

**Pró-Reitoria de Graduação  
Curso de Nutrição  
Trabalho de Conclusão de Curso**

**ANEMIA EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS: UMA REVISÃO  
DE LITERATURA**

**Autor: Loyana Carla de Brito**

**Orientador: Dra. Fabiani Lage R. Beal**

**Brasília - DF  
2015**

## **Anemia em pacientes renais crônicos: uma revisão de literatura**

Anemia in chronic renal failure patients: a literature review

Loyana Carla de Brito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aluna de Graduação do Departamento de Nutrição da Universidade Católica de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<sup>2</sup>Dra. Fabiani Lage Rodrigues Beal

Professora do Departamento de Nutrição da Universidade Católica de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

### **Correspondência**

Loyana Carla de Brito  
Q101, conjunto 4, casa 21,  
Recanto das Emas, Distrito Federal  
– DF. 72600-104 Brasil.  
carlaloyana17@yahoo.com.br

### **RESUMO**

**Objetivo:** O presente estudo visa verificar a correlação entre anemia e doença renal crônica, perpassando pelo mecanismo da suplementação de sulfato ferroso e eritropoietina.

**Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos científicos originais e de revisão, a cerca do período de 1999 a 2015, indexados nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed, nos idiomas português e inglês. Utilizou-se também duas obras de literatura específica, além de duas teses de doutorado e duas teses de mestrado, igualmente relevantes ao estudo em questão.

**Resultados:** A reposição de ferro e eritropoietina são recomendadas no tratamento da anemia, porém o excesso de ferro parece potencializar o estado inflamatório crônico em pacientes renais, podendo contribuir para maior risco cardiovascular e para a deficiência funcional de ferro.

**Conclusão:** A reposição de ferro deve ser monitorada, visto que a ferritina pode agravar o estresse oxidativo nos pacientes renais, levando a diversas complicações.

**Palavras-chaves:** Doença renal crônica; Anemia; Deficiência de ferro; Eritropoietina.

## ABSTRACT

**Objective:** This study aims to verify the correlation between anemia and chronic kidney disease, passing by the mechanism of ferrous sulfate supplementation and erythropoietin

**Methods:** Literature review based on original and review scientific articles, the period from 1999 to 2015, indexed in SciELO databases, LILACS and PubMed in portuguese and english. It also used two works of the literature, and two doctoral dissertations and two master's theses, also relevant to the study.

**Results:** The replacement of iron and erythropoietin are recommended in the treatment of anemia, but excess iron appears to potentiate the chronic inflammatory state in kidney patients and may contribute to increased cardiovascular risk and functional iron deficiency.

**Conclusion:** The replacement of iron should be monitored, as ferritin can aggravate oxidative stress in kidney patients, leading to several complications.

**Keywords:** Chronic kidney disease; Anemia; Iron deficiency; Erythropoietin.

## INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada pela perda lenta e progressiva da função renal<sup>1</sup>. Atualmente é considerada um problema de saúde pública mundial e sua evolução clínica está associada a taxas altas de morbimortalidade. É definida pela lesão do parênquima renal e/ou pela diminuição da taxa de filtração glomerular presentes por um período igual ou superior a três meses<sup>2,3</sup>.

Os principais fatores de risco associados ao seu desenvolvimento são: Diabetes Mellitus, hipertensão, obesidade, histórico de DRC na família, doença cardiovascular e tabagismo<sup>2,3,4</sup>.

Para a escolha do tratamento dos pacientes com DRC deve-se avaliar a velocidade de

queda da taxa de filtração glomerular (TFG), o estágio da doença, a ocorrência de complicações e co-morbidades, particularmente as cardiovasculares<sup>2,5</sup>. As modalidades de tratamento disponíveis atualmente incluem o tratamento conservador, a diálise peritoneal e a hemodiálise, além do transplante renal<sup>4</sup>.

A anemia é uma das complicações mais frequentes em pacientes com DRC<sup>1,2,3,6</sup>. Está associada com maior número de internações hospitalares, maior mortalidade e pior qualidade de vida dos pacientes. Ela tem várias causas, sendo a deficiência de ferro (Fe) e eritropoietina humana recombinante (EPO), as duas principais<sup>1,2,3</sup>.

Esse artigo tem como objetivo principal, através de uma revisão de literatura, verificar a correlação entre anemia e DRC, passando pelo mecanismo da suplementação de sulfato ferroso e eritropoietina.

## MÉTODOS

Inicialmente o autor apresenta conceitos em relação ao tema. Em seguida, realizou uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos originais e de revisão, do período de 1999 a 2015, indexados nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed, nos idiomas português e inglês. Utilizou-se também duas obras de literatura específica, além de duas teses de doutorado e duas teses de mestrado, igualmente relevantes ao estudo em questão.

Para delimitar o tema e mostrá-lo de forma objetiva, foram aplicados os critérios de inclusão de texto integralizado, com foco na abordagem do tema em discussão. As palavras-chave utilizadas foram: “Doença renal crônica”, “Anemia”, “Deficiência de ferro” e “Eritropoietina”.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Doença renal crônica

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2011), a definição da DRC é baseada nos seguintes critérios: lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da TFG, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal; TFG < que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por um período igual ou superior a três meses, com ou sem lesão renal.

O principal marcador de lesão renal é a proteinúria. Porém anormalidades no sedimento urinário, alterações de parâmetros bioquímicos no sangue e na urina e alterações nos exames de imagem, também são utilizados como marcadores de lesão renal<sup>3,7</sup>.

A Filtração glomerular (FG) é a melhor medida do funcionamento renal<sup>2,7</sup>. O nível da

FG varia com a idade, sexo, e massa muscular<sup>2</sup>. A FG pode ser estimada a partir da dosagem sérica de creatinina<sup>2,3</sup>.

O quadro 1 mostra a classificação (estadiamento) da DRC a partir da TFG.

Quadro 1. Estadiamento da Doença Renal Crônica proposta pela National Kidney Foundation (NKF), Estados Unidos, 2002.

Estágios da DRC	Descrição	Taxa de filtração glomerular
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90
2	Lesão renal com TFG levemente diminuída	60 - 89
3A	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	45 - 59
3B		30 - 44
4	Lesão renal com TFG severamente diminuída	15 - 29
5	IRC estando ou não em TRS	<15

TFG = Filtração glomerular em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; IRC = Insuficiência renal crônica (insuficiência ou falência funcional renal). TRS = Terapia renal substitutiva (diálise ou transplante renal).

Fonte: Adaptado de NKF, (2002) apud Projeto Diretrizes, (2011).

A Análise do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004 demonstrou que cerca de 13% da população adulta nos EUA apresenta algum grau de perda de função renal<sup>4</sup>.

No inquérito Brasileiro de diálise crônica de 2013 em julho deste mesmo ano, o levantamento de dados de unidades de diálise do país, mostrou que o número total estimado de pacientes em diálise foi de 100.397, e o número vem aumentando gradualmente ao

longo dos anos: 97.586 no ano de 2012, 91.314 em 2011, e 54.523 em 2003. O número estimado de pacientes que iniciaram tratamento foi 34.161 e a taxa anual de mortalidade bruta foi de 17,9%. Ao comparar com os dados de 2011-12, o número absoluto de pacientes em diálise tem aumentado 3% ao ano nos últimos 3 anos, porém há tendência na redução da taxa de mortalidade<sup>8</sup>.

A diminuição progressiva da função renal leva a perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas do rim<sup>2</sup>, por isso as principais complicações que podem surgir são: anemia, acidose metabólica, alteração do metabolismo mineral, desnutrição, decorrentes da perda funcional renal, óbito, principalmente por causas cardiovasculares e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS)<sup>2,3</sup>.

### Tratamentos

Atualmente as modalidades de tratamento disponíveis são: tratamento conservador, diálise peritoneal, hemodiálise, e o transplante renal<sup>4</sup>.

O tratamento deve ser classificado em conservador, quando nos estágios de 1 a 3 da DRC<sup>4</sup>.

No tratamento conservador ou fase não dialítica da DRC a terapia nutricional é realizada por meio de modificações na dieta por via oral dos pacientes e é capaz de retardar a necessidade de TRS, além de possibilitar a manutenção ou o restabelecimento do estado nutricional e da qualidade de vida<sup>9</sup>.

Os objetivos da terapia nutricional na DRC na fase não-dialítica são: manter ou restabelecer o estado nutricional; retardar a progressão da doença renal; minimizar o acúmulo de compostos nitrogenados tóxicos; prevenir ou minimizar os distúrbios hidroeletrólíticos, mineral, ácido básico e hormonal<sup>9</sup>.

As medidas dietéticas nessa fase incluem: dieta hipoprotéica (0,6-0,8 g/kg/dia) ou muito hipoprotéica (0,3 g/kg/dia) suplementada com aminoácidos essenciais e/ou cetoácidos;

controle na ingestão de sódio e fósforo e em caso de perda significativa da função renal pode haver a necessidade de restrição de potássio e líquidos<sup>9</sup>.

O tratamento deve ser classificado em pré-diálise quando nos estágios de 4 a 5 não dialíticos da DRC. A pré-diálise, consiste na manutenção do tratamento conservador, bem como no preparo adequado para o início da terapia renal substitutiva (TRS), em paciente com DRC em estágios mais avançados<sup>4</sup>.

Quando a DRC evolui para doença renal crônica em estágio terminal (DRET) é necessária a TRS, sendo as modalidades disponíveis: diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante renal<sup>4,7</sup>. O tratamento deve ser classificado em TRS quando no estágio 5 dialítico da DRC<sup>4</sup>.

Recomenda-se iniciar TRS quando a TFG é menor que 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e/ou diante de algumas complicações decorrentes do comprometimento renal, como sobrecarga de volume intratável, hipercalemia, acidose metabólica e sintomas de uremia<sup>5</sup>.

A hemodiálise (HD) é um processo de filtração do sangue que remove o excesso de líquidos e metabólitos, porém por ser intermitente, ocorre acúmulo de substâncias tóxicas e líquidos nos intervalos intradiálíticos. Em HD, as recomendações de vários nutrientes são rigorosamente restritas. A recomendação proteica na HD crônica é de 1,2 g/kg/dia na fase de manutenção, sendo recomendados 50 a 80% de alto valor biológico, com o objetivo de assegurar a ingestão adequada de aminoácidos essenciais<sup>10</sup>.

A diálise peritoneal (DP) utiliza a membrana semipermeável do peritônio<sup>10,11</sup>. Existem três métodos de diálise peritoneal: a intermitente, a ambulatorial contínua (CAPD) e a automatizada (APD)<sup>10</sup>. A recomendação proteica geral em DP é de 1,2 a 1,3 g/kg/dia na fase de manutenção, e são recomendados, no mínimo, 50% de alto valor biológico<sup>10</sup>. Para os pacientes com DP, as recomendações são mais liberais para líquido, sódio e

potássio, porque a terapia é contínua e maior quantidade desses produtos é removida<sup>11</sup>.

O transplante renal é indicado nos casos de dano renal irreversível e TFG de aproximadamente 10 ml por minuto<sup>10</sup>. Duas modalidades de transplante de rim podem ser consideradas, de acordo com o tipo de doador, sendo transplante com doador vivo ou doador falecido<sup>4</sup>. A rejeição do tecido ou a infecção secundária à terapia imunossupressora são as principais complicações<sup>11</sup>. O cuidado nutricional deve ser adequado antes, durante e após o transplante renal<sup>10</sup>.

### **Anemia na Doença Renal Crônica**

A anemia é comum no paciente com DRC e sua prevalência aumenta à medida que ocorre diminuição da TFG<sup>1,3,6</sup>.

O estudo NHANES III que envolveu cerca de 20 milhões de pacientes com algum grau de DRC, considerando anemia como hemoglobina menor que 13 g/dL, mostrou que a incidência de anemia é menor que 10% nos estágios 1 e 2 de DRC, 20%-40% no estágio 3, 50%-60% no estágio 4, e mais de 70% no estágio 5 de DRC<sup>1</sup>.

Nos pacientes com insuficiência renal crônica que apresentam taxa de filtração glomerular estimada inferior a 25-30ml/min/1,73m<sup>2</sup> a anemia estará presente em cerca de 90%<sup>12</sup>.

A causa da anemia na DRC é multifatorial. Diversos fatores estão ligados ao seu desenvolvimento, tais como: deficiência absoluta ou funcional de ferro; perda sanguínea; hiperparatireoidismo; estado inflamatório; e deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12<sup>1,13,14</sup>.

A prevalência de deficiência de ferro é em torno de 50% na DRC, sendo, portanto, junto à deficiência relativa à eritropoietina as duas causas essenciais de anemia na DRC<sup>1,13,14</sup>.

A anemia da DRC é normocítica e normocrômica<sup>1,15,16</sup>. É definida como níveis de hemoglobina menores que 13,0 g/dL no homem e 12,0 g/dL na mulher<sup>2,3,4,12,13,15</sup>.

A anemia leva o paciente a apresentar fadiga,

redução na capacidade de realizar exercícios, redução da libido e função cognitiva, que acabam por resultar em impacto negativo na sua qualidade de vida<sup>13</sup>, além de estar relacionada à insuficiência cardíaca, sendo que as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade na DRC<sup>1,6,13</sup>.

A doença renal crônica é um estado inflamatório. Citocinas pró-inflamatórias atuam nas células progenitoras eritropoéticas, estimulando a apoptose. O estado inflamatório da DRC provoca uma situação de resistência à ação medular da eritropoietina<sup>1,14</sup>.

A eritropoietina é uma glicoproteína produzida principalmente no rim, em resposta a hipóxia. Este hormônio atua na medula óssea, estimulando a síntese e diferenciação dos eritroblastos<sup>16</sup>.

Na situação de inflamação ocorre aumento da produção hepática de hepcidina, um peptídeo que inibe a absorção duodenal de ferro e a mobilização de ferro dos seus estoques<sup>1,14</sup>, por isso na DRC é muito comum a ocorrência de deficiência de ferro absoluta ou funcional<sup>1</sup>.

A deficiência absoluta de ferro pode ser causada por diminuição da absorção intestinal de ferro ou por perdas sanguíneas. É caracterizada por níveis séricos baixos de ferro, saturação diminuída de transferrina e níveis baixos de ferritina. A deficiência funcional de ferro é devida à menor mobilização de ferro dos macrófagos do retículo sarcoplasmático quando os níveis de hepcidina estão aumentados. Ela é caracterizada por níveis elevados de ferritina e saturação de transferrina diminuída<sup>1</sup>.

O diagnóstico de deficiência absoluta de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise é realizado quando os seguintes critérios estiverem presentes: saturação de transferrina menor que 20% e ferritina sérica inferior a 200ng/dL<sup>12</sup>.

Os critérios diagnósticos de deficiência relativa são: saturação de transferrina menor que 20% e ferritina sérica entre 200 e 800ng/dL<sup>12</sup>.

Os tratamentos atuais disponíveis para tratamento da anemia na DRC incluem a suplementação de ferro e eritropoietina<sup>1,14</sup>.

Para pacientes com anemia da DRC, e reserva de ferro normal, recomenda-se o tratamento com um agente estimulador da eritropoiese<sup>5</sup>.

Nos pacientes com anemia na DRC, em tratamento com agente estimulador de eritropoiese e mantendo hemoglobina menor que 11,0 g/dL, recomenda-se o tratamento com ferro, para manter o índice de saturação da transferrina entre 20-50% e ferritina sérica entre 100-500 ng/dL. Recomenda-se iniciar a reposição de ferro com ferro oral, reservando-se a administração de ferro venoso para os casos de não normalização da reserva de ferro ou nos pacientes que não toleram a medicação oral<sup>5</sup>.

Caso seja constatada deficiência de ferro, a reposição deve ser feita prontamente por via endovenosa nos pacientes em programa de hemodiálise<sup>1</sup>.

Nos pacientes em tratamento conservador e em programa de diálise peritoneal, pode ser priorizado inicialmente a via oral de administração de ferro<sup>1</sup>. A reposição de ferro deverá ser interrompida quando a saturação de transferrina for superior a 50% e a concentração de ferritina sérica for superior a 800 ng/mL<sup>17</sup>.

No Brasil dispomos de eritropoietinas convencionais com meia vida curta e necessidade de uma a três administrações semanais, preferencialmente subcutâneas, e, mais recentemente, passamos a dispor de betaepoetina metoxipolietilenoglicol (CERA), que é uma eritropoietina com meia vida mais longa, podendo ser administrada a cada 15 dias na fase de correção da hemoglobina e mensalmente na fase de manutenção por via subcutânea ou endovenosa<sup>1</sup>.

Os principais efeitos colaterais dos medicamentos estimuladores da eritropoiese são o advento ou piora da hipertensão arterial e fenômenos trombóticos<sup>1,2</sup>.

### **Inflamação na regulação da anemia na Doença renal crônica**

A doença renal crônica é um estado inflamatório. Os níveis de proteína C reativa (PCR) aumentam à medida que os pacientes perdem função renal<sup>1</sup>.

O estado inflamatório da DRC causa uma situação de resistência à ação medular da EPO, originando como consequências: anemia, desnutrição, agravamento da aterosclerose podendo levar à morte<sup>14</sup>.

Acredita-se que citocinas pró- e anti-inflamatórias derivadas de macrófagos ou de células T, além de proteínas de fase aguda, estão envolvidas nos distúrbios da homeostase do ferro na anemia da doença crônica<sup>18</sup>.

A invasão de micro-organismos, de células malignas emergentes ou a desregulação autoimune levam à ativação dos linfócitos T e monócitos. Estas células induzem mecanismos imune-efetores, por meio da produção de citocinas tais como, Interferon-gama (IFN-g), TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral alfa), interleucina (IL)-1, interleucina (IL-6) e interleucina (IL-10)<sup>14</sup>.

A IL-1 e a IL-6 são capazes de modular a tradução de ferritina, atuando na porção 5' não traduzida do RNA mensageiro da ferritina<sup>18</sup>.

O interferon-gama atua diminuindo a expressão da ferroportina<sup>14,18</sup>, única proteína exportadora de ferro em mamíferos, impedindo a liberação de Fe para os eritrócitos<sup>18</sup>.

A IL-6 estimula a expressão hepática de hepcidina<sup>14,19</sup>. A hepcidina, quando liberada pelo fígado também inibe a proteína ferroportina. Esta é uma proteína transmembrana encontrada nos enterócitos, macrófagos e hepatócitos, responsável pela transferência de Fe<sup>2+</sup> absorvido para a circulação. Como resultado, ocorre um nível baixo de ferro sérico, levando à diminuição da liberação de ferro para a medula óssea e, conseqüentemente, favorecendo a anemia, mesmo na presença de reservas totais de ferro<sup>14</sup>.

A citocina anti-inflamatória IL-10 regula a expressão do receptor de transferrina,

aumentando a captação da mesma ligada ao ferro, mediada pelos receptores de transferrina dos monócitos<sup>14</sup>.

Além disso, TNF- $\alpha$  e IFN-g inibem a produção de EPO pelo rim, piorando a anemia, bem como inibem diretamente a diferenciação e proliferação de células progenitoras de eritrócitos<sup>14</sup>.

### Hepcidina

A hepcidina é um hormônio peptídico composto por 25 aminoácidos, sintetizada no fígado e detectável no sangue e na urina<sup>19,20</sup>.

A hepcidina tem papel central na regulação da homeostasia do Fe<sup>18,19,20,21</sup>. Este hormônio é um regulador negativo da entrada de Fe<sup>2+</sup> no plasma<sup>18,19,21</sup>. Ele atua ligando-se à ferroportina, induzindo sua internalização e degradação<sup>18, 20, 21</sup>.

Quando as concentrações de hepcidina estão baixas, as moléculas de ferroportina são expostas na membrana plasmática e exportam ferro. Quando as concentrações de hepcidina aumentam, estas se ligam às moléculas de ferroportina induzindo sua internalização e degradação, e o ferro liberado diminui progressivamente<sup>20</sup>.

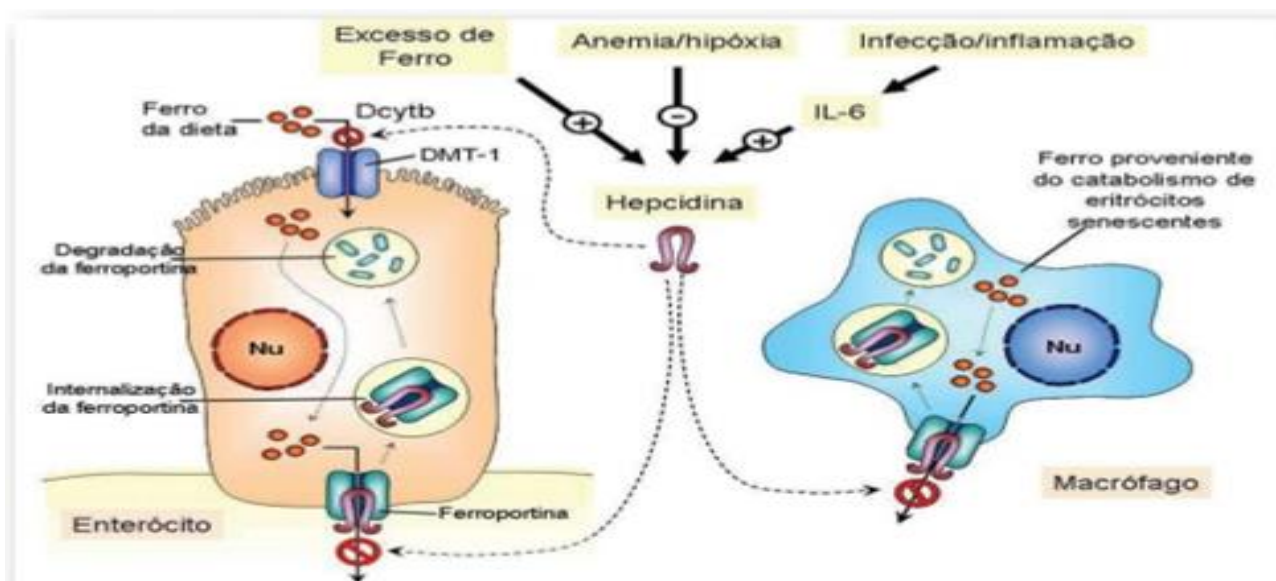
A produção de hepcidina é regulada homeostaticamente pela anemia e hipóxia, além de ser regulada por inflamação e estresse oxidativo<sup>20,21</sup>.

Quando a oferta de oxigênio está inadequada, ocorre aumento da produção de eritrócitos. Então, o nível de hepcidina diminui, assim como o seu efeito inibitório<sup>20</sup>.

Baixas concentrações sanguíneas de hepcidina permitem que a ferroportina libere ferro para a corrente sanguínea; altas concentrações de hepcidina agem diminuindo a absorção de ferro no enterócito não permitindo que a ferroportina libere ferro para o sangue<sup>20</sup>.

A interação hepcidina-ferroportina controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. O complexo hepcidina-ferroportina é internalizado nos domínios da membrana basolateral dos macrófagos e a ferroportina é degradada, bloqueando a liberação do ferro dessas células. Como consequência ocorre acúmulo de ferro nos hepatócitos e macrófagos. A redução da passagem do ferro para o plasma resulta na baixa saturação da transferrina e menos ferro é liberado para o desenvolvimento do eritroblasto<sup>19</sup> (Figura 1).

Figura 1. Ação da hepcidina no metabolismo do ferro<sup>19</sup>.



Fonte: Adaptado de Grotto (2008). Ao formar complexo com a ferroportina leva à sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula, e a absorção é inibida (figura à esquerda). No macrófago, o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para a eritropoiese (figura à direita).



Outras proteínas como a transferrina, os receptores de transferrina, a ferritina, a HFE (proteína modificada na hemocromatose) e a hemojuvelina (proteína modificada na hemocromatose juvenil) também estão envolvidas na sinalização celular do *status* de ferro mediado pela hepcidina<sup>21</sup>.

A produção excessiva de hepcidina ocorre em indivíduos com doenças inflamatórias e infecciosas, e é este excesso que explica o sequestro de Fe nos macrófagos e a inibição da absorção intestinal de Fe<sup>18</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadro abaixo são apresentados estudos publicados e os seus respectivos resultados no que diz respeito à correlação da suplementação de ferro e eritropoietina com o estresse oxidativo em paciente com DRC.

A ordem de apresentação dos resultados não significa qualquer ordem de relevância e sim ordem cronológica dos estudos abordados.

Quadro 2 - Estudos e resultados sobre a correlação do tratamento da anemia com o estresse oxidativo nos pacientes com DRC.

Estudo	Metodologia	População	Tempo	Parâmetros analisados	Resultados/ Conclusão
<b>Almeida (2008)<sup>16</sup></b>	Randomizado, transversal.	35 pacientes em HD e 35 indivíduos saudáveis.	Amostras de sangue foram colhidas 7 a 15 dias após a última administração de ferro por via parenteral.	Hemograma completo, ferro sérico, ferritina sérica, uréia, creatinina sérica, PCR, transferrina, saturação de transferrina, albumina, PTH, cálcio, fósforo, potássio, malondialdeído (MDA) e proteína carbonilada sérica.	Anemia e sobrecarga de ferro foi observada em 80% dos pacientes hemodialisados. Os pacientes renais apresentaram maiores níveis de ferritina sérica, de malondialdeído (MDA) e de proteína carbonilada sérica em relação a indivíduos saudáveis.
<b>Rosa (2011)<sup>22</sup></b>	Prospectivo, randomizado.	65 pacientes em HD foram divididos em dois grupos: pacientes em tratamento com EPO e pacientes em tratamento com ferro intravenoso.	Amostras de sangue foram colhidas após a interrupção do uso de eritropoietina e após reintrodução.	MDA, proteína carbonilada, IL-6 e exames para detecção de anemia.	Não foi encontrada diferença nos marcadores de estresse oxidativo e inflamatório entre pacientes com DRC e anemia que utilizavam ou não EPO. Porém os níveis de IL-6 eram maiores nos pacientes em uso de ferro quando comparado aos pacientes que não utilizavam ferro, valores que reduziam com a suspensão da terapia.
<b>Lobo et al (2012)<sup>23</sup></b>	Randomizado, transversal.	27 pacientes em HD e 15 indivíduos saudáveis.	Amostras de sangue foram colhidas antes da sessão de hemodiálise.	LDL, ferritina, fator de necrose tumoral- $\alpha$ , interleucina-6, proteína quimiotática de monócitos-1, e inibidor-1 do ativador do plasminogénio.	O excesso dos estoques de ferro em pacientes em HD foi associado com sinais de aumento do estresse oxidativo, refletido por aumento de LDL (-) em pacientes em HD.

<b>Almeida (2013)</b> <sup>24</sup>	Randomizado, transversal.	35 pacientes em HD com valor de ferritina inferior a 500 ng / ml e 35 indivíduos saudáveis.	Amostras de sangue foram colhidas antes da sessão de hemodiálise.	Ferro sérico, ferritina sérica, ferritina, saturação de transferrina, albumina, MDA, proteína carbonilada (PC), PCR, hemograma e PTH.	Os pacientes em HD apresentaram valores mais baixos de hemoglobina e valores mais elevados de ferritina, MDA e PC quando comparados com voluntários saudáveis.
<b>Pedruzzi et. al (2015)</b> <sup>25</sup>	Randomizado, transversal.	20 pacientes em HD e 11 indivíduos saudáveis.	Amostras de sangue foram colhidas antes da sessão de hemodiálise	Albumina, ureia, creatinina, fósforo, potássio, PTH, hemograma, Ferritina, ferro e saturação de transferrina e MDA.	Os pacientes em HD apresentaram elevados níveis de MDA quando comparados aos indivíduos saudáveis. Doze pacientes (60%) apresentaram valores de ferritina superiores a 500 ng/mL e houve correlação positiva entre ferritina e MDA nos pacientes HD.

O estresse oxidativo designa uma condição na qual ocorre desequilíbrio entre as concentrações de espécies pró e antioxidantes<sup>16,26</sup>. Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos. A cronicidade do processo em questão tem relevantes implicações sobre o processo etiológico de numerosas enfermidades crônicas não transmissíveis, entre elas a aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos e câncer<sup>26</sup>.

O estresse oxidativo é uma condição comum em pacientes com DRC e apresenta relação com a diminuição da função renal<sup>25</sup>. Em decorrência ocorrem lesões oxidativas que podem alterar a fluidez da membrana dos eritrócitos, contribuindo para a hemólise e piora da anemia, além de causar a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade do colesterol, a qual tem um papel importante na patogênese da aterosclerose, que ocorre frequentemente nos pacientes com insuficiência renal crônica<sup>27</sup>.

Vários fatores levam ao estresse oxidativo na DRC, dos quais podem ser citados a proteinúria, doenças associadas, as toxinas urêmicas e a própria HD. Além disso, a ferritina, proteína globular de reserva de ferro,

também parece ser outro fator a contribuir com o estresse oxidativo nesses pacientes<sup>23, 24</sup>.

Quando a produção de radicais livres e/ou espécies reativas supera a capacidade de ação dos antioxidantes, se favorece a oxidação de biomoléculas, gerando metabólitos específicos, os marcadores do estresse oxidativo, que podem ser identificados e quantificados. Tais marcadores são derivados, sobretudo, da oxidação de lipídeos, proteínas e Ácido Desoxirribonucléico (DNA)<sup>26</sup>.

Um dos biomarcadores de estresse oxidativo mais utilizados é o malondialdeído (MDA), um aldeído de cadeia curta que resulta da oxidação dos ácidos graxos poli-insaturados, ou seja, é um produto proveniente da peroxidação lipídica, que pode ser medido pela reação com o ácido tiobarbitúrico (TBA). É considerado um marcador de estresse oxidativo adequado na DRC, apresentando relação inversa com a função renal e correlação positiva com toxinas urêmicas<sup>25</sup>.

A carbonilação de proteínas é um biomarcador muito usado para avaliar dano oxidativo em proteínas, e reflete danos celulares ocasionados por múltiplas formas de espécies reativas de oxigênio. Neste processo grupamentos carbonil são introduzidos nas proteínas por uma variedade de rotas oxidativas<sup>28</sup>.

O excesso de ferro no organismo tem sido associado a diversos processos patológicos, tais como câncer, doenças hepáticas e cardíacas, diabetes, disfunções hormonais e do sistema imunológico e doenças crônicas degenerativas<sup>16,21</sup>.

A suplementação de ferro intravenosa tem sido indicada principalmente para pacientes renais que recebem eritropoietina<sup>16</sup>. Porém devido ao efeito pró-oxidante do ferro no organismo, o efeito da ferroterapia em pacientes renais tem gerado discussão, uma vez que a sobrecarga de ferro pode levar a geração de radicais livres<sup>16, 24, 25</sup> via reação de Fenton<sup>16</sup> e consequentemente aumentar os danos oxidativos nesses pacientes<sup>16, 24, 25</sup>.

Na reação de Fenton o peróxido de hidrogênio é convertido a radical hidroxil (radical livre mais danoso em sistemas biológicos) e tem como principal catalisador o ferro<sup>21</sup>.

Os resultados encontrados na maioria dos estudos contidos no quadro 2, mostraram associação positiva entre os níveis séricos de ferritina e os do marcador de estresse oxidativo MDA nos pacientes em HD, quando comparados com indivíduos saudáveis, sendo exemplificado nos estudos de Almeida (2008), Almeida (2013) e Pedruzzi et. al (2015). Assim, parece que a ferritina pode agravar o estresse oxidativo nos pacientes em HD e, consequentemente, contribuir para um maior risco cardiovascular nesses pacientes<sup>25</sup>.

O estado inflamatório crônico nos pacientes com DRC, provoca uma situação de resistência à ação medular da eritropoietina<sup>5,14</sup>, além do aumento da produção hepática de hepcidina<sup>5,14,25</sup>, levando a deficiência funcional de ferro, caracterizada por ferritina normal ou aumentada e paradoxalmente, concentração de ferro sérico e de saturação de transferrina reduzida, porém apesar da inflamação induzir a essa ocorrência, ao mesmo tempo, pode mascarar tais resultados, visto que a ferritina, por ser uma proteína de fase aguda, pode ser afetada diante de um estado inflamatório. Assim, diante do estado inflamatório crônico

observado nos pacientes submetidos a HD, níveis aumentados de ferritina são esperados nesses pacientes. Na vigência de estado inflamatório dosagens de ferritina entre 500ng/mL e 1200 ng/mL são esperadas, embora valores maiores que 1200 ng/mL possam estar relacionados à sobrecarga de ferro mesmo nos pacientes em HD<sup>25</sup>.

O estudo realizado por Rosa (2011) mostrou que a terapia com ferro por via intravenosa aumenta os níveis de IL-6 e carbonilação de proteínas, indicando que essa conduta contribui para a exacerbação do processo inflamatório em pacientes com DRC e anemia. As limitações desse estudo são o número reduzido de pacientes, poucos pacientes sem EPO, nenhuma padronização da dieta e pouco acompanhamento dos pacientes<sup>22</sup>.

Os resultados encontrados foram conclusivos em relação ao aumento do estresse oxidativo e a reposição de ferro. Entretanto foram inconclusivos no que diz respeito à elevação de ferritina, pois sendo a ferritina um marcador inflamatório, não há como afirmar se a elevação de seus valores está associada à reposição de ferro ou ainda se reflete somente a persistência de um estado inflamatório crônico<sup>25</sup>.

Não há literatura significativa no que diz respeito a estudos que comprovem a relação da anemia, com o estresse oxidativo no paciente renal e os estudos encontrados são recentes, com amostras pequenas e não avaliam os pacientes a longo prazo, dificultando assim, sua amplitude discursiva.

## CONCLUSÃO

Neste momento pode-se admitir que o estudo relativo à correlação do tratamento da anemia com o estresse oxidativo no paciente com DRC, é de extrema importância dada à frequência, complicações e impacto negativo na qualidade de vida que a anemia pode gerar nos pacientes renais.

A suplementação de ferro e eritropoietina, quando feitas de modo adequado, são fundamentais para o tratamento da anemia na DRC, porém é importante avaliar as outras causas que podem levar a anemia na DRC e a suplementação de ferro deve ser feita de forma cuidadosa, acompanhando os parâmetros bioquímicos e de estresse oxidativo para não aumentar os danos oxidativos nesses pacientes.

Ao final deste estudo, fundamentado pela análise dos diversos argumentos apresentados, é necessário considerar e buscar novos conhecimentos, especialmente no que diz respeito a evidenciar a associação dos níveis de ferritina com a inflamação na DRC.

## REFERÊNCIAS

1. Abensur H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(2):84-88.
2. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(2):248-253.
3. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Diagnóstico. Projeto diretrizes. 2011.
4. Ministério da Saúde. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília-DF. 2014.
5. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Tratamento. Projeto diretrizes. 2011.
6. Bregman R. Anemia na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2009;31(1):36-41.
7. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93-108.
8. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 - Análise das tendências entre 2011 e 2013. *J Bras Nefrol.* 2014;36(4):476-481.
9. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Terapia Nutricional para Pacientes na Fase Não-Dialítica da Doença Renal Crônica. Projeto diretrizes. 2011.
10. Riella, MC, Martins C. Nutrição e o rim. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 115, 121, 122, 132, 140, 141, 149.
11. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2011, v. 3. p. 929, 931.
12. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 226 de 10 de maio de 2010.
13. Bueno CS, Frizzo MN. Anemia na doença renal crônica em hospital da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul. *J Bras Nefrol.* 2014;36(3):304-314.
14. Oliveira Júnior WV, Sabino AP, Figueiredo RC, Rios DRA. Inflamação e má resposta ao uso de eritropoietina na doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2015;37(2):255-263.
15. Ribeiro-Alves MA, Gordan PA. 1. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):9-12.
16. Almeida SG. Avaliação de pacientes hemodialisados, quanto ao estresse oxidativo e estado nutricional – HUB. [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2008.
17. Abensur H, Castro MCM. 3. Reposição de ferro no tratamento da anemia. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):15-18.
18. Figueiredo MS. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro. *Rev*

- Bras Hematol Hemoter. 2010;32(2):18-21.
19. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(5):390-397.
  20. Lemos AR, Ismael LAS, Boato CCM, Borges MTF, Rondó PHC. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(5): 596-599.
  21. Beal FLR. Deficiência de vitamina A leva ao aumento de transcritos de hepcidina no fígado e acúmulo de ferro no baço de ratos machos recém-desmamados [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2012.
  22. Rosa L. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica e anemia [dissertação]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense; 2011.
  23. Lobo JC, Farage NE, Abdalla DS, Velarde LG, Torres JP, Mafra D. Association between circulating electronegative low-density lipoproteins and serum ferritin in hemodialysis patients: a pilot study. *J Ren Nutr.* 2012;22:350-356.
  24. Almeida SG, Veiga JPR, Arruda SF, Neves CF, Siqueira EMA. The association of markers of oxidative-inflammatory status with malnutrition in hemodialysis patients with serum ferritin lower than 500 ng/mL. *J Bras Nefrol.* 2013;35(1):6-12.
  25. Pedruzzi LM, Cardozo LFMM, Medeiros RF, Stockler-Pinto MB, Mafra D. Associação entre níveis de ferritina e peroxidação lipídica em pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol.* 2015;37(2):171-176.
  26. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr Campinas.* 2010;23(4):629-643.
  27. Mafra D, Abdalla DSP, Cozzolino SMF. Peroxidação lipídica em pacientes com insuficiência renal crônica. *Rev Nutr Campinas.* 1999; 12(3): 205-212.
  28. Paniz C. Avaliação do estado micronutricional e de estresse oxidativo em idosos [dissertação]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2007.