em resumo, na DRC é fundamental que haja atenção ao diagnóstico da anemia, que uma vez presente, conduz à necessidade de avaliação da cinética de ferro. O paciente deve ser mantido com estoques de ferro dentro da normalidade e excluídas outras causas, os AEEs devem ser iniciados, se Hb em níveis iguais ou inferiores a 10g/dL.

Diante da complexidade da DRC, fica claro que muito há ainda que avançar em relação ao tratamento, incluindo a correção da anemia, especialmente no que diz respeito aos pacientes pré-dialíticos (tratamento conservador), o que reafirma a necessidade do acompanhamento periódico e sistemático da Nefrologia, desde os estágios mais precoces da DRC.

Observação: Esse artigo faz parte do Programa de Extensão : Doença Renal Crônica e ANEMIA. Disciplina de Nefrologia - Faculdade de Medicina - UFMG

Lista dos Autores:

Ana Carolina Guedes

Diego Zille

Fabrcio Braga

Hugo Mourão

Klaus Protil

Tayana Faria

Coordenadora:

Rosangela Milagres MD, PhD

Mestre e Doutora em Nefrologia – EPM – UNIFESP – São Paulo

Pos-Doutorado em Nefrologia - Kidney Research Centre, Ottawa University - Canadá

Profa. Nefrologia – Faculdade de Medicina – UFMG

milagresrosangela@gmail.com

Referencias:

RIELLA, Miguel Carlos. "Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos" 4a ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro 2003

Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Volume 2, issue 4. August, 2012

Ministério da saúde: secretaria de atenção à saúde, Portaria N 226, de Maio de 2010 - "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia na Insuficiência Renal Crônica - reposição de ferro"

Ministério da saúde: secretaria de atenção à saúde, Portaria N 226, de Maio de 2010 - "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia na Insuficiência Renal Crônica - alfa poetina"

ABENSUR, Hugo. "Deficiência de Ferro na Doença Renal Crônica". Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(Supl.2):84-88

<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/23428813/pg-242-executivo-diario-oficial-do-estado-de-minas-gerais-doemg-de-26-11-2010>