

Anemia da doença crônica: uma revisão da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento

Anemia of chronic disease: a review of pathophysiology, diagnosis and treatment

DOI:10.34117/bjdv6n12-400

Recebimento dos originais: 10/11/2020

Aceitação para publicação: 17/12/2020

Estefane Ribeiro Melo

Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco – UPE
Rua Capitão Pedro Rodrigues, Bairro São José, CEP: 55294-902, Garanhuns - PE, Brasil
E-mail: estefane.melo@hotmail.com

Sarah Antunes Figueiredo

Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco – UPE
Rua Capitão Pedro Rodrigues, Bairro São José, CEP: 55294-902, Garanhuns - PE, Brasil
E-mail: sarahaantunef@gmail.com

Raquel Travassos Oliveira

Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco – UPE
Rua Capitão Pedro Rodrigues, Bairro São José, CEP: 55294-902, Garanhuns - PE, Brasil
E-mail: raqueltrvss@gmail.com

Eryclaudia Chrystian Brasileiro Agripino

Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco – UPE
Rua Capitão Pedro Rodrigues, Bairro São José, CEP: 55294-902, Garanhuns - PE, Brasil
E-mail: lilly.brasileiro@gmail.com

Matheus Henrique Soares Neves da Silva

Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco – UPE
Rua Capitão Pedro Rodrigues, Bairro São José, CEP: 55294-902, Garanhuns - PE, Brasil
E-mail: matheushsns@hotmail.com

Hanna da Costa Avelar Domingues

Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco – UPE
Rua Capitão Pedro Rodrigues, Bairro São José, CEP: 55294-902, Garanhuns - PE, Brasil
E-mail: hannadomingues@gmail.com

João Marcelo Alves Xavier Barbosa

Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco – UPE
Rua Capitão Pedro Rodrigues, Bairro São José, CEP: 55294-902, Garanhuns - PE, Brasil
E-mail: jmaxbmarcelo@gmail.com

Luma Lima da Silva Pires de Andrade

Estudante de Medicina da Universidade de Pernambuco – UPE
Rua Capitão Pedro Rodrigues, Bairro São José, CEP: 55294-902, Garanhuns - PE, Brasil
E-mail: lumalspa@gmail.com

RESUMO

A anemia da doença crônica é uma patologia desenvolvida a partir de um quadro inflamatório associado a doenças crônicas, infecciosas ou não, e até alguns tipos de câncer. Os objetivos mais importantes dessa revisão são: abordar os principais aspectos relacionados a manifestação clínica da anemia da doença crônica, elucidar sobre a fisiopatologia e diagnóstico da doença e, ainda, explicar sobre as possíveis opções de tratamento disponíveis para a anemia da doença crônica. Busca-se, também, descrever fatores relevantes sobre o metabolismo do ferro no organismo e o processo inflamatório envolvido na patologia. Para produzir o trabalho, foi realizado um estudo do tipo secundário, a partir da revisão descritiva e qualitativa da literatura nas bases eletrônicas de dados Google Acadêmico, PubMed, Scientific Eletronic Library Online (Scielo), New England Journal of Medicine (NEJM) e Journal of the American Medical Association (JAMA). A pesquisa incluiu 12 artigos, entre os anos de 2002 e 2020. Caracterizada por ser um distúrbio multifatorial, a anemia da doença crônica tem como principais causas a redução da produção renal de eritropoietina, a redução da sobrevivência dos eritrócitos para cerca de 80 dias, a menor resposta dos precursores eritróides à eritropoietina e, principalmente, o sequestro de ferro, o qual é resultado da interação das citocinas inflamatórias com o hormônio hepcidina, produzido pelo fígado. Esses fatores levam a ferro sérico baixo e ferritina sérica normal ou alta. Nesse sentido, esse estudo é importante para o entendimento da anemia de doença crônica, uma vez que a abordagem busca uma atualização quanto ao que se conhece sobre a doença, sendo isso essencial para a diminuição de sub-diagnósticos e para que os pacientes possam obter melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: anemia da doença crônica, eritropoiese, inflamação, hepcidina.

ABSTRACT

Anemia of chronic disease is a pathology developed from an inflammatory condition associated with chronic diseases, infectious or not, and even some types of cancer. The most important objectives of this review are: to address the main aspects related to the clinical manifestation of anemia of chronic disease, to elucidate the pathophysiology and diagnosis of the disease, and also to explain about the possible treatment options available for anemia of chronic disease. It also seeks to describe relevant factors about the iron metabolism in the body and the inflammatory process involved in the pathology. To produce the work, a secondary study was carried out, based on a descriptive and qualitative review of the literature in the electronic databases of Google Scholar, PubMed, Scientific Eletronic Library Online (Scielo), New England Journal of Medicine (NEJM) and Journal of the American Medical Association (JAMA). The research included 12 articles, between the years 2002 and 2020. Characterized by being a multifactorial disorder, anemia of chronic disease has as its main causes the reduction of the renal production of erythropoietin, the reduction of the erythrocyte survival to about 80 days, the lower response of erythroid precursors to erythropoietin and, mainly, the sequestration of iron, which is the result of the interaction of inflammatory cytokines with the hormone hepcidin, produced by the liver. These factors lead to low serum iron and normal or high serum ferritin. In this sense, this study is important for understanding anemia of chronic disease, since the approach seeks an update as to what is known about the disease, which is essential for the reduction of under-diagnoses and for patients to obtain better quality of life.

Keywords: chronic disease anemia, erythropoiesis, inflammation, hepcidin.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população e a alta prevalência de infecções crônicas e distúrbios inflamatórios contribuem para que a anemia de doença crônica seja a segunda mais frequente no mundo, perdendo apenas para a anemia ferropriva. Ademais, sabe-se que elas coexistem em pessoas

com alta deficiência nutricional e suscetibilidade a infecções, uma vez que há a associação entre o déficit de substratos para eritropoiese e o aumento de citocinas inflamatórias. (NEMETH e GANZ, 2014; FRAENKEL, 2016).

A anemia da doença crônica é uma patologia desenvolvida a partir de um quadro inflamatório associado a doenças crônicas, infecciosas ou não, e até alguns tipos de câncer. Caracterizada por ser um distúrbio multifatorial, tem como principais causas a redução da produção renal de eritropoietina, a redução da sobrevivência dos eritrócitos para cerca de 80 dias, a menor resposta dos precursores eritróides à eritropoietina e, principalmente, o sequestro de ferro, o qual é resultado da interação das citocinas inflamatórias com o hormônio hepcidina, produzido pelo fígado. Esses fatores corroboram para um achado paradoxal de ferro sérico baixo e ferritina sérica normal ou alta. (GANZ, 2019).

Essa anemia é comumente encontrada em indivíduos com distúrbios subagudos ou crônicos, como pneumonia bacteriana prolongada e meningite, com doenças inflamatórias não infecciosas, como artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais, com neoplasias malignas, como carcinomas e neoplasias hematológicas. Nesse contexto, percebe-se como é grande a quantidade de indivíduos sujeitos a desenvolver a anemia de doença crônica e, portanto, torna-se necessário o conhecimento aprofundado das manifestações clínicas que podem se apresentar na prática médica. (GANZ, 2019).

Pontua-se, portanto, que os propósitos (objetivos) mais importantes dessa revisão são: abordar os principais aspectos relacionados a manifestação clínica da anemia da doença crônica, elucidar sobre a fisiopatologia e diagnóstico da doença e, ainda, explicar sobre as possíveis opções de tratamento disponíveis para a anemia da doença crônica. Busca-se, também, descrever fatores relevantes sobre o metabolismo do ferro no organismo e o processo inflamatório envolvido na patologia.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo do tipo secundário, a partir da revisão descritiva e qualitativa da literatura nas bases eletrônicas de dados Google Acadêmico, PubMed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), New England Journal of Medicine (NEJM) e Journal of the American Medical Association (JAMA). A consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) identificou as seguintes palavras-chave correspondentes à pesquisa: anemia, inflamação, eritropoietina e ferro. O critério de inclusão adotado foi a abordagem do tema pesquisado, que incluiu 12 artigos, entre os anos 2002 e 2020. Foram excluídos artigos sem relevância científica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A anemia da doença crônica é caracterizada pela associação da hipoferrêmia e da preservação dos estoques de ferro nos macrófagos da medula óssea, do baço e do fígado. Dessa forma, pode-se

defini-la como um distúrbio de distribuição e utilização do ferro (GANZ, 2019; NEMETH e GANZ, 2014). O ferro, por sua vez, é um nutriente essencial a homeostasia, já que participa na síntese da hemoglobina, no transporte de elétrons, na síntese do DNA e em outras reações enzimáticas. A atuação dele como cofator de enzimas na síntese de DNA torna os tecidos com atividade proliferativa vulneráveis ao estado de deficiência, em especial aqueles com intensa atividade de divisão celular, como o sistema hematopoiético (formação e desenvolvimento das células sanguíneas), tornando os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento da anemia (RODRIGUES *et al*, 2020). Além disso, a contribuição do íon para a diferenciação dos oligodendrócitos (que produz mielina), por exemplo, torna-o fundamental para as funções neurais normais (SILVA *et al*, 2020).

Em se tratando do metabolismo do ferro, várias proteínas estão envolvidas para que o mineral seja efetivamente absorvido, transportado e estocado. Em condições fisiológicas, a proteína ferroportina é necessária para transferir o ferro dos enterócitos para o plasma e é inibida pelo hormônio hepcidina, cuja função é atuar de diversas formas a fim de diminuir a absorção do mineral para o sangue. Assim, a ferroportina age como um transportador que exporta o ferro, internalizado no duodeno pela Dcytb ou pela HCP-1, até o plasma sanguíneo. A hepcidina, no entanto, age como um modulador negativo da absorção intestinal e da externalização do ferro, devido à interação com a ferroportina. Dessa forma, defeitos nos genes da hepcidina ou de moduladores positivos da tradução da hepcidina, como hemojuvelina e receptor de transferrina 2, promovem aumento do ferro estocado nas células e diminuição do ferro circulante no plasma, corroborando para um quadro anêmico por deficiência de substrato na eritropoiese (GANZ, 2019; ROTH, MEYNARD e COPPIN, 2019). Além disso, a hepcidina também atua nos macrófagos, bloqueando a liberação de ferro reciclado no sangue a partir de eritrócitos antigos e estimula a fagocitose dos eritrócitos (pelos macrófagos).

Essa deficiência de substrato é agravada pelo processo inflamatório a que o organismo está submetido na anemia da doença crônica. Em contato com padrões moleculares infecciosos, ocorre uma ativação de receptores nas membranas das células de defesa, que liberam citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1, TNF-alfa e IFN-gama. Nesse cenário, os macrófagos são estimulados a liberar IL-6, as quais contribuem com a síntese de hepcidina pelos hepatócitos, enquanto que os polimorfonucleares são estimulados a liberar IL-1, as quais contribuem com a síntese de lactoferrina. Essa lactoferrina é uma proteína semelhante à transferrina e, portanto, atua prejudicando a liberação de ferro para a medula de forma adequada. Além disso, o IFN-gama atua promovendo a apoptose e realizando “down-regulation” dos receptores de eritropoietina nas células precursoras da medula óssea (CANÇADO e CHIATTONE, 2002; GANZ, 2019; ROTH, MEYNARD e COPPIN, 2019).

Dessa forma, em um processo inflamatório crônico, a elevada taxa de citocinas aumenta consideravelmente a produção de hepcidina no organismo, desregulando o metabolismo normal do

ferro. Isso acarreta uma eritropoiese com restrição de ferro, já que a hepcidina elevada atua diminuindo a disponibilidade sérica do mineral. Ademais, macrófagos e hepatócitos, duas células que acumulam ferro, secretam grandes quantidades de ferritina de forma não convencional. Esses fatores em conjunto levam aos sinais clínicos observados na anemia da doença crônica: hipoferremia e hiperferritinemia (WEISS, GANZ e GOODNOUGH, 2019).

Na eritropoiese, são necessárias várias etapas de maturação de células, deixando-as cada vez mais “restritas” a algumas linhagens e com menor capacidade proliferativa. Algumas populações de progenitores têm potencial para formar tanto eritrócitos quanto leucócitos da linhagem mieloide. A definição de qual célula vai ser formada depende da interação entre dois fatores de transcrição (antagonistas) importantes: o PU.1, que forma leucócitos da linhagem mieloide e o GATA 1, que gera eritrócitos. A proporção entre os dois tipos celulares é influenciada pelas citocinas do processo inflamatório, que favorecem a síntese de leucócitos da linhagem mieloide para atuar nesse contexto, em vez dos eritrócitos. Portanto, a cascata inflamatória colabora com a permanência da hipoferremia e dos distúrbios da eritropoiese, por deficiência de substratos. Assim, ao hemograma, pode-se perceber a manifestação de anemia normocítica e normocrômica acompanhada de hematócrito acima de 25%. Em alguns casos, pode-se encontrar uma anemia microcítica-hipocrômica ou normocítica-hipocrômica (CANÇADO e CHIATTONE, 2002; GANZ, 2013; PENTEADO, LIMA e MILAGRES, 2017).

Em relação às manifestações clínicas, o quadro clínico é marcado por sintomas da doença de base, as quais podem ser infecções subagudas ou crônicas, doenças inflamatórias não infecciosas e neoplasias malignas. Todavia, pode-se perceber, ao exame clínico, a presença de fadiga, tontura, palidez cutâneo-mucosa, redução da capacidade cardiovascular, alterações do humor e da função cognitiva, dificuldade de memorização e dispneia. (FRAENKEL, 2016; PENTEADO, LIMA e MILAGRES, 2017; RODRIGUES *et al*, 2020).

Os achados laboratoriais podem mostrar provas inflamatórias elevadas, como proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação. Em relação ao metabolismo do ferro são encontrados: ferro sérico baixo (<50 mg/dl), ferritina sérica normal ou alta (entre 50-500 mg/ml), TIBC normal ou baixo (<300 mg/dl) e saturação de transferrina relativamente baixa (10-20%). É importante destacar que os achados do TIBC decorrem da redução da transferrina sérica, uma vez que ele não é influenciado pela quantidade de ferro no sangue ou pela porcentagem de sítios livres de transferrina (ZOLLER, LYKENS e TERREL, 2011; CANÇADO e CHIATTONE, 2002).

Além disso, muitos pacientes com anemia da doença crônica apresentam quadros carenciais, os quais agravam a doença de base e podem dificultar o diagnóstico. Nesses casos, preparações de ferro intravenoso são eficientes e seguras, uma vez que promovem a correção do mineral de forma mais rápida. Todavia, é importante destacar que tal suplementação deve ser feita de forma cautelosa, uma

vez que o ferro funciona como substrato para o crescimento de bactérias gram-negativas e, portanto, corrobora para aumento de infecções (STAUDER, VALENT e THEURL, 2018; GANZ, 2019).

Nesse cenário, o tratamento dessa anemia deve ser focado na doença de base. Alguns casos de sucesso já foram documentados o uso de anticorpos anti-IL-6 (para pacientes com doença de Castleman ou com artrite reumatoide), glicocorticoides (para pacientes com arterite temporal ou giant-cell arteritis – GCA), anti-TNF-alfa (para pacientes com artrite reumatoide), entre outros. Em pacientes com insuficiência renal crônica que apresentam esse tipo de anemia obtiveram melhora no tratamento com doses de agentes estimulantes de eritropoietina (erythropoiesis-stimulating agents ou ESAs) com ou sem administração de ferro intravenoso. Os novos mecanismos projetados para reverter hipoferremia na anemia de inflamação são baseados na diminuição do nível de hepcidina ou dificultando o acesso da hepcidina à ferroportina. Inibidores da prolilhidroxilase estimulam a produção de eritropoietina e também aumentam a absorção de ferro no intestino. Nos casos incomuns, com hematócrito < 25%, pode-se postular o uso de eritropoietina recombinante, de modo a evitar hemotransfusões repetidas (GANZ, 2019).

4 CONCLUSÕES

A anemia da doença crônica é a segunda maior causa de anemia no mundo. Ela é relacionada a um processo inflamatório contínuo, o qual corrobora com a hipoferremia e distúrbios na eritropoiese. Clinicamente, os pacientes acometidos apresentam sintomas de inapetência, dispneia leve, fadiga e, laboratorialmente, encontram-se eritrócitos normocíticos-normocrômicos, baixos níveis de transferrina sérica e altos níveis de ferritina sérica. Ademais, as medidas terapêuticas utilizadas na prática clínica são direcionadas a tratar a causa base da doença, uma vez que a anemia e os sintomas são revertidos após tal tratamento.

Dessa forma, essa revisão é de suma importância para o entendimento da anemia de doença crônica, uma vez que a abordagem busca uma atualização quanto ao que se conhece sobre a doença. Isso é importante para que haja a diminuição de sub-diagnósticos na prática médica e, dessa maneira, para que os pacientes possam obter melhor qualidade de vida e estarem assistidos da forma mais eficiente pela equipe de saúde.

REFERÊNCIAS

- CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia de doença crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 24, n. 2, p. 127-136, 2002.
- FRAENKEL, P. G. Anemia of Inflammation. *Med Clin N Am* 0025-7123/2016.
- GANZ, T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med* 2019; 381:1148-57, 2019.
- GANZ, T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013; 93: 1721-41. 2013.
- NEMETH, E.; GANZ, T. Anemia of Inflammation. *Hematol Oncol Clin N Am* 0889-8588/14. Elsevier, 2014.
- PENTEADO, B. A.; LIMA, W. F.; MILAGRES, C. S. Etiologia de anemia em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico: revisão de literatura. *Revista Científica da FHO|UNIARARAS*, v. 5, n. 1/2017.
- RODRIGUES, T. C. T. *et al.* Anemia em pacientes com transtornos alimentares/Anemia in patients with eating disorders. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 3, p. 11233-11246, 2020.
- ROTH M. P.; MEYNARD D.; COPPIN H. Regulators of hepcidin expression. *Vitam Horm* 2019; 110: 101-29. 2019.
- DE FRANÇA SILVA, S. V. B. *et al.* Níveis adequados de ferro no plasma sanguíneo parecem potencializar o desenvolvimento cognitivo do tipo não verbal em escolares no Nordeste do Brasil. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 8, p. 56106-56115, 2020.
- STAUDER R.; VALENT P.; THEURL I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood* 2018; 131:505-14. 2018.
- WEISS, G.; GANZ, T.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of inflammation – iron metabolism and its disorders. *Blood*. 2019; 133(1): 40-50. American Society of Hematology, 2019.
- ZOLLER E. E.; LYKENS J. E.; TERRELL C. E.; *et al.* Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med* 2011; 208: 1203-14. 2011.