



Revista
Saúde Integrada
ISSN 2447-7079

HIPERFERRITINEMIA E ANEMIA AO LONGO DO TRATAMENTO HEMODIALÍTICO

Daniela Signori

Biomédica. Especialista em Microbiologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRGS.

Email:danielasignori@gmail.com

Matias Nunes Frizzo

Farmacêutico. Doutor em Biologia Celular e Molecular – PUC/RS. Professor DCVida da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul- UNIJUÍ. Email: matias.frizzo@gmail.com

Alexandre Novicki

Licenciado em Matemática e Física. Mestre em Ensino de Física - UFRGS. Professor do Instituto Federal Farroupilha Campus Santo Ângelo RS.

RESUMO

A anemia é uma das principais complicações da doença renal crônica (DRC). Em pacientes sob hemodiálise, esta representa um fator de risco isolado. A deficiência na secreção de eritropoietina, deficiências de ferro e a inflamação são as causas desta anemia. A ferritina sérica tem grande validade no acompanhamento da anemia da DRC na verificação dos estoques de ferro e como marcador inflamatório, sendo a inflamação um fator independente para a piora dos pacientes. O objetivo do estudo foi descrever o quadro anêmico e as concentrações séricas de ferritina de pacientes com doença renal crônica durante o tratamento hemodialítico. Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico e documental que baseou-se na avaliação de prontuários e dados laboratoriais de pacientes submetidos à hemodiálise numa clínica renal no noroeste do estado do Rio Grande do Sul, num período de dez anos. Participaram do estudo 75 pacientes, com prevalência do sexo masculino (65%). Durante o período avaliado, os pacientes permaneceram anêmicos (média de hemoglobina de 10,49g/dL). Os níveis de hemoglobina mostraram relação direta com os níveis de ferro e índice de saturação da transferrina, ilustrando a importância da manutenção de estoques de ferro adequados para a eritropoese. Por outro lado, a ferritina não demonstrou correlação direta com hemoglobina e hematócrito, bem como com estoques de ferro, portanto, pode-se concluir que seu aumento significativo ao longo do período estudado deu-se pelo aumento do processo inflamatório nos pacientes em hemodiálise, e que a inflamação atua no metabolismo do ferro, diminuindo a disponibilidade deste íon para a eritropoese.

Palavras chave: Doença Renal Crônica. Hemoglobina. Inflamação. Ferro.

ABSTRACT

Anaemia is a major complication of chronic kidney disease (CKD). In hemodialysis patients, this represents a risk factor for the declining health and even to death. The deficiency in erythropoietin secretion, iron deficiencies and inflammation are the causes of anemia. Serum ferritin has great validity in monitoring of CKD anemia both in verification of iron stores as a good marker of inflammation, inflammation is an independent factor for the worsening of patients. The aim of the study was to describe the framework of anemic patients with chronic kidney disease during hemodialysis treatment, correlating with other laboratory parameters. This is a retrospective, analytical and documentary study was based on the evaluation of medical records and laboratory data of patients undergoing hemodialysis in renal clinic in the northwestern state of Rio Grande do Sul, an average period of ten years. The study included 75 patients, with a prevalence of males (65%). During the study period, patients remained anemic, with an average hemoglobin 10,49g / dL when the standard for patients with CKD is 11g / dL. Hemoglobin levels show a direct relationship to the levels of iron and transferrin saturation index, illustrating the importance of maintaining adequate iron stores for erythropoiesis. On the other hand, the ferritin did not demonstrate a direct correlation with hemoglobin and hematocrit levels, as well as iron stores can therefore be concluded that its significant increase throughout the

p. 54-68

study period given by the increase of the inflammatory process in hemodialysis patients and the inflammation operates in iron metabolism, reducing the availability of this ion to erythropoiesis.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Hemoglobin. Inflammation. Iron.

INTRODUÇÃO

A anemia na doença renal crônica (DRC) é um dos principais fatores que predispõe os pacientes a piora clínica e óbito, sendo causada principalmente pela diminuição na síntese e na resposta medular à eritropoietina. A anemia da DRC é considerada um fator de risco isolado nos pacientes em hemodiálise, representando uma piora significativa na qualidade e expectativa de vida e saúde nestes pacientes, estando relacionada ao agravamento de alterações metabólicas já existentes (ABENSUR, 2010; RIBEIRO-ALVES; GORDAN, 2014).

A intensa transição demográfica que marcou o novo século trouxe com ela o envelhecimento populacional e o aumento gradual das doenças crônicas não transmissíveis. Nesse contexto, a doença renal crônica (DRC) possui grande relevância no cenário atual, atingindo mais de 10% da população mundial. No Brasil, atinge mais de 10 milhões de pacientes, sendo que destes mais de 100 mil encontram-se em hemodiálise (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

A DRC envolve em seu curso uma série de alterações metabólicas, inflamatórias e oxidativas, demarcando uma série de complicações, das quais a anemia possui grande relevância. Além da deficiência de eritropoietina, o estado inflamatório intenso provoca uma série de alterações que causam um efeito anti-eritropoético na medula, tais como a resistência à eritropoietina, diminuição da sobrevivência eritrocitária e deficiência de ferro, demarcada pela diminuição do ferro disponível para a eritropoese levando a um quadro de anemia crônica ao paciente (PAK et al., 2014).

A hemodiálise é indispensável em pacientes em estágios avançados da DRC por realizar algumas das funções renais, como excreção de solutos tóxicos e manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico do paciente. Porém, o processo de diálise, por ser de uma periodicidade consideravelmente alta, pode causar desconforto ao paciente, além de possibilitar pequenas perdas sanguíneas e de nutrientes durante o procedimento, podendo ser mais um fator predisponente para o desenvolvimento da anemia (VIANNA et al., 2011; SESSO; LOPES; THOMÉ, 2016).

A deficiência de ferro pode ser provocada por perdas sanguíneas e principalmente pela ação de citocinas pró-inflamatórias, que levam ao aumento de um hormônio central no metabolismo do ferro: a hepcidina. A hepcidina é um peptídeo sintetizado no fígado, e regula a absorção intestinal do ferro. Através da ação de mecanismos inflamatórios, a hepcidina atua diminuindo a absorção intestinal do ferro, através da internalização da ferroportina nos enterócitos intestinais, responsáveis pela absorção do ferro da dieta, além de impedir a saída do ferro retido nos macrófagos do sistema reticuloendotelial (KOURY, 2014; RIBEIRO-ALVES; GORDAN, 2014).

Desta forma, a inflamação também está relacionada ao desenvolvimento da anemia na DRC e ao agravamento desta. Esta produz uma série de efeitos negativos em todo o organismo, provocando a diminuição da sobrevivência eritrocitária, diminuição da resposta medular à eritropoietina e sobretudo um efeito anti-eritropoético, levando à piora do quadro anêmico. Níveis elevados de ferritina estão correlacionados com

esses efeitos, assim como de outros marcadores inflamatórios. A ferritina, por ser uma proteína de fase aguda, é um bom marcador inflamatório nos doentes renais, além de ser útil na investigação dos estoques de ferro. A avaliação do processo inflamatório também é importante na avaliação da anemia na DRC. O aumento da inflamação nos pacientes com DRC em hemodiálise pode ser um fator isolado de risco de morte nestes pacientes, além de sua associação com a anemia (BARBOSA; SALOMON, 2013; FREITAS et al., 2014).

A anemia causa a piora clínica do paciente, além da diminuição da capacidade cognitiva e física. Além disso, a anemia contribui decisivamente para o agravamento da Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) e da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Também contribui para o agravamento dos sintomas de angina de pacientes portadores de DRC e doenças coronarianas. Dessa forma, a anemia pode ser considerada, portanto, um fator de risco independente para falência cardíaca do paciente com DRC em hemodiálise (HARNETT et al., 1995; RAYNER et al., 2004; HONG et al., 2009).

O tratamento em pacientes com anemia decorrente de doença renal crônica deve ser baseado primeiramente na investigação dos estoques de ferro no organismo, levando à suplementação intravenosa deste íon, além da administração de medicamentos estimuladores da eritropoese, como a Eritropoetina Recombinante Humana (EPO). Tais medicamentos geralmente são usados como tratamento da anemia, em pacientes hemodialíticos (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi descrever o quadro anêmico e as concentrações séricas de ferritina dos pacientes com doença renal crônica durante o tratamento hemodialítico, correlacionando-o com demais parâmetros laboratoriais bioquímicos e hematológicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, analítico e documental, realizado através de uma coleta de dados laboratoriais em prontuários de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, de uma clínica renal no noroeste do estado do Rio Grande do Sul, admitidos em no mínimo um ano na clínica de hemodiálise.

Os dados coletados referem-se a um período médio de 10 anos, no qual foram avaliados os exames avaliados de periodicidade mensal (hemoglobina - Hgb, hematócrito- Hct, creatinina- Cre, ureia pré e pós hemodiálise) e trimestral (ferritina - Fet e índice de Saturação de Transferrina- IST). Os dados foram agrupados em dez etapas, sendo realizada a média dos 12 resultados para os exames mensais e a média dos 4 resultados trimestrais, totalizando 10 etapas referentes a todo o período do estudo, para analisar a evolução da doença nos pacientes. Foram excluídos do estudo os pacientes que não apresentaram resultados destes parâmetros laboratoriais, totalizando 105 pacientes excluídos de um total de 180 pacientes, resultando na amostra final que foi de 75 pacientes.

Os dados obtidos através do instrumento de coleta foram analisados por meio de meio de estatística descritiva (média, desvio-padrão, frequências relativas e absolutas) e análise estatística pelo Microsoft Office Excel e SPSS v.24, onde foram realizados teste T de Student e triagem dos grupos do estudo.

Esta pesquisa foi desenvolvida a partir do que preconiza a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ) sob número de protocolo 46111315.2.0000.5350 (BRASIL, 2012).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos dados das avaliações laboratoriais mensais e trimestrais de 75 pacientes com doença renal crônica e em hemodiálise. Do total de pacientes, 49 (65%) eram do gênero masculino e 26 (35%) do feminino. A idade média da população foi de $68 \pm 20,50$ anos. A média de idade do sexo feminino foi de 67 anos, enquanto no sexo masculino foi de 69 anos, conforme estratificados na Tabela 1.

Tabela 1

Perfil dos pacientes em tratamento hemodialítico em uma clínica renal no noroeste do estado do Rio Grande do Sul.

Intervalos de Idade	Total (%)	M (%)	F (%)
20 -39	2 (3)	1 (2)	1 (4)
40 -59	12 (16)	7 (13)	5 (19)
60 -79	51 (68)**	34 (68)**	17 (66)**
>80	10 (13)	9 (17)	3 (11)
Total	75 (100)	49 (100)	26 (100)

Legenda: ** $p < 0,05$ por teste t de student idade masculina x idade feminina x total

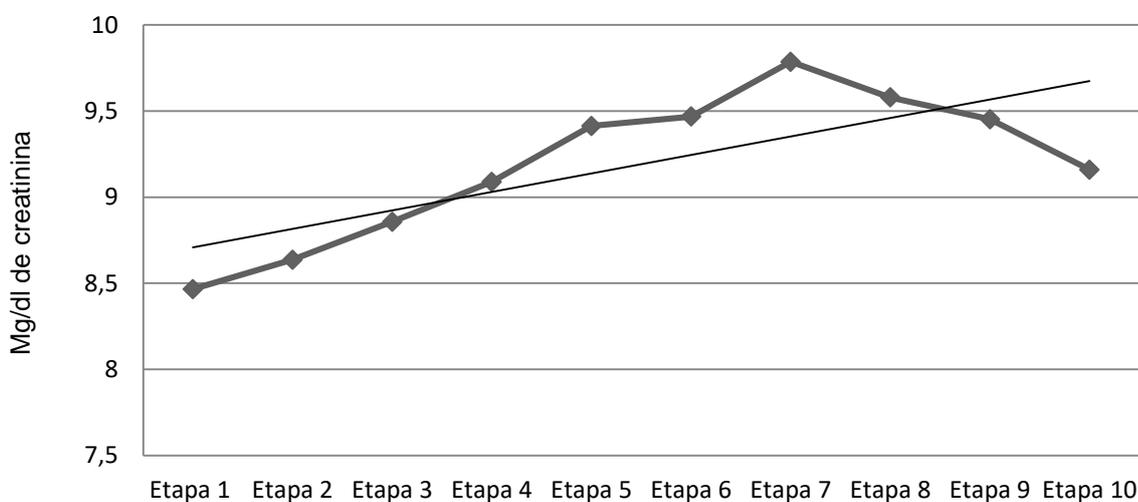
O presente estudo evidenciou prevalência de pacientes em tratamento com faixa etária superior a 60 anos, assim como o gênero masculino (65%) em relação ao feminino (35%), conforme descrito na tabela 1. De acordo com o Relatório do Censo Brasileiro de Diálise de 2014, a prevalência de pacientes com doença renal crônica é maior acima de 60 anos, sendo que a média de idade dos pacientes do estudo foi de 68 anos (SESSO; LOPES; THOMÉ, 2016). O sexo masculino foi mais prevalente no estudo (65%), assim como em outros estudos (AMMIRATI et al., 2010; BASTOS et al., 2015). É importante destacar que a idade avançada é um fator de risco que representa maior declínio da função renal e conseqüentemente a piora clínica do paciente, além de que o aumento da idade é relacionado ao desenvolvimento e agravamento da doença renal crônica por doenças de base, tais como hipertensão, obesidade e diabetes (LIAO et al., 2008).

A diminuição da taxa de filtração glomerular do paciente com DRC, que utiliza em seu cálculo principalmente a creatinina sérica e depuração de creatinina, além de estabelecer os cinco estágios da doença, está associada com a piora clínica e óbito, demarcados pelo aumento da inflamação e piora da função renal (DUMMER, 2017; CAMPBELL; WEIR, 2015). A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é uma das melhores medidas do funcionamento renal, sendo que varia com a idade, sexo, e massa muscular. O aumento da idade leva a diminuição da TFG, sendo que uma TFG menor que $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ representa diminuição de cerca de 50% da função renal normal e, abaixo deste nível o paciente está mais sujeito a desenvolver complicações relacionadas à DRC (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010). Além da TFG, a ureia e a creatinina são os principais parâmetros laboratoriais de avaliação na doença renal

crônica, já que são solutos excretados pelos rins. Os níveis médios de creatinina sérica e ureia pré e pós hemodiálise podem ser analisados na Figura 1.

Figura 1

Evolução dos níveis médios de creatinina sérica durante dez anos.



Etapa 1 Etapa 2 Etapa 3 Etapa 4 Etapa 5 Etapa 6 Etapa 7 Etapa 8 Etapa 9 Etapa 10

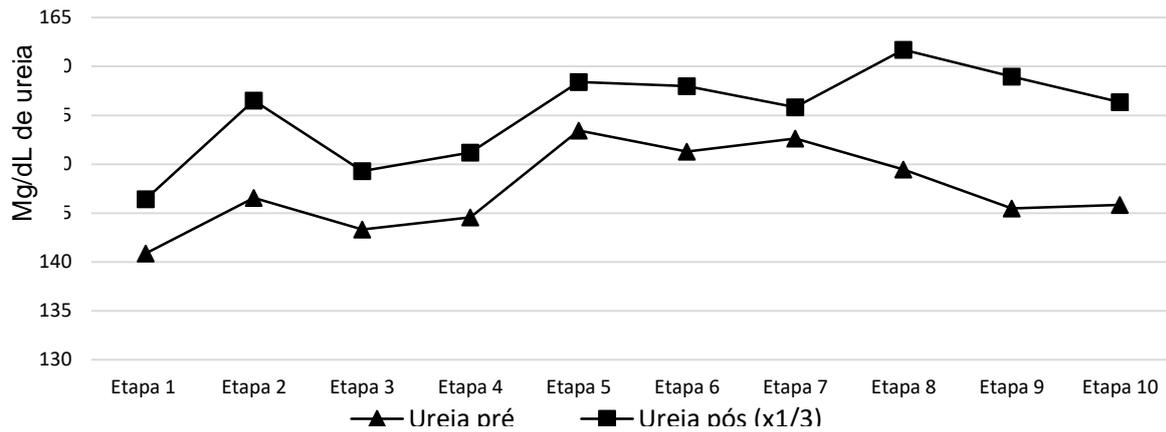
Período analisado. (Cada etapa corresponde à média de resultados mensais).

Legenda: Valores de referência (Masculino 0,67 a 1,17 mg/dL; Feminino: 0,51 a 0,95 mg/dL) (OMS, 2014)

Pode-se observar a elevação nos níveis de creatinina sérica durante o período analisado, no qual a média geral foi de $9,19 \pm 0,40$ mg/dL, sendo que mesmo com as sessões de hemodiálise as dosagens mantiveram-se elevadas, demonstrando que o tratamento dialítico trata-se de um tratamento paliativo. A creatinina sérica é um dos principais parâmetros de escolha para avaliação da função renal, devido sua especificidade e excreção constante pelos rins durante o dia, além disso, é uma dosagem simples e de baixo custo. Sendo um produto do metabolismo muscular da creatina, a creatinina é diretamente proporcional à massa muscular, dependendo também da idade, sexo e estado nutricional.

Segundo Abensur (2004) a concentração da creatinina sérica deve ser mantida em um equilíbrio entre sua produção e excreção. Diversos fatores interferem na concentração da creatinina como a massa muscular, desnutrição, ingestão excessiva de carnes, idade, sexo e raça (DRACZEWSKI, 2011). Normalmente as concentrações séricas de creatinina são encontradas em valores elevados após a redução da função renal em 50% dos pacientes, como no estudo de Olivera et al. (2015). No estudo de Draczevski (2011), a hemodiálise foi eficiente para eliminar os excessos de creatinina, porém, as médias de creatinina mesmo assim não atingiram os valores de referência, permanecendo elevadas durante o período analisado, assim como neste estudo.

Os níveis de ureia pré e pós hemodiálise podem ser observados na Figura 2.



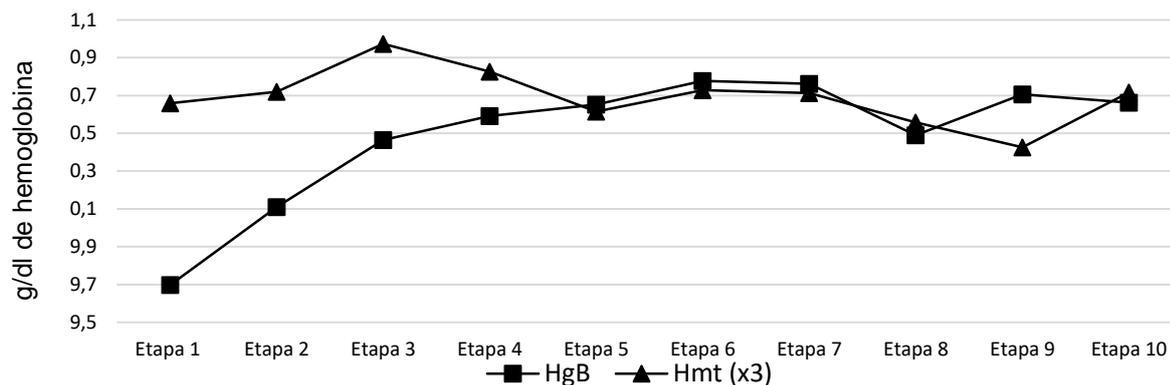
Período analisado. (Cada etapa corresponde à média de resultados mensais).

Figura 2. Evolução dos níveis médios de ureia pré e pós hemodiálise durante dez anos.

Observa-se uma diferença significativa entre as médias das ureias pré e pós hemodiálise, demonstrando que o processo de diálise foi importante para a eliminação da ureia excedente da circulação. A média geral da concentração de ureia pré foi de $147,35 \pm 3,96$ mg/dL, e a média da ureia pós foi de $51,75 \pm 1,51$ mg/dL, demonstrando a ação da hemodiálise sobre as concentrações séricas de ureia. As elevações de ureia sérica quase sempre indicam uma diminuição na taxa de filtração glomerular. Porém, a uréia sofre influências da ingestão proteica, sangramentos gastrointestinais e uso de alguns medicamentos como corticosteroides, podendo apresentar resultados alterados não só em função do dano renal.

A piora da função renal, marcada por valores elevados de ureia e creatinina, dois solutos excretados de forma renal, está associada a diminuição na produção de eritropoietina contribuindo para o desenvolvimento da anemia nos pacientes. Além disso, o dano renal também desencadeia um processo inflamatório crônico que contribui para o quadro anêmico. A anemia está diretamente correlacionada com a elevação da creatinina e ureia, pois aumenta sua incidência e gravidade ao longo da evolução da DRC estando ainda associada com a redução dos estoques de ferro disponíveis para a eritropoese e a inflamação constante, demarcada pelo aumento de marcadores inflamatórios tais como a ferritina (ABENSUR, 2004).

Neste contexto, o decréscimo da função renal leva a inúmeros fatores que promovem à diminuição da capacidade física e cognitiva dos pacientes, debilitando-os de realizar funções cotidianas. Sendo a anemia uma das principais complicações da DRC, os valores médios de hemoglobina e hematócrito foram analisados nas 10 etapas e partir destes resultados elaborou-se a Figura 3.



Período analisado. (Cada etapa corresponde à média de resultados mensais).

Figura 3. Evolução dos níveis médios de hemoglobina e hematócrito durante dez anos. Valores de referência: hemoglobina: (mulheres 12-16g/dL; homens 13,0-16g/dL) hematócrito: (mulheres 36-46%; homens 41-53%) (OMS, 2014)

Observou-se que as médias de hemoglobina dos pacientes mantiveram-se baixas durante o período acompanhado, mesmo ocorrendo uma ascensão após o início do tratamento devido a reposição de ferro e EPO, os quais tem como objetivo elevar a hemoglobina para 11g/dL em ambos os gêneros. A média de hemoglobina foi de $10,49 \pm 0,32$ g/dL e a média geral do hematócrito foi de $32,07 \pm 0,41\%$, demonstrando a anemia dos pacientes ao longo do estudo. A anemia está diretamente associada com o declínio da saúde e qualidade de vida do paciente em hemodiálise, sendo um fator de risco isolado que pode levar ao óbito. Os pacientes renais que foram avaliados faziam uso tanto de eritropoetina quanto de sulfato ferroso ao longo do período de estudo, este tratamento aumentava a produção de eritrócitos normocíticos e normocrômicos na medula óssea vermelha. Isso explica os resultados dos parâmetros hematológicos bem controlados nos pacientes avaliados, exceto pela hemoglobina que demonstrou-se reduzida, apesar de estar próxima ao objetivo nos pacientes renais, que é de 11g/dL. Assim como a hemoglobina dos pacientes, os resultados de hematócrito e número de eritrócitos correlacionaram-se positivamente com a hemoglobina, demonstrando a eficácia do tratamento farmacológico com eritropoietina e suplementação de ferro, sendo a suplementação de ferro por via intravenosa mais eficaz que de forma oral (PISANI et al., 2015).

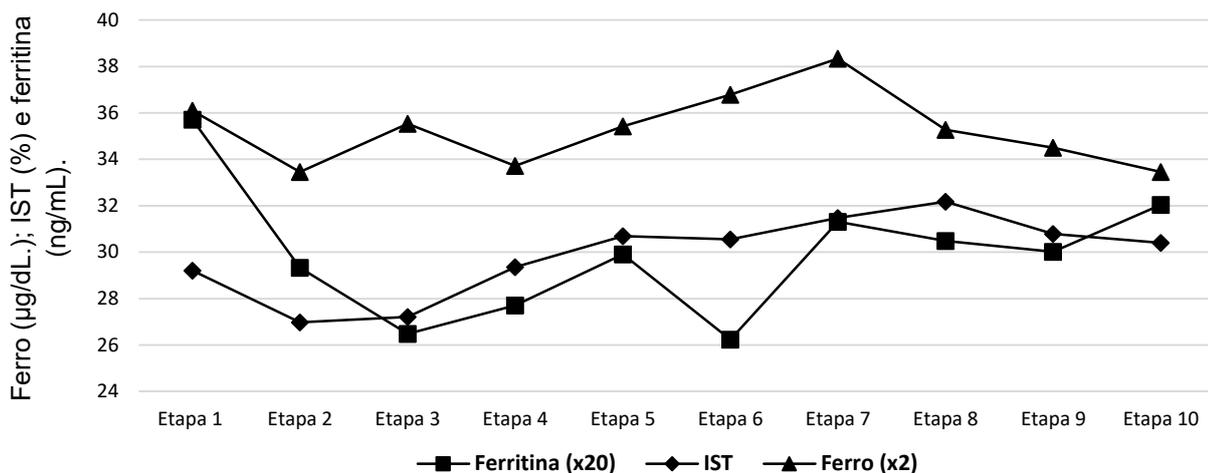
A anemia pode surgir precocemente durante o curso da DRC, portanto, o acompanhamento laboratorial é imprescindível no estabelecimento do diagnóstico e tratamento dos pacientes, uma vez que predispõe o paciente a inúmeras complicações. A diminuição da síntese de eritropoietina, principal fator que leva à anemia durante a doença renal é decorrente da lesão renal e ocorre pela redução na produção de eritropoietina pela massa diminuída de fibroblastos peritubulares do córtex renal, e aumenta conforme o estágio da DRC. A deficiência de ferro também é um importante desencadeador do processo anêmico, devendo-se ainda salientar que este quadro pode ser agravado em função do processo inflamatório crônico dos pacientes em diálise, o que promove um efeito anti eritropoético na medula óssea vermelha (ABENSUR, 2010; KOURY et al., 2014; LOPEZ et al., 2016).

O status inflamatório desencadeado pela doença promove um efeito anti-eritropoético na medula óssea, principalmente mediado pela citocina pró inflamatória interleucina 6 (IL-6) (KOURI et al., 2014; NATIONAL CLINIC GUIDELINE CENTER, 2015). Este efeito também pode ser avaliado através de outros marcadores inflamatórios além da ferritina usada no estudo, como a dosagem de citocinas. As citocinas pró inflamatórias possuem grande importância no desenvolvimento da anemia na DRC. As interleucinas 1 e 6 e o TNF-alfa (fator de necrose tumoral), estão associadas à homeostase do ferro por diversos fatores. O TNF- alfa e IL-1 possuem uma ação de indução a apoptose de precursores eritróides, e produzem efeito tóxico nestas por elevação na produção de radicais livres, além de interferir na regulação da expressão do gene da eritropoietina. Também sabe-se que a IL-1 e a IL-6 são capazes de modular a tradução de ferritina, tendo um papel importante no desenvolvimento de hipoferrêmias, importantes no desenvolvimento da anemia (FIGUEIREDO, 2010; OLIVEIRA JUNIOR, 2015).

A anemia da DRC contribui decisivamente para o agravamento da Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) e da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Também contribui para o agravamento dos sintomas de angina de pacientes portadores de DRC e doenças coronarianas. Nos pacientes com DRC, a queda de 0,5 g/dL de hemoglobina está associada com um aumento de 32% no risco de desenvolvimento de HVE, demonstrando claramente a sua relação com outras comorbidades aos pacientes, demonstrando a anemia como um fator limitante à sobrevivência dos pacientes (AMMIRATI; CANZIANI, 2009; FREITAS et al., 2014). Além disso, a anemia aumenta o risco de acidente vascular cerebral nos pacientes com DRC. Deste modo, níveis de hemoglobina menores que 11 g/dL nos pacientes portadores de DRC estão associados com maior número de internações hospitalares e maior mortalidade (RAYNER et al., 2004).

Como a anemia pode surgir precocemente durante a DRC, o diagnóstico precoce é fundamental para pacientes em diálise, no qual a avaliação laboratorial é mensal, com programas de avaliação laboratorial mais complexa a cada trimestre, justamente para acompanhar os distúrbios metabólicos e hematológicos desencadeados pela doença (ABENSUR, 2010; RIBEIRO-ALVES; GORDAN, 2014). Na avaliação laboratorial das anemias em pacientes com doença renal crônica o achado predominante é normocitose e normocromia, com reticulocitopenia, saturação de transferrina reduzida e ferritina normal ou elevada pois esta demonstra-se elevada devido ao processo inflamatório crônico (KOURY, 2014; RIBEIRO-ALVES; GORDAN, 2014). Além do diagnóstico laboratorial, é importante observar os principais sinais clínicos da anemia os quais ocasionam impactos negativos na qualidade de vida do paciente (BUENO; FRIZZO, 2014).

Em relação à correlação da hemoglobina e hematócrito com os estoques de ferro, pode observar-se a evolução dos estoques de ferro através do ferro sérico, índice de saturação de transferrina e ferritina (Figura 4).



Período analisado. (Cada etapa corresponde a média de resultados trimestrais).

Figura 4. Evolução dos níveis médios de ferro, índice de saturação de transferrina (IST) e ferritina durante dez anos. Valores de referência. (Ferro sérico: Masculino :59 a 158 µg/dL. Feminino : 37 a 145 µg/dL); índice de saturação de transferrina: (Masculino de 20 a 50%; Feminino de 15 a 50%); Ferritina (Masculino: 23,9 a 336,2 ng/mL; Feminino: 11,0 A 306,8 ng/mL) (OMS, 2014)

Avaliando a figura 4 e observa-se que os estoques de ferro sérico se correlacionaram positivamente com o índice de saturação de transferrina, bem como apresentaram uma relação inversa com a ferritina sérica. Além disso, os estoques de ferro se correlacionaram positivamente, durante todo o estudo, com a hemoglobina, mostrando que maiores níveis de ferro levaram a um aumento significativo da hemoglobina. A média geral do ferro foi de $70,51 \pm 2,97$ µg/dL, e a média do índice de saturação de transferrina (IST) foi de $29,88 \pm 1,62$ %, demonstrando que não houve hipoferremia devido a eficácia do tratamento farmacológico de reposição de ferro. No entanto, ao longo da doença é sempre importante monitorar a inflamação, pois esta atua no metabolismo do ferro, diminuindo o ferro disponível para a eritropoese e causando um efeito anti-eritropoético na medula óssea (IQBAL et al., 2015).

Segundo Jung (2015), resultados de IST normais e/ou reduzidos são muito frequentes em pacientes em tratamento dialíticos, sendo seu nível de hemoglobina dependente da reposição de ferro e EPO via tratamento farmacológico. Já a análise de Índice de Saturação de Transferrina ao longo de todo o período se mostrou reduzida, comprovando os resultados dos estudos que descrevem a perda de ferro via hemodiálise e a retenção do mesmo nas células do sistema retículo endotelial ativadas pela inflamação crônica.

Os níveis de ferritina foram elevados ao longo de todo o período analisado ($598,44 \pm 53,26$ ng/mL), não sofrendo alterações como ferro sérico e como na saturação de transferrina, demonstrando que as concentrações séricas de ferritina estão relacionadas ao processo inflamatório crônico dos pacientes. Diversos estudos correlacionam o aumento de marcadores inflamatórios com a progressão da lesão renal e aumento da mortalidade nos pacientes com DRC, especialmente os em hemodiálise, embora os mecanismos pelos quais a inflamação produz deteriorização renal não estejam completamente elucidados (VIANNA et al., 2011; IQBAL et al., 2015).

Como já realçado, os níveis de ferritina, IST e ferro sérico permitem inferir que a ferritina elevada é devido ao quadro inflamatório ou por sobrecarga de ferro. Neste estudo, como os parâmetros de ferro verificados através do ferro sérico e IST encontram-se baixos ou normais, estima-se que os níveis de ferritina estiveram elevados devido ao estado inflamatório. Sendo a DRC um estado inflamatório, os marcadores inflamatórios aumentam à medida que os pacientes diminuem a função renal (ABENSUR, 2010).

Mesmo a ferritina sendo um bom indicador dos estoques de ferro no organismo, devido à sua elevação nos processos inflamatórios utiliza-se o índice de saturação de transferrina, que possibilita avaliar o ferro funcionalmente disponível para a eritropoese. O IST é um ótimo preditor de deficiências de ferro e, seu aumento em pacientes renais, principalmente em estágios avançados da doença deve-se ao tratamento farmacológico com ferro e EPO (ABENSUR, 2010; PISANI et al., 2015; GARRIDO et al., 2015).

O metabolismo do ferro também é afetado nos pacientes com DRC e em hemodiálise. Além da deficiência absoluta do ferro provocada por perdas sanguíneas, pode ocorrer uma deficiência funcional deste íon marcada pela inflamação, que desencadeia uma série de alterações que causam a diminuição do ferro disponível para a eritropoese. A inflamação desencadeia o aumento da secreção hepática de hepcidina, que atua diminuindo a absorção intestinal do ferro, além de promover o sequestro deste íon nos macrófagos fagocitadores (FIGUEIREDO, 2010; GANZ; NEMETH, 2012).

A deficiência absoluta de ferro pode ocorrer pelo aumento de hepcidina, um peptídeo hepático, levando à diminuição da absorção intestinal deste íon, através da internalização da molécula de ferroportina e consequente impedimento da liberação das moléculas de ferro dos enterócitos intestinais. Além disso, as pequenas perdas sanguíneas durante o processo de hemodiálise também podem agravar a anemia. Acredita-se que pacientes em DRC possuem agregação plaquetária deficiente por alteração do Fator VIII de Von Villebrand, podendo contribuir para o aumento das perdas sanguíneas (FIGUEIREDO, 2010; GROTO, 2010; IQBAL et al., 2015). Na deficiência absoluta de ferro, o ferro sérico do paciente encontra-se diminuído, assim como o índice de saturação de transferrina e a ferritina (ABRAMSON et al., 2003).

A deficiência funcional do ferro, por sua vez, é causada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1, IL-18, TNF- α , NF-K β decorrentes do processo inflamatório renal. Essas citocinas ocasionam o sequestro de ferro nos macrófagos, deixando de haver o repasse do ferro remanescente aos órgãos eritropoéticos. A hepcidina também age impedindo que haja a liberação do ferro dos macrófagos. Com isso, aumentam os níveis de ferritina sérica e diminui o índice de saturação da transferrina (GANZ; NEMETH, 2012; PEDRUZZI et al., 2015). Esta deficiência caracteriza-se por ferritina elevada e índice de saturação de transferrina diminuído. Os pacientes que possuem esse quadro clínico deverão receber suplementação de ferro intravenoso em doses pequenas e fracionadas, já que os altos níveis de hepcidina diminuem a absorção intestinal do ferro, sendo uma característica importante no desenvolvimento e agravamento da anemia (LEMOS et al., 2010).

Ao decorrer da DRC, observa-se o aumento exponencial do processo inflamatório no organismo, associado com o desenvolvimento de comorbidades associadas à doença renal e a elevada mortalidade. As citocinas e quimiocinas

participam ativamente dos mecanismos de progressão da lesão renal em doenças de diversas etiologias (VIANNA et al., 2011). Além disso, essas citocinas irão estimular o sistema retículo endotelial a fagocitário a aumentar a taxa de fagocitose de eritrócitos, diminuindo a sobrevivência destas células. Associado a este quadro ocorre a diminuição da sensibilidade das células hematopoéticas à eritropoietina, fazendo com que haja uma diminuição da eritropoese e anemia (GROTTO, 2010; GANZ; NEMETH, 2012; LEMOS et al., 2010).

A ferritina sérica é um indicador não específico de doenças sistêmicas, e pode ser elevada por uma série de mecanismos, que podem existir isoladamente ou em conjunto. As inflamações sistêmicas são ponto chave no desenvolvimento de hiperferritinemia, além de infecções, doenças malignas e doenças autoimunes. A hiperferritinemia vem sendo associada por diversos autores como sinal de declínio na saúde dos pacientes com essas comorbidades (MOORE; ORMSETH; FUCHS; 2013; ARAÚJO; MOURA; MARIANO, 2014). Neste sentido, a elevação da ferritina pode estar correlacionada com o aumento da mortalidade e piora no quadro clínico do paciente (SIQUEIRA; SALOMON, 2013; ARAÚJO; MOURA; MARIANO, 2014).

Em estudo realizado por Moore et al. (2013), foram investigadas as causas de hiperferritinemia em 627 pacientes com ferritina sérica mínima de 1000 µg/L, sendo a média mais alta de ferritina vista em pacientes com síndromes inflamatórias, demonstrando que os níveis séricos de ferritina estão elevados em uma série de doenças inflamatórias, como a DRC. Doenças associadas com sobrecarga de ferro foram a segunda maior causa de hiperferritinemia. A categoria de anemia de doenças crônicas demonstrou a menor média de ferritina, sendo que os pacientes com doença renal crônica tiveram a segunda menor média no estudo. Isso demonstra que a ferritina é um bom marcador inflamatório, principalmente em doenças crônicas (MOORE; ORMSETH; FUCHS; 2013).

Pacientes em estado hemodialítico sofrem um intenso processo inflamatório e constante ativação de células pró-inflamatórias, aumentando as citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, TNF- α , IL-1 e IL-10. Estas citocinas atuam aumentando a expressão de marcadores inflamatórios, como a ferritina, levando a uma série de prejuízos ao paciente como perda de peso, acidose metabólica, depressão, problemas cardiovasculares e agravamento da anemia, pela instalação de um processo anti-eritropoese (OLIVEIRA; SABINO; FIGUEIREDO, 2015; PEDRUZZI et al., 2015).

Tendo a inflamação um importante papel no declínio da saúde dos pacientes com DRC e nas complicações de origem cardiovascular que representam alta mortalidade nos pacientes com DRC, o acompanhamento laboratorial dos pacientes é imprescindível para avaliação da função renal e verificação das alterações metabólicas, inflamatórias e hematológicas decorrentes da DRC. Dessa forma, é necessário a realização de outros estudos para descrever a relação da ferritina como um marcador inflamatório, associado a doenças inflamatórias crônicas, dentre elas a DRC.

Como perspectiva para novos estudos acerca do problema da anemia e inflamação em pacientes com doença renal crônica verifica-se a necessidade de inserir um painel inflamatório mais sensível através da dosagem de citocinas como IL-6, TNF- α , IL-18 e IL-1 juntamente com o acompanhamento dos estoques de ferro, aspectos relacionados à dieta, tratamento farmacológico dos pacientes e concentração de EPO utilizada por cada paciente a fim de avaliar melhor os aspectos do metabolismo do ferro, inflamação e ocorrência de anemia.

CONCLUSÃO

Sendo a anemia uma das complicações mais frequentes nos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, o acompanhamento laboratorial é de suma importância, sabendo que a diminuição da função renal está diretamente relacionada a piora do quadro inflamatório e anêmico dos pacientes, bem como uma redução em sua qualidade e expectativa de vida. As concentrações de ferro, saturação de transferrina, hemoglobina e ferritina mostraram-se os dados mais relevantes do estudo uma vez que as elevadas concentrações da ferritina estão diretamente correlacionadas com o quadro inflamatório dos pacientes e não com as reservas de ferro. Além disso, abre-se a perspectiva de utilizar este biomarcador para processos inflamatórios e não só como uma avaliação dos estoques de ferro.

REFERÊNCIAS

- ABENSUR, Hugo. Anemia da Doença Renal Crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.26, n.1, p.45-56, 2004.
- ABENSUR, Hugo. Deficiência de Ferro e Anemia na Doença Renal Crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v.32, n.2, p. 84-88, 2010.
- ABRAMSON, Jerome. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middleaged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int*, v. 64, n.2, p.50-61, 2003.
- ALVIN, Ran, AZEVEDO, Willian; SILVA, Cristine. Manifestações hematológicas das doenças infecciosas na infância. *Doenças infecciosas na infância*, n.3, v.1, p.1274-88, 1987.
- AMMIRATI, Adriano; CANZIANI, Maria Eugênia. Fatores de risco da doença cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.31, n.1, p. 43-48, 2009.
- ARAÚJO, José, MOURA, Jona, MARIANO, Bruno. Impactos dos níveis elevados de ferritina na saúde humana: uma revisão de literatura. *Revista FACID: Ciência & Vida*, Teresina, v. 10, n. 2, 2014
- BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: freqüente e grave, mas também prevenível e tratável. *Revista Associação de Medicina Brasil*, Rio de Janeiro, v.56, n.2, p.248-53, 2010.
- BARBERATO, Silvio Henrique; PECOITS-FILHO, Roberto. Alterações ecocardiográficas em pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v.94, n.1, p. 140-146, 2010.
- BARBOSA, Ana Carolina da Silveira Calado Siqueira; SALOMON, Ana Lucia Ribeiro. Resposta inflamatória de pacientes com doença renal crônica em fase pré-dialítica e sua relação com a ingestão proteica. *Ciências da Saúde*, v. 24, n.2, p.111-125, 2012.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.201, 2012.
- BUENO, Cristiane Schmalz; FRIZZO, Matias Nunes. Anemia na doença renal crônica em hospital da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.36, n.3, p.304-314, 2014.
- CAMPBELL, Dean; WEIR, Matthew. Defining, Treating, and Understanding Chronic Kidney Disease—AComplex Disorder. *The Journal of Clinical Hypertension*, United States, v. 17, n.7, 2015.
- CUPPARI, Lilian; KAMIMURA, Maria Ayako. Avaliação nutricional na doença renal crônica: desafios na prática clínica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 28-35, 2009.
- DUMMER, Claus Dieter; THOMÉ, Fernando Saldanha; VERONESE, Francisco José Veríssimo. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Revista Associação Medicina Brasileira*, São Paulo v. 53, n. 5, p. 446-50, 2007.

- DRACZEWSKI, Luana; TEIXEIRA, Mário. Lettieri. Avaliação do perfil bioquímico e parâmetros hematológicos em pacientes submetidos à hemodiálise. *Revista Saúde e Pesquisa*, Maringá, v. 4, n. 1, p. 15-22, 2011.
- FIGUEIREDO, Maria Stella. Impacto da inflamação na regulação do Ferro e deficiência funcional de Ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Rio de Janeiro, v.12, n.3, p. 18-21, 2010.
- FREITAS, Johnathan S; COSTA, Paulo Sucasas; COSTA Luciane Rezende; NAGHETTINI, Alessandra V. Evaluation of clinical and laboratory variables associated with anemia in pediatric patients on hemodialysis. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 91, n. 1, p. 87-92, 2014.
- GANZ, Tomas; NEMETH, Elizabeta. Hcpidin and iron homeostasis. *Biochimica and Biophysica Acta*, v.45, n.8, p. 1434-1443, 2012.
- GARRIDO, Patrícia; RIBEIRO, Sandra; FERNANDES, João; VALA, Helena; ROCHA, Elsa, ROCHA PEREIRA, Petronila; BELO, Luís, COSTA, Elísio; Santos-Silva, Alice; REIS, Flávio. Iron-Hcpidin Dysmetabolism, Anemia and Renal Hypoxia, Inflammation and Fibrosis in the Remnant Kidney Rat Model. *Plos One*, California, v.10, n.4, 2015.
- GROTTO, Helena. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, p. 08-17, 2010.
- HARNETT, John; KENT, Gloria; Foley, Robert; Parfrey, Patrick. Cardiac function and hematocrit level. *American Journal of Kidney Disease*, United States, v. 25, n.4, p. 3-9, 1995.
- HONG, Valeria; BORTOLOTTTO, Ane L., JORGETTI, V., COLOMBO, C. F. Estresse Oxidativo e Disfunção Endotelial na Doença Renal Crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 92, n. 5, p. 413-418, 2009.
- IQBAL, Tariq. Clinical Significance of C-Reactive Protein Levels in Iron Deficiency Anemia. *Springer Us*, United States, v.67, n.23, p. 1375-1381, 2015.
- JANIQUES, Ramos; OLIVEIRA, LEAL; STOCKLER-PINTO, Maria. B. Efeitos da suplementação de farinha de uva sobre marcadores inflamatórios e antioxidantes em pacientes em hemodiálise: estudo duplo cego randomizado. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.36, n.4, p. 496-501, 2014.
- JUNG, Cand; MI, Yeon. Optimal hemoglobin level for anemia treatment in a cohort of hemodialysis patients. *Kidney Research and Clinical Practice*, v. 34, n.1, p.20-27, 2015.
- KOURY, Mark. Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. *Blood Reviews*, v.128, n.2, p. 49-66, 2014.
- LEAL, Viviane de Oliveira; LEITE JÚNIOR, Maurilo; MAFRA, Denise. Acidose metabólica na doença renal crônica: abordagem nutricional. *Revista de Nutrição*, v. 21, n. 1, p. 93-103, 2008.
- LEMOS, Andrea dos Reis. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. *Revista Associação Medicina Brasil*, v. 56, n. 5, p. 596-599, 2010.
- LOPEZ, Anthony; CACOUB, Patrice; MACDOUGALL, Iain; PEYRIN-BIROULET, Laurent. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, London, v. 387, n. 10021, p. 907-916, 2016.
- LUGON, Jocemar. Doença renal crônica no Brasil: um problema de saúde pública. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.31, n.1, p. 2-5, 2009.
- MEANS, Rick; KRANTZ, San. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood Reviews*, v.80, p.16-47, 1992.
- MOORE, Charles Jr ; ORMSETH, Michelle; FUCHS, Howard. Causes and Significance of Markedly Elevated Serum Ferritin Levels in an Academic Medical Center. *Journal of Clinical Rheumatology*, v.19, n.6, p.324-328, 2013.
- NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease. *National Institute for Health and Care Excellence*, London, 2015.
- OLIVEIRA, Claudia Maria Costa de; VIDAL, Caroline Lustosa da Costa; CRISTINO, Eurinice Fontenele; PINHEIRO JR, Francisco Marto Leal. Acidose metabólica e sua associação com o estado nutricional em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.37, n.4, p.458-466, 2015.
- PAK, Mihwa. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood Reviews*, v.120, n.1, p. 3730-3735, 2010.
- PISANI, Antonio; RICCIO, Eleonora; SABBATINI, Massimo; ANDREUCCI, Michele; DEL RIO, Antonio; VISCIANO, Bianca. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v.30, p.645-652, 2015.

- PEDRUZZI, Liliana M; CARDOZO, Ludmila Ferreira de França; MEDEIROS, Renata; STOCKLER-PINTO, Milena; MAFRA, Denise. Associação entre níveis de ferritina e peroxidação lipídica em pacientes em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.37, n.2, p.171-176, 2015.
- RAYNER, Hank. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplant*, v. 19, n.1, p. 10-20, 2004.
- REIS, Ana; GUIRARDELLO, Mateus; CAMPOS, Vanessa. O indivíduo renal crônico e as demandas de atenção. *Revista Brasileira de Enfermagem*, São Paulo, v.61, n.3, p. 336-339, 2008.
- RIBEIRO-ALVES, Maria Almerinda; GORDAN, Pedro Alejandro. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.36, n.3p.9-12, 2014.
- RIBEIRO, Sandra; BELO, Luis; REIS, Flavio, SANTOS-SILVA, Alice. Iron therapy in Chronic Kidney Disease: Recent changes, benefits and risks. *Blood Reviews*, n.34, v.56, p. 234-298, 2015.
- SEARS, Dan. Anemia of chronic disease. *Medical Clinic of North America*, United States, v.76, p.56-79, 1992.
- SESSO, Ricardo Cintra; LOPES, Antonio Alberto; THOMÉ, Fernando Saldanha. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, n.38, v.1, p. 54-61, 2016.
- SIQUEIRA, Ana Carolina da Silveira Calado; SALOMON, Ana Lúcia Ribeiro. Resposta inflamatória de pacientes com doença renal crônica em fase pré-dialítica e sua relação com a ingestão proteica. *Ciências Saúde*, v. 22, n. 4, p. 111-125, 2013.
- TARAZ, Mang; TARAZ, Sear. Association between depression and inflammatory/anti-inflammatory cytokines in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A review of literature. *Hemodialysis International*, v. 19, p. 11-22, 2015.
- VALDERRABANO, Fanz; JOFRE, Robin & LOPEZ-GOMEZ. Quality of life in end-stage renal disease patients. *American Journal of Kidney Disease*, United States, v.38, n.3, p.443-464, 2001.
- VIANNA, Heloísa; SOARES, Marcos; TAVARES, Sandro. Inflamação na doença renal crônica: Papel de citocinas. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011.
- WING, Mand; YANG, Wale; TEAL, Vhin. Race modifies the association between adiposity and inflammation in patients with chronic kidney disease: findings from the CRIC study. *Obesity (Silver Spring)*, v. 22, n. 5, p. 1359-1366, 2014.