



FARESI
FACULDADE DA REGIÃO SISALEIRA

**FACULDADE DA REGIÃO SISALEIRA
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

VANDERLEI PEREIRA SANTOS

ANEMIAS E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS RENAIS

**Conceição do Coité-BA
2023**

VANDERLEI PEREIRA SANTOS

ANEMIAS E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS RENAIS

Artigo científico submetido como Trabalho de Conclusão de Curso para o curso de Bacharelado em Biomedicina para a Faculdade da Região Sisaleira, orientado pela prof. Ana Paula de Araújo Oliveira.

**Conceição do Coité-BA
2023**

Ficha Catalográfica elaborada por:
Carmen Lúcia Santiago de Queiroz – Bibliotecária
CRB: 5/1222

O41 Santos, Vanderlei Pereira
Anemias e sua relação com doenças Renais
/Vanderlei Pereira Santos. – Conceição do Coité:
FARESI,2023.
20f.;il.color.

Orientadora: Profa. Ana Paula de Araújo Oliveira.
Artigo científico (bacharel) em Biomedicina –
Faculdade da Região Sisaleira (FARESI). Conceição
do Coité, 2023.

1 Biomedicina 2 Anemia da Doença Renal. 3
Creatinina. I Faculdade da Região Sisaleira –
FARESI. II Oliveira, Ana Paula de Araújo. III Título.

CDD: 610

ANEMIAS E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS RENAIIS

Vanderlei Pereira Santos¹; Ana Paula de Araújo Oliveira².

RESUMO

Estima-se que a Doença Renal Crônica (DRC) afete cerca de 13% da população adulta em países desenvolvidos. No Brasil, aproximadamente 6 milhões de indivíduos possuem doença renal crônica. A doença renal desencadeia reações sistêmicas com comprometimento cardiovascular e alta taxa de mortalidade. Pacientes com DRC apresentam dificuldade na produção de eritropoetina, principal fator de desenvolvimento eritróide, o que tem relação direta com a diminuição da TGF. Desse modo, é importante analisar a relação da anemia-doença renal para evidenciar o processo da anemia baseado em outras relações sistêmicas e não apenas carencial. Este trabalho tem como objetivo entender como a insuficiência renal está envolvida no processo anêmico, quais indivíduos estão suscetíveis, as alternativas terapêuticas e reações adversas, a fim de mitigar as complicações da DRC.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia da Doença Renal; Eritropoetina; Creatinina.

ABSTRACT

It is estimated that Chronic Kidney Disease (CKD) affects about 13% of the adult population in developed countries. In Brazil, approximately 6 million individuals have chronic kidney disease. Kidney disease triggers systemic reactions with cardiovascular impairment and a high mortality rate. Patients with CKD have difficulty producing erythropoietin, the main factor in erythroid development, which is related to the decrease in TGF. Thus, it is important to analyze the relationship between anemia and kidney disease to highlight the process of anemia based on other systemic relationships and not just deficiency. This work aims to understand how renal failure engages in the anemic process, which individuals are susceptible, therapeutic alternatives and adverse reactions, to mitigate the complications of CKD.

KEYWORDS: Anemia of Kidney Disease. Erythropoietin. Creatinine.

¹ Discente do curso Bacharelado em Biomedicina. Faculdade da Região Sisaleira – FARESI. vanderlei.santos@faresi.edu.br

² Docente do curso Bacharelado em Biomedicina. Faculdade da Região Sisaleira – FARESI. anapaulaoliveira@faresi.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A doença renal é uma lesão permanente que pode ser observada quando a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é menor que 60mL/min/1,73m² por mais de 3 meses, tendo ou não causa definida, tornando os rins incapazes de excretar metabolitos tóxicos, como a creatinina sérica, que se eleva além dos valores normais. A doença renal desencadeia reações sistêmicas, com comprometimento cardiovascular e alta taxa de mortalidade (BARBOSA, *et. al*, 2021; ZICA, *et. al*, 2019).

A creatinina é o produto da degradação da creatina produzida no fígado, pâncreas e rins por duas reações mediadas por enzimas: transaminação e metilação, sendo excretada proporcionalmente a massa muscular, sem ser influenciada pela idade, sexo, exercício físico ou dieta, salvo em consumo excessivo de carne. Não possui influências metabólicas, sendo essencial para avaliar a função renal, entretanto, valores normais de creatinina não é indício de função renal plena. (MOTTA, 2009)

A anemia pode ser proveniente de fatores morfológicos ou fisiopatológicos e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é caracterizada pela redução da hemoglobina (Hb) à valores menores que 12g/dl e 13g/dl para mulheres e homens respectivamente. A Hb isoladamente não é usada para definir a anemia, pois em gestantes por exemplo, a redução é natural por volta da 24^a semana de gestação, resultado da hemodiluição (DE SANTIS, 2019).

Apesar de ser gerado em outros tecidos, o hormônio responsável pela produção de hemácias em sua maioria é sintetizado pelas células epiteliais próximas ao túbulo renais. Pacientes com Doença Real Crônica (DRC) ou transitória apresentam dificuldade na produção de eritropoetina, o que tem relação direta com a diminuição da taxa de filtração glomerular (RIBEIRO, *et al*.2021).

Na ausência do principal fator de desenvolvimento eritóide, os níveis sanguíneos de hemácias tendem a diminuir, trazendo ao paciente um estado anêmico que pode evoluir seguindo o nível do comprometimento renal (RIBEIRO, *et al*.2021; ZAGO, 2014). O estudo da relação Anemia-Doença Renal é pertinente pois, em alguns casos, os processos anêmicos são relacionados apenas ao metabolismo do ferro e carência de vitaminas, buscando evidenciar esse estado com outras relações sistêmicas.

O presente trabalho tem como objetivo (I) analisar como a insuficiência renal está envolvida em processos anêmicos; (II) evidenciar quais indivíduos estão suscetíveis e abordar as alternativas terapêuticas e reações adversas para o tratamento, a fim de mitigar as consequências das complicações acerca da anemia associada a Doença Renal Crônica.

2. METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica, a fim de evidenciar as potenciais causas da anemia associada com a doença renal, buscando estudos que tragam informações do processo da doença renal, como essa altera sua função e produção da série eritróide do sangue, quais os métodos de tratamento disponíveis e quais os benefícios e reações adversas.

Dessa forma, foi realizada uma revisão narrativa de literatura, consolidada através de artigos científicos obtidos dos acervos digitais da Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analise e Retrieval System on-line (MEDLINE), Google Acadêmico e livros digitais do acervo pessoal, usando como palavras chaves: “anemia”, “doença renal”, “anemia da doença renal”, “eritropoetina”, “creatinina” e “DRC”.

A seleção dos artigos foi realizada pela leitura dos títulos e resumos e àqueles selecionados foram lidos integralmente, para confirmar se estavam de acordo com o objetivo da pesquisa. Como critério de inclusão foram usados artigos entre 2017 e 2022, em português e inglês e três livros com a última edição lançada, que se enquadram dentro do tema proposto para este artigo. Artigos anteriores a esse período e em outros idiomas foram excluídos.

2.1. ORGANOGRAMA

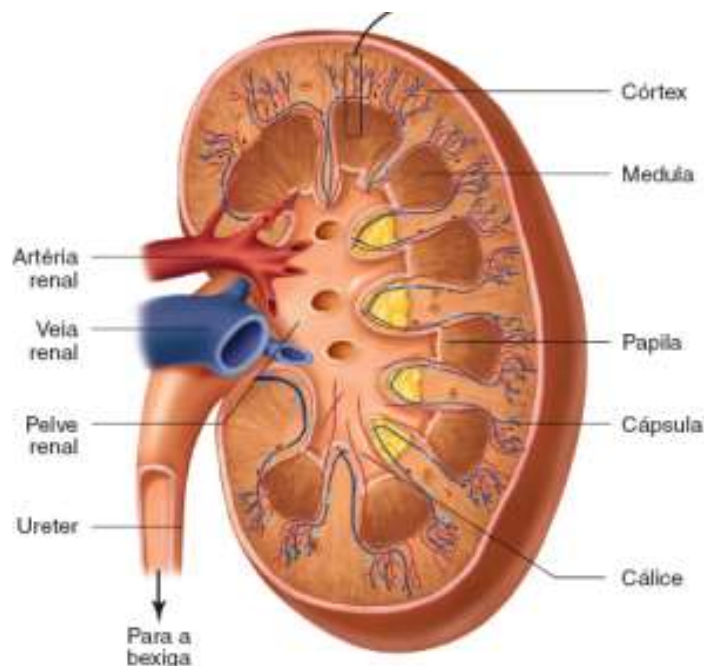
MATERIAL SELECIONADOS: 49	
EXCLUÍDOS: 25	INCLUSÕES: 24
POR DATA: 13	POR DATA: 24
OUTROS IDIOMAS: 2	IDIOMAS PTbr: 20 • IN: 3 • PT: 1

3. FISIOLOGIA RENAL E SÍNTESE DE ERITROPOETINA

3.1. Estrutura Renal

Os rins são localizados na parte posterior da parede abdominal, atrás do peritônio. O hilo é uma cavidade por onde transpassam a artéria e a veia renal, nervos e ureter. Os ureteres são formados a partir do cálice e drenam a urina a pelve renal. Toda essa estrutura é envolta em uma capsula de tecido conjuntivo e dividido em córtex e medula. O córtex e a medula renal são unidos pela papila (WIDMAIER, *et al.* 2017).

Figura 1: Estrutura básica do rim.

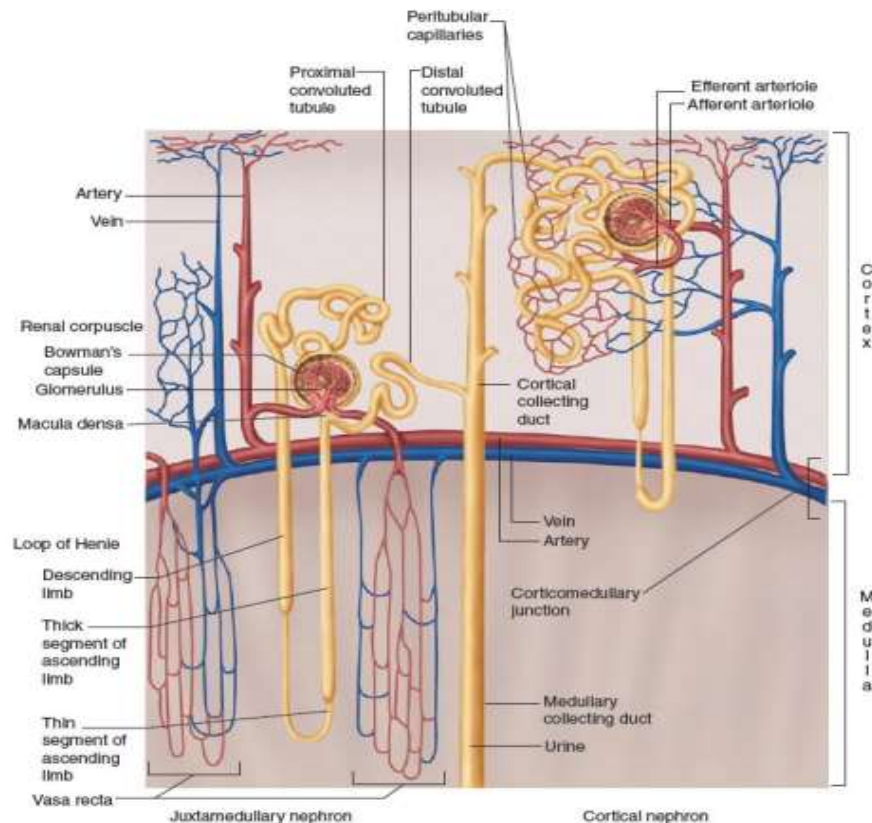


Fonte: Widmaier, *et al.* (2017, p. 761)

Cada rim é formado por aproximadamente um milhão de néfrons, sendo essas as chamadas unidades funcionais, compostas pelo corpúsculo e túbulo renal, ilustrados na *figura 2*. Esse corpúsculo renal consiste em um glomérulo e uma capsula de Bowman. O sangue entra no glomérulo, que é um emaranhado de

capilares conectados a capsula de Bowman onde cerca de 20% do plasma é filtrado, formado um ultrafiltrado desprovido de células e outros componentes maiores. Ao passar pelos túbulos esse ultrafiltrado sofre o processo de reabsorção e secreção e o excedente forma a urina (WIDMAIER, *et al.* 2017; TEXEIRA, 2021).

Figura 2: Néfron. Unidade funcional do rim.



Fonte: WIDMAIER, *et al.* (2017, p. 761)

Os rins são essenciais para o funcionamento do organismo humano, sendo responsáveis pela manutenção do equilíbrio eletrolítico, excreção de produtos do metabolismo e controle hídrico e o distúrbio dessas funções afeta de forma direta a homeostase. Além disso, possui função endócrina, secretando hormônios importantes para o pleno funcionamento sistêmico. Dentre esses hormônios, destaca-se a eritropoetina (ZICA, *et al.*, 2019; SOUZA, 2020).

3.2. Síntese da Eritropoetina

Durante a gestação a eritropoetina (EPO) é produzida no fígado e após o nascimento é secretada em sua maioria pelas células justaglomerulares que circulam os túbulos renais, porém uma pequena parte continua sendo produzida pelo fígado. A redução da EPO está presente na doença renal e sua deficiência associa-se a falência

renal progressiva, onde as células se convertem em miofibroblastos que sintetizam colágeno, perdendo sua função. Os valores de EPO pode estar abaixo do esperado e mesmo assim dentro dos níveis normais. (WIDMAIER, *et al.* 2017; ATKINSON, *et al.* 2018; FILHO, *et al.* 2022; FARINHA *et al.*, 2022).

A EPO é um hormônio glicoproteico, sintetizado no cromossomo 7 pelo gene EPO, sendo o único fator de crescimento hematopoiético produzido fora da medula óssea. O processo de eritropoiese acontece principalmente por fatores de crescimento responsáveis pelo estímulo e maturação de células precursoras, sendo o mais importante deles, a eritropoetina. A EPO liga-se aos receptores específicos dos eritroblastos regulando a sua proliferação e tempo de vida, enquanto Interleucina 3 e outros hormônios agem na função metabólica da eritropoiese. (ZAGO, 2014; ATKINSON, *et al.* 2018).

No adulto, cerca de 90% do hormônio eritropoetina é produzido no córtex renal e os outros 10% produzido por hepatócitos que rodeiam as veias centrais do fígado. No feto e neonatos são produzidos no fígado e atua nos progenitores eritóides na medula óssea. Por possuir uma meia vida de aproximadamente cinco horas, a produção necessária é de 2 UI/Kg e essa pode ser alterada por fatores ambientais, condição nutricional, alteração nos níveis de ferro (*Fe*), patologias e fatores genéticos. (ZAGO, 2014; DE LIMA, 2022)

Diferentes patologias podem comprometer a síntese de EPO e desencadear diferentes tipos de anemias. Considerada a segunda maior causa de anemias no mundo, a Anemia da Doença Crônica (ADC) é resultado de processos inflamatórios, infecções bacterianas ou parasitárias, doenças autoimunes e neoplasias. A ADC tem como características, limitar o movimento do ferro em seus estoques, inibição da eritropoiese e redução da sobrevivência das hemácias. (FILHO, 2022; JUNIOR, *et al.*, 2019; SANTANA, 2020)

A produção da eritropoetina é estimulada pela hipoxia, que inibe a hidroxilação da subunidade alfa do HIF (fator induzido por hipóxia), esse fator de transcrição genética adentra o núcleo da célula e promove a transcrição de vários genes, inclusive a EPO. A doença renal crônica (DRC) causa a diminuição das células renais, o que inviabiliza a produção de EPO em resposta a baixa concentração de oxigênio, o que resulta na anemia que pode ser notada no início do diagnóstico e sua progressão acompanha a redução da função renal. (FARINHA *et al.*, 2022; FILHO, 2022; NUNES, 2022).

4. DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Doença Renal Crônica (DRC) se resume em perda da função renal, alterando principalmente sua função excretória endócrina. Estima-se que a DRC afete cerca de 13% da população adulta em países desenvolvidos, já no Brasil, aproximadamente 6 milhões de indivíduos possuem doença renal crônica. Os dados epidemiológicos indicam que nos próximos anos esses números podem dobrar, já que a hipertensão arterial e diabetes são considerados a principal causa e tem se tornado cada vez mais frequentes no Brasil e no mundo (ZICA *et. al*, 2019; FILHO 2022).

A DRC possui cinco estágios que determina o grau de comprometimento renal, e estes estágios e níveis de comprometimento são mostrados na *figura 3*. O estágio da doença é determinado pela análise de biomarcadores renais como ureia e creatinina e taxa de filtração glomerular (TFG), sendo a TFG indicada como a melhor forma de avaliar o funcionamento renal, tanto em doentes crônicos, quanto em indivíduos saudáveis. No estágio 5 da DRC, a anemia é uma condição comum que afeta cerca de 95% dos pacientes. (ZICA, *et al*, 2019; FARINHA *et al*, 2022; NUNES, 2022)

Em 2002 uma diretriz publicada pela KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) em associação com a National Kidney Foundation teve o objetivo de padronizar a doença renal e seus estágios. Segundo essa diretriz, a DRC é estabelecida quando TFG é menor que 60mL/min/1,73m² e mesmo estado acima desse valor, esteja acompanhada por no mínimo um marcador de lesão do parênquima renal em um período maior que três meses. A relação entre o estágio da DRC, diminuição da TFG e comprometimento renal estão descritos na *tabela 1* (BARBOSA, *et al* 2021; GENERO & PERES, 2022).

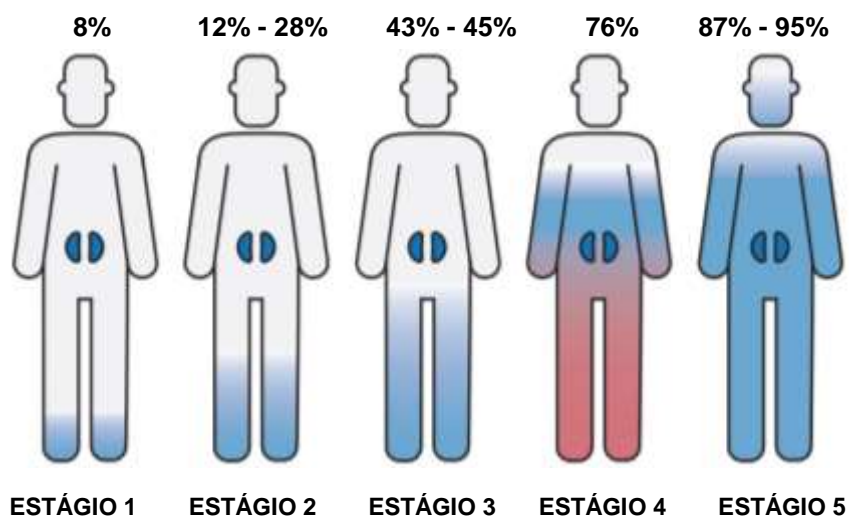
Tabela 1: Relação da TFG e insuficiência renal.

ESTÁGIO	DIMINUIÇÃO DA TFG (ML/MIN)	COMPROMETIMENTO RENAL (INSUFICIÊNCIA RENAL - IR)
0	> 90	Sem lesão renal
1	> 90	IR leve, não afeta a função renal
2	60 – 89	IR leve
3	30 – 59	IR moderada
4	15 – 29	IR a nível clínico

Fonte: Adaptado ZICA, *et al* (2019)

A TFG pode ser realizada usando substâncias exógenas como o ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), entretanto, essas substâncias têm uso restrito devido a necessidade de serem administradas diretamente no organismo dos pacientes. Por isso, a TFG é determinada pela depuração da creatinina em urina de 24 horas ou creatinina sérica. Para isso, são usados cálculos realizados pelo MDRD (Modificação da Dieta em Doenças Renais) e *Cockcroft-Gaut*. Essas equações usam os valores da creatinina sérica, considerada normal entre 0,7 mg/dl e 1,3 mg/dl e variáveis como idade, sexo, raça e estrutura corpórea. A falência renal é determinada quando a TFG é $<15\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (BARBOSA, *et al* 2021; GENERO & PERES, 2022).

Figura 3: Estágios e prevalência da anemia.



Fonte: FARINHA *et al.* (2022, p. 760)

A DRC é um estado inflamatório crônico, por esse motivo a Proteína C Reativa (PCR), que é uma proteína inflamatória de fase aguda está aumentada, bem como outros mediadores imunoinflamatórios, como citocinas, a exemplo da interleucina IL-1, IL-6 e $\text{INF-}\gamma$, que juntamente com o fator de necrose tumoral ($\text{TNF-}\alpha$) estimulam a apoptose, diferente da eritropoetina. Esse estado inflamatório na DRC causa resistência na medula óssea ao estímulo da EPO, dessa forma, à medida que o comprometimento renal aumenta, a anemia se torna mais grave (NUNES, 2022; FILHO, 2022; ZICA, *et al*, 2019).

O processo inflamatório e a liberação de seus mediadores favorecem a produção de hepcidina pelos hepatócitos. A hepcidina é um peptídeo que tem sua síntese estimulada pela IL-6, e seu aumento inibe a absorção duodenal do ferro, causando sua deficiência funcional, pois diminui a liberação de ferro na medula óssea. O INF- γ ajuda na redução da ferroportina e estimula a captação do ferro no estado ferroso. O TNF- α induz os macrófagos a fagocitarem hemácias velhas a fim de reciclar o ferro, porém, as citocinas inflamatórias promovem o aumento da ferritina, essa proteína retém mais ferro nos macrófagos, reduzindo o ferro sérico disponível para os eritrócitos (ZICA, *et al*, 2019; NUNES, 2022).

A hepcidina é codificada pelo gene HAMP, e é ela responsável por regular a absorção intestinal do ferro, bem como sua distribuição. Ao se ligar na ferroportina, único exportador do ferro, a hepcidina promove a internalização e degradação por lisossomos da ferroportina, o que resulta na regulação negativa no intestino e inibe a liberação das reservas de ferro das células reticuloendoteliais, que pode ser favorável, se a curto prazo, como mecanismo de defesa. Pacientes com DRC possuem níveis de hepcidina elevados e esta tem relação com os níveis de ferritina sérica, participando de forma direta da regulação do ferro, por isso é usada como marcador da anemia por deficiência do ferro absoluto e funcional. (ATKINSON, *et al*. 2018; BATCHELOR, *et al*, 2020).

A regulação da hepcidina é feita por mecanismos que envolvem os níveis de ferro, estímulo a eritropoiese e se há ou não processo inflamatório, sendo o ferro o principal regulador usando como base a sua quantidade ligado a ferritina. A eritropoetina estimula a produção de eritroferrona pelos eritroblastos, esse hormônio age como supressor do RNAm do HAMP nos hepatócitos, resultando na queda da síntese de hepcidina e por conseguinte a obtenção do ferro dos locais de reserva e absorção (ATKINSON, *et al*. 2018).

A produção da EPO é dificultada pelo TNF- α e INF- γ , o que resulta na diminuição dos eritroblastos, causando anemia. Nos portadores de DRC a anemia diminui a síntese de eritroferrona, o que desregula a expressão de hepcidina e o processo inflamatório, principalmente pela IL-6 favorece para o seu aumento, sendo liberada na corrente sanguínea pela filtração glomerular. A hepcidina se eleva em relação à diminuição da função renal (Zica, *et al*, 2019; ATKINSON, *et al*. 2018).

O tratamento para a DRC consiste em processos para substituir parcialmente a função renal. As terapias mais comuns são a hemodiálise (HD), dialise peritoneal

(DP) e dialise peritoneal ambulatorial continua (DPAC). A HD é a mais utilizada, promovendo a remoção de toxinas e líquidos excedentes no organismo, sendo recomendada de três sessões semanais de três a cinco horas. A DP e DPAC pode ser realizada pelo próprio paciente ou familiar devidamente treinado, entretendo há restrições físicas e mudanças no comportamento social, o que pode impactar negativamente na vida dos doentes (GORDINO, 2019).

5. ANEMIA DA DOENÇA RENAL

A anemia se caracteriza pela redução da massa eritrocitária e hemoglobina (Hb) para valores menores que 12g/dl para mulheres e 13g/dl em homens, sendo um dos principais problemas de saúde pública que atinge mais de um quarto da população mundial. A Hb tem variação de acordo com a idade e sexo, estando aumentada nos primeiros meses de vida, estabelecendo na idade adulta e caindo novamente com a idade avançada. A anemia pode surgir em decorrência da carência de nutrientes essenciais, perda sanguínea, fatores genéticos e em doenças crônicas. (ZICA, *et. al*, 2019; SANTANA, 2020)

A DRC cursa com anemia ferropriva, apesar do ferro excedente armazenado nos macrófagos, causado pela alteração do metabolismo do ferro em resposta do processo inflamatório que estimula a expressão de hepcidina, proteína que bloqueia a absorção do ferro no intestino. É necessário que durante a DRC a anemia seja monitorada com frequência, por estar associada a TFG, pois quando os valores estão abaixo de 30mL/min, surge a anemia. Apesar de ser motivo de internações e óbitos frequentes, acredita-se que a anemia é subdiagnosticada e subtratada. (GORDINO, 2019; FILHO, 2022).

A anemia da doença renal crônica pode agravar a condição clínica dos pacientes, aumentando o risco de óbito. Isso ocorre devido à redução na síntese e resposta medular a EPO. O comprometimento da filtração renal causado pelo processo inflamatório torna necessária a hemodiálise a fim de evitar o acúmulo de ureia na corrente sanguínea, lesões do tecido e perda total da função. Pacientes sujeitos a hemodiálise são mais suscetíveis devido a perda de nutrientes e sangue durante o processo, fator que contribui para a anemia, além de agravar alterações metabólicas e oxidativas comuns na DRC (SIGNORI, 2019; FILHO, 2022).

Essa anemia é resultado de um processo hipoproliferativo na medula óssea, reduzindo as células vermelhas e por conseguinte a Hb. Classificada como

normocítica e normocrômica, ou seja, apresenta VCM e HCM normais e reduzido números de hemácias. Além disso, a anemia pode ser intensificada pela redução do tempo de vida das hemácias para cerca de 80 dias, sequestro do ferro e baixa atividade hematopoiética, fatores que contribuem para a ferropenia com ferritina normal ou aumentada, além da carência de vitaminas do complexo B e ácido fólico, nutrientes que participam da maturação das hemácias na medula óssea (MELO, 2020; CERQUEIRA LOPES, 2022; NUNES, 2022).

Para fins diagnóstico, é necessário realizar hemograma para avaliar os níveis de Hb, que estão entre 5 g/dl e 10 g/dl, e são observados no esfregaço sanguíneo presença de equinócitos, esquizócitos e acantócitos e normalmente não há alteração de leucócitos e plaquetas. A contagem de reticulócitos também é feita e aparece reduzida. Outras dosagens como ferro, geralmente <50 mg/dl; saturação de transferrina reduzida entre 10 e 20%; ferritina entre 50 e 500 mg/ml; capacidade de ligação do ferro (TIBC) normal ou reduzida, <300 mg/dl. A dosagem de proteínas e citocinas inflamatórias também são necessárias para traçar o diagnóstico da anemia da doença renal (MELO, 2020; CERQUEIRA LOPES, 2022; GENERO & PERES, 2022).

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado permitem o controle e retardam os efeitos da anemia e progressão da DRC, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e prevenindo a evolução para problemas cardiovasculares graves e reduz a letalidade da anemia. As manifestações clínicas da anemia na DRC não possuem uma especificidade e se assemelha as outras anemias e leva-se em conta também a doença de base, como em doenças inflamatórias. Contudo, os sintomas observados são: tontura, fadiga, palidez cutaneomucosa, distúrbios do sono e capacidade cognitiva, alterações cardiovasculares, no humor e dispneia (ZICA, *et al*, 2019; GENERO & PERES, 2022).

5.1. Populações Afetadas

A DRC é uma condição cada vez mais comum em decorrência do envelhecimento populacional, sendo responsável por cerca de 100 mil pacientes em hemodiálise devido a essa condição. É comum que haja redução de pelo menos 10% da função renal a cada dez anos, nesse sentido hipertensão e o diabetes associados as lesões oxidativas naturais do envelhecimento renal são agravos importantes da doença renal. Dessa forma a anemia na DRC deve ser monitorada em pacientes que

atinge níveis de hematócrito inferiores a 33% em mulheres na pré-menopausa ou 36% de mulheres pós-menopausa e homens (SIGNORI, 2019; FILHO, 2022, NUNES, 2022).

Para determinar a população afetada pela anemia renal foram selecionados quatro artigos que obtiveram dados pesquisados em clínicas especializadas em nefrologia no período de 2018 a 2022 das cidades de Tubarão – SC, Caruaru – PE, Cascavel – PR, e o maior deles realizado pelos pesquisadores da UFRGS e PUC-RS ao longo de 10 anos no Estado do Rio Grande do Sul e os estudos juntos totalizam 335 pacientes. A *Tabela 2* traz um apanhado geral das pesquisas.

Tabela 2: Classificação dos pacientes com DRC.

CLASSIFICAÇÃO		
IDADE MÉDIA	63 anos	
GENERO (EM %)	HOMENS: 62%	MULHERES: 38%
PATOLOGIAS ASSOCIADAS (EM %)	HAS: 69,9%	DM: 16%

Legenda: HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes mellitus.

Fonte: SIGNORI (2019); FASSBINDER (2019); MIRNADA *et al* (2019); GENERO (2022).

Os pacientes em sua maioria foram idosos acima de 60 anos, desses, a maior parte foram homens (GENERO, 2022). Os artigos corroboram que a DCR é uma condição resultante da doença de base, sendo a mais importante delas, segundo os estudos a hipertensão. A anemia está presente em cerca de 90% dos casos, notada em pacientes a partir do estágio 3 da DRC (figura 3) (FASSBRINDER, 2019; MIRANDA, 2019).

6. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

A anemia é resultado de uma doença de base, em sua maioria de caráter inflamatório, fator que contribui para o surgimento da anemia. Inicialmente a terapêutica adotada é focada na doença de base na tentativa eliminar mecanismos envolvidos na anemia quando essa afeta a qualidade de vida do doente. O tratamento normalmente é realizado com reposição de ferro, administração de EPO e em alguns casos, transfusão de concentrado de hemácias. A terapia adotada depende do estado do paciente, sendo necessário o estudo de cada caso para realizar o tratamento adequado (ZICA, *et al*, 2019; GORDINO, 2019; FARINHA *et al*, 2022).

Até o fim da década de 80 a anemia da DRC era tratada com frequentes transfusões de concentrado de hemácias, no entanto esse método traz alguns efeitos adversos como aumento do volume de sangue, sobrecarga de ferro, febre e hipercalemia. Porém, em alguns casos, essa é a única alternativa disponível para alguns pacientes mais idosos e com neoplasias. Nos últimos anos, a tecnologia se aprimorou na busca por soluções mais efetivas e próximas dos processos orgânicos. Dessa forma, foram desenvolvidos a eritropoietina recombinante e, mais recentemente, os inibidores das HIF (fator induzido por hipóxia), bem como o controle da ferropenia (HANNA, 2021; FARINHA *et al*, 2022).

O uso de AEE (Agentes Estimuladores de Eritropoietina) é um marco no tratamento da anemia na DRC, trazendo benefícios por estimular a produção de EPO para aumentar a Hb, podendo ser associada com administração de ferro intravenoso para melhorar a anemia, além de reduzir transfusões e complicações com acúmulo de ferro. Por outro lado, não é recomendada a normalização da Hb pelo AEE em pacientes com DRC, pois se a Hb for elevada acima de 12g/dl aumenta o risco de reações adversas como a tromboembolia venosa, infarto e até óbito (GORDINO, 2019; NUNES, 2022; HANNA, 2022).

A resposta inadequada às terapias usadas, aliadas a permanência da anemia e aumento da mortalidade levou a pesquisa de novos tratamentos, sendo descobertos os agentes estabilizantes do HIF. Estes fármacos inibem a hidroxilação do HIF induzindo a síntese de EPO e conseqüentemente há redução da hepcidina, liberando o ferro para eritropoiese. As vantagens desse fármaco é a administração via oral, potencialmente eficaz na fase pré-dialítica, fácil armazenamento e distribuição. No entanto, os efeitos a longo prazo associados a DRC não estão elucidados, além do alto comprometimento cardiovascular (GORDINO, 2019; FARINHA *et al*, 2022).

6.1. Eritropoietina Recombinante Humana

A descoberta da EPO recombinante (rEPO) trouxe a ilusão de um substituto do fator principal da eritropoiese, visando a cura da anemia da DRC. A primeira rEPO aprovada foi a epoetina α , um ano depois a epoetina β , administrada intravenosa ou subcutânea por pelo menos duas vezes por semana, tendo semivida maior por via subcutânea. Posteriormente, na busca por uma sobrevida maior, desenvolveu-se a darbepoetina α de segunda geração e a metoxi-polietenolglícol epoetina β de terceira

geração, com administração semanal ou quinzenal e mensal, respectivamente (FARINHA, *et al*, 2022)

A EPO deve ser considerada nas doenças inflamatórias devido a extensão do curso da doença e intensidade da anemia. A dose inicial recomendada é de 80 U/Kg a 100 U/Kg em três doses por semana num período de pelo menos três meses por via subcutânea. Caso não haja a resposta esperada, é recomendado que a dose seja ajustada para 150 U/Kg até 300 U/Kg. Devido os distúrbios no metabolismo do ferro é recomendado o uso por via oral de 325 mg de ferro por dia simultaneamente com a EPO. Além disso, o monitoramento dos níveis de ferro deve ser feito com frequência, pois um dos interferentes no tratamento é a deficiência de ferro, bem como deficiência de folato e excesso de alumínio (GORDINO, 2019; CERQUEIRA LOPES, 2022).

Apesar de trazer benefícios como a diminuição da anemia, reduzindo a necessidade de transfusões e melhorando a sintomatologia da anemia e a necessidade de transfusão e internações, o tratamento com rEPO não é eficaz para todos e o ajuste das doses possui reações adversas. Alguns estudos realizados com o objetivo de atingir um valor alvo de 13g/dl de Hb evidenciou alterações cardiovasculares e conseqüentemente morte, e alto risco de acidente vascular cerebral. Não há uma explicação totalmente aceita, mas a primeira hipótese é o aumento rápido da Hb, o que aumenta a viscosidade e concentração sanguínea seguido por lesão endotelial. A segunda é que pode haver um efeito toxico direto da rEPO (RIBEIRO *et al*, 2021; FARINHA *et al*, 2022).

Outros efeitos adversos foram observados e devem ser considerados no uso da rEPO. Células cancerígenas possuem receptores de EPO, motivo pelo qual doentes com neoplasias não podem receber esse tratamento, pois aumenta o risco de morte. A aplasia eritróide também foi observada, pois anticorpos circulantes neutralizam a EPO nativa e exógena, causando anemia severa, tratada apenas com transfusão sanguínea (FARINHA *et al*, 2022).

O KDIGO preconiza que a rEPO seja prescrita após avaliação individual considerando o decréscimo de Hb, possível necessidade de transfusão, e resposta ao tratamento com ferro. Em paciente com DRC pré-dialise com Hb inferior a 10 g/dl e em diálise com Hb inferior a 9 g/dl há necessidade de tratamento com rEPO. Não sendo recomendado o uso para manter valores de Hb acima de 11,5 g/dl e extremamente contraindicado o uso em pacientes com Hb superior a 13 g/dl. (FARINHA *et al*, 2022).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença renal crônica é um dos principais problemas de saúde pública que atinge uma parcela considerável de indivíduos, em sua maioria idosos que possuem doenças de base como hipertensão e diabetes, consideradas como as principais causas da DRC e tem se tornado frequente em todo o mundo. O processo inflamatório da DRC causa resistência na medula óssea ao estímulo da eritropoietina o que interfere na eritropoiese, e associada à desregulação do metabolismo do ferro pela produção de hepcidina causa a anemia.

A anemia na DRC está presente em cerca de 90% dos pacientes e pode ser observado desde o estágio 3 da doença. As alternativas terapêuticas apesar de eficazes necessitam ser aprimoradas, pois mesmo com o objetivo de tratar a anemia, acaba sendo um dos causadores de alterações sistêmicas, por isso, tanto os AEE, rEPO e transfusões de hemácias, devem ser monitorados pois valores de Hb acima de 13g/dl são relacionados a causa de alterações cardiovasculares e morte.

Os objetivos centrais desta pesquisa foram alcançados e contribuirá para construção de novos estudos com argumentos similares. Toda via, se faz necessário continuidade de mais estudos e pesquisas na área para aprimorar as terapias da anemia proveniente da doença renal, buscando uma melhor qualidade de vida dos doente e redução da morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

- ATKINSON, Meredith A.; WARADY, Bradley A. **Anemia in chronic kidney disease**. *Pediatric Nephrology*, v. 33, p. 227-238, 2018.
- BARBOSA, Bruno Lobasz et al. **Insuficiência renal avaliada pela creatinina e a eritropoiese**. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 16, p. e486101622926-e486101622926, 2021.
- BATCHELOR, Elizabeth Katherine et al. **Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment**. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 31, n. 3, p. 456-468, 2020.
- CERQUEIRA LOPES, Danielle José de. **Anemia na Insuficiência Renal Crônica e o uso da Eritropoetina**. Repositório ACT – Academia de Ciências e Tecnologia. São José do Rio Preto – SP, 2022.
- DE LIMA, Salatiel Henrique Pereira et al. **A biotecnologia na produção do biofármaco eritropoetina humana recombinante**. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 1, p. 6473-6481, 2022.
- DE SANTIS, Gil Cunha. **Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento**. *Medicina – Ribeirão Preto*, v. 52, n. 3, p. 239-251, 2019.
- FARINHA, Ana et al. **Anemia da Doença Renal Crônica: O Estado da Arte**. *Acta Médica Portuguesa*, v. 35, n. 10, p. 758-764, 2022.
- FASSBINDER, Ramyla Pereira. **Prevalência de anemia ferropriva e risco cardiovascular em pacientes hemodialíticos em uma clínica de doenças renais do sul de Santa Catarina**. *Medicina – Tubarão*, 2019.
- FILHO, Alan Marcelo de Souza Farias et al. **A relação dos mecanismos fisiopatológicos entre a anemia e a doença renal crônica**. *RBAC*, v. 54, n. 4, p. 360-367, 2022.
- GENERO, Laura; PERES, Luis Alberto Batista. **Prevalência da anemia em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador**. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 16, p. e265111637699-e265111637699, 2022.
- GORDINO, Sandrine Marques. **Epidemiologia da insuficiência renal crônica e anemia associada em adultos**. 2019. Tese de Doutorado.
- HANNA, Ramy M.; STREJA, Elani; KALANTAR-ZADEH, Kamyar. **Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin**. *Advances in therapy*, v. 38, n. 1, p. 52-75, 2021.
- LORENZI, Terezinha Ferreira. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. – 4.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015.
- MELO, Estefane Ribeiro et al. **Anemia da doença crônica: uma revisão da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento**. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 12, p. 98941-98947, 2020.

MIRANDA, Diêgo Edmilson de; MIRANDA, M. Alanna da Silva Queiroz; JUNIOR, P. Ricardo e Silva Esperidião; ALMEIDA; A. Maria Rampeloti. **Prevalência de anemia nos pacientes com doença renal crônica em tratamento de hemodiálise**. Braz. J.Hea. Rev., Curitiba, v. 1, n. 2, p. 282-296, oct./dec. 2018.

MOTTA, Valter Teixeira. **Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações**. – 5.ed. – Rio de Janeiro: MedBook, 2009.

NUNES, Thamires Pedroso. **Anemia da doença renal crônica**. Repositório ACT – Academia de Ciências e Tecnologia. Santos, 2022.

RIBEIRO, Jéssica Cristina; RODRIGUES, Clesnan Mendes; NETO, Adriana Lemos Sousa. **Uso de eritropoetina recombinante humana exógena no tratamento da anemia em renais crônicos**. Revista Ciência e Saúde On-line, v. 6, n. 2, 2021.

SANTANA, Victor Átila de Almeida et al. **Comportamento dos índices hematológicos de portadores de doença renal crônica submetidos à hemodiálise em um hospital de referência em Pernambuco**. 2020.

SIGNORI, Daniela; FRIZZO, Matias Nunes; NOVICKI, Alexandre. **Hiperferritinemia e anemia ao longo do tratamento hemodialítico**. Rev Saúde Int, v. 12, n. 23, p. 54-68, 2019.

TEIXEIRA, Daniel A. **Fisiologia humana**. Teófilo Otoni: UNIPAC, 2021.

WIDMAIER, Eric P; RAFF, Hershel; STRANG, Kevin T. **Vander: fisiologia humana; revisão técnica Joaquim Procopio de Araujo Filho; tradução Ana Cavalcanti Carvalho Botelho ... [et. al.]**. - 14. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

ZAGO, Marco Antonio; *et. al.* **Tratado de Hematologia**. ed. 2013/2014. – São Paulo: Atheneu. 2014.

ZICA, Catarina Lorena Alexandre et al. **Anemia de doença crônica na doença renal crônica**. Conexão Ciências (Online), v. 14, n. 2, 2019.