

COMPORTAMENTO DOS ÍNDICES HEMATOLÓGICOS DE PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO.

BEHAVIOR OF HEMATOLOGICAL INDICES OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE SUBMITTED TO HEMODIALYSIS IN A REFERENCE HOSPITAL IN PERNAMBUCO.

Átila de Almeida Santana, Victor¹, Cavalcanti Brandão, Hannah Fernandes¹; Soares de Sousa, Bruno^{1,2}; Celina Magalhães de Melo, Halanna^{1,2}; Tokiko Oliveira Tomiya, Marilía^{1,2}

1. Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)
2. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

RESUMO: A doença renal crônica tem sido identificada em um número crescente de pacientes, tendo como principais causas do dano renal doenças como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Dentre os marcadores bioquímicos que são afetados o ferro apresenta-se como um dos mais atingidos. **Objetivo:** Analisar alterações nos índices hematológicos de pacientes com DRC submetidos à hemodiálise em um hospital de referência. **Método:** Estudo do tipo transversal, retrospectivo, realizado no programa de hemodiálise do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira- IMIP (Recife-PE), no período de julho a outubro de 2018. Foram analisados parâmetros bioquímicos: Ferritina, transferrina, ferro sérico, saturação de transferrina, CTRF e hemoglobina. **Resultados:** Foram avaliados 52 pacientes com idade média de $47,42 \pm 14,57$ anos, com predominância do sexo masculino, apresentando doença de base indeterminada e excesso de peso. Os dados bioquímicos apontaram que as médias dos pacientes apresentam valores aumentados de transferrina, ferritina, e diminuídos de hemoglobina. Os dados restantes mostraram-se com valores adequados. **Conclusão:** Este estudo confirma a importância da cinética do ferro no corpo humano e mostra a alta prevalência da anemia nos estágios avançados da DRC, além de evidenciar as alterações hematológicas causadas pelo declínio da função renal e níveis metabólicos de ferro.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica, Marcadores Bioquímicos, Anemia.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease has been identified in an increasing number of patients, the main causes of kidney damage being diseases such as systemic arterial hypertension and diabetes mellitus. Among the biochemical markers that are affected, iron is one of the most affected. **Objective:** To analyze changes in the hematological indexes of patients with CKD undergoing hemodialysis in a referral hospital. **Method:** Cross-sectional study, carried out in the hemodialysis program of the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP (Recife-PE), from July to October 2018. Biochemical parameters were analyzed: Ferritin, transferrin, serum iron, saturation transferrin, CTRF and hemoglobin. **Results:** 52 patients were evaluated, with a mean age of 47.42 ± 14.57 years, predominantly male, with undetermined underlying disease and overweight. Biochemical data showed that patient averages have increased values for transferrin, ferritin, and decreased hemoglobin. The remaining data showed to be adequate values. **Conclusion:** This study confirms the importance of iron kinetics in the human body and shows the high prevalence of anemia in the advanced stages of CKD, in addition to showing hematological changes caused by the decline in renal function and metabolic iron levels.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Biochemical Markers, Anemia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**HD – Hemodiálise****Hb – Hemoglobina****CTLF – Capacidade Total De Ligação Do Ferro****IMC – Índice De Massa Corpórea****EPO – Eritropoietina****DRC – Doença Renal Crônica****TFG – Taxa De Filtração Glomerular****TRS – Terapia Renal Substitutiva****HAS – Hipertensão Arterial****DM – Diabetes Mellitus**

INTRODUÇÃO

A anemia, caracterizada pela diminuição no conteúdo de hemoglobina no sangue ($Hb \leq 12$ g/dL em mulheres e $Hb \leq 13$ g / dL em homens), pode ocorrer devido à carência de um ou mais nutrientes, como ferro (mais comum), zinco, vitamina B12 e proteínas¹. Apresenta alta prevalência em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC), podendo desenvolver-se após uma perda superior a 50% da função renal e sendo encontrada em até 90% dos pacientes que se encontram nos estágios 4 e 5 da doença, caracterizada pela taxa de filtração glomerular (TFG) $< 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ e $< 15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$, respectivamente².

A anemia na DRC é comumente normocítica, normocrômica e hipoproliferativa. Apresenta-se como uma condição multifatorial, porém com a etiologia amplamente aceita de que o principal fator para seu surgimento é a deficiência de um hormônio produzido no córtex renal e responsável por estimular a eritropoiese, conhecido como eritropoietina (EPO), que é secretado pelos rins e possui a função de estimular a medula óssea na produção das hemácias³.

Embora a deficiência na produção de eritropoietina seja o principal fator de anemia na DRC, a carência nos estoques de ferro apresenta-se entre os mecanismos que contribuem para o déficit da eritropoiese no cenário da função renal reduzida. Essa deficiência pode ser devido a uma verdadeira escassez de reservas de ferro (deficiência absoluta de ferro) ou uma deficiência relativa (funcional), impedindo o uso de reservas desse metal. Outros mecanismos incluem uremia (levando à deformidade das hemácias, responsável pela hemólise), deficiência de folato e vitamina B12, e raramente a perda de sangue por hemodiálise⁴.

Ao atingir o estágio 5 da DRC, torna-se necessário a utilização da terapia renal substitutiva (TRS) no paciente, destacando-se como a mais utilizada a hemodiálise (HD), onde ocorre a filtração do sangue com a retirada de toxinas e água em excesso no organismo. Durante o procedimento hemodialítico, podem ocorrer perdas hemáticas, maior ambiente inflamatório, hipercatabolismo e diminuição da ingestão alimentar, proveniente do aumento de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para o surgimento da anemia nessa população⁵.

Sabendo-se que a DRC, assim como a própria TRS, são fatores de risco para anemia, torna-se fundamental a utilização de parâmetros para avaliação do estoque de ferro nesse público, destacando-se os índices hematológicos (ferro sérico, ferritina, capacidade total de ligação de ferro (CTLF), hemoglobina (Hb) e saturação de transferrina)⁶.

Entre os parâmetros utilizados, a ferritina sérica, é o marcador caracterizado por avaliar as reservas de ferro no organismo, estando diminuída em caso de deficiência, mas encontrando-se elevada em estados de sobrecarga de ferro, também quando ocorrem condições não relacionadas ao metabolismo do mineral, como inflamação, desnutrição, infecção e doença hepática, sendo considerado um reagente de fase aguda positiva da inflamação¹.

Já a CTLF, utilizada para avaliar o ferro circulante, aumenta na deficiência desse mineral, mas diminui em um processo inflamatório. Contudo, deve ser avaliada criteriosamente, pois podem apresentar-se com valores normais quando ambas, inflamação e deficiência de ferro, coexistem⁶. O ferro liga-se à transferrina para ser transportado para as células sem gerar toxicidade mediada por ferro nos radicais livres na circulação. A saturação de transferrina representa a razão entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro⁷.

Diante das alterações que ocorrem nos pacientes portadores de DRC, o objetivo do presente estudo foi avaliar o comportamento dos índices hematológicos de pacientes portadores de doença renal crônica submetidos à hemodiálise.

METODOLOGIA

Estudo do tipo transversal, realizado no programa de hemodiálise do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira- IMIP (Recife-PE), no período de julho a outubro de 2018, após a aprovação pelo Comitê de Ética da mesma instituição, sob número 89050818.5.0000.5201. Foram selecionados pacientes com idade superior a 19 anos, portadores de doença renal crônica submetidos ao programa de hemodiálise regular há mais de 3 meses. Foram excluídos do estudo, pacientes portadores de cateter no pescoço, aqueles impossibilitados de serem avaliados antropometricamente, ou que não possuíam capacidade de entendimento.

Foram coletadas características sociodemográficas e clínicas através de um questionário previamente formulado. Os parâmetros bioquímicos analisados foram: Hemoglobina (Hb) (adequado ≥ 11 g/dL), CTLF – Capacidade Total de Ligação de Ferro (Adequado: 250 – 400 $\mu\text{g/dL}$) (Inadequado: < 250 $\mu\text{g/dL}$); Sat. Transf - Saturação de Transferrina (Adequado: 20 – 50%) (Inadequado: $< 20\%$); Ferro sérico (Adequado: 50 a 150 $\mu\text{g/dL}$) (Inadequado: < 50 $\mu\text{g/dL}$); Ferritina sérica (Adequado 200 a 500 ng/mL)⁸.

RESULTADOS

Foram avaliados 52 pacientes portadores de DRC em programa regular de HD, a média de idade foi de $47,42 \pm 14,57$ anos.

Na tabela 1 pode-se observar que os pacientes apresentaram maior predominância do sexo masculino, doença de base indeterminada e excesso de peso.

No que se refere à tabela 2, foi observado que os pacientes apresentaram valores séricos aumentados de transferrina e ferritina e levemente diminuídos de hemoglobina em alguns casos.

Na figura 1, pode-se observar que a maioria dos pacientes apresentou valores adequados de saturação de transferrina (65,90%), capacidade total de ligação de ferro (71,73%) e ferro sérico (78,26%).

Tabela 1. Caracterização da amostra quanto ao perfil sociodemográfico, antropométrico e do estilo de vida dos pacientes em hemodiálise de um hospital escola do Recife-PE, 2018. (Tabela 1)

Variáveis	N	%
Idade		
<60 anos	40	76,9
≥60 anos	12	23,1
Sexo		
Masculino	29	55,8
Feminino	23	44,2
Escolaridade		
Analfabeto	6	11,5
Fundamental	24	46,2
Médio	19	36,5
Superior	3	5,8
Tabagismo		
Não	33	63,5
Já fumou	17	32,7
Sim	2	3,8
Doença de base		

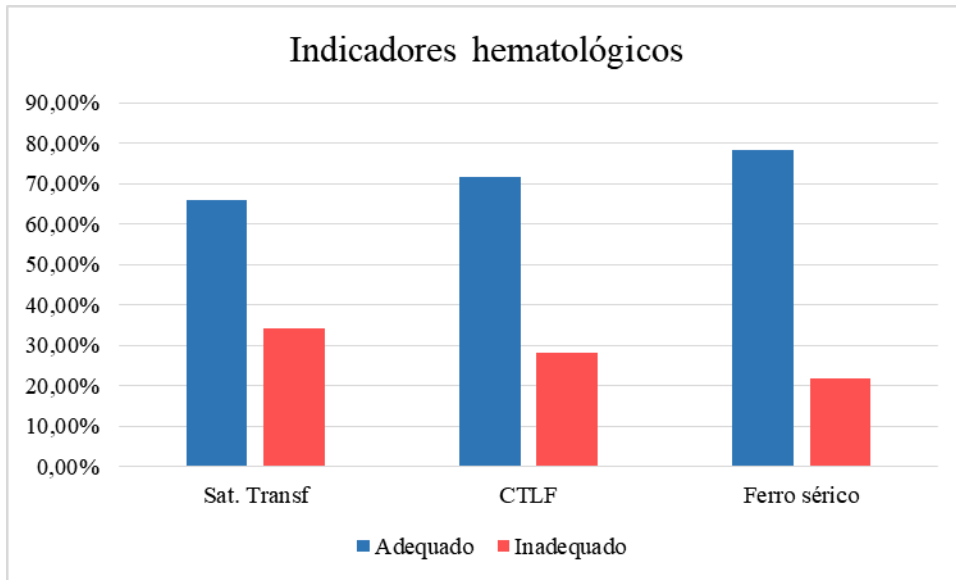
Indeterminada	21	40,4
Glomerulopatia	12	23,1
Outros	8	15,4
Hipertensão arterial	6	11,5
Diabetes mellitus	5	9,6
IMC		
Excesso de peso	20	38,5
Eutrofia	18	34,6
Baixo peso	14	26,9

Tabela 2. Caracterização dos índices hematológicos de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise de um hospital escola do Recife-PE, 2018. (Tabela 2)

Variáveis	N	Média±DP
Ferritina (ng/dL)	51	436,06±349,3
CTLF* (µg/dL)	46	290,5±71,82
Transferrina (mg/dL)	52	186,77±39,32
Ferro sérico (µg/dL)	46	69,5±32,64
Sat. Transf (%)	44	24,02±8,66
Hb (mg/dL)	52	11,56±2,16

*CTLF - Capacidade total de ligação de ferro; *Sat Transf: Saturação de transferrina

Figura 1. Adequação do perfil bioquímico de ferro de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise de um hospital escola do Recife-PE, 2018.



Legenda: CTLF – Capacidade Total de Ligação de Ferro; Sat. Transf - Saturação de Transferrina; Ferro sérico.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou uma discreta predominância do sexo masculino em comparação ao sexo feminino, corroborando com Junior et al 2013⁹, em seu estudo realizado em João Pessoa – PB, com o objetivo de traçar o perfil epidemiológico dos pacientes em programa de hemodiálise em uma capital brasileira. Possivelmente devido ao fato de que geralmente as mulheres são mais preocupadas com a saúde em relação aos homens, como realizando o tratamento de hipertensão e diabetes mellitus de maneira mais eficaz, de modo a evitar futuras consequências como insuficiência renal crônica em mulheres¹⁰.

Com relação ao estado nutricional, foi observado predominância do excesso de peso. Adicionalmente, Freitas et al (2013)¹¹, explicam que a distribuição da gordura corporal nessa população ocorre mais nos tecidos abdominais e se relacionam com maiores implicações metabólicas. Na literatura, é observado que vários estudos mostram que o excesso de peso, avaliado pelo índice de massa corporal, pode apresentar associação direta ou inversa com a mortalidade¹¹.

A respeito do baixo nível de escolaridade dos pacientes com DRC em tratamento hemodialítico, outros artigos evidenciaram o mesmo resultado, como mostra Cecconello *et al.*

(2019), onde 64,5% dos envolvidos na pesquisa apresentam escolaridade incompleta ao ensino fundamental, sendo um fator determinante na falta de conhecimento sobre os cuidados necessários com o corpo e a saúde¹².

No que se refere aos indicadores hematológicos, o ferro desempenha um papel importante na respiração celular, assim como no transporte e armazenamento de oxigênio, além de apresentar diversas funções no sistema imunológico, como a transferência de elétrons para os citocromos (enzimas respiratórias) que participam da produção de energia, enzimas que fazem parte no ciclo do ácido cítrico, síntese de neurotransmissores (como a dopamina e serotonina) e a formação de mielina⁷. Uma diminuição na ingestão de ferro causada pelas restrições dietéticas a que estes pacientes estão expostos, juntamente com a anorexia presente nas fases mais avançadas da uremia, podem fazer parte do processo de aparecimento da deficiência de ferro na DRC¹³.

Neste estudo, foi observado que alguns pacientes apresentaram valores séricos inadequados de hemoglobina e ferro sérico, bem como da saturação de transferrina. Uma das explicações para esse achado se dá pelo declínio da função renal e conseqüentemente o acúmulo das toxinas urêmicas resultarem na ativação dos mediadores inflamatórios, que podem desencadear alterações nesses marcadores bioquímicos¹⁴. Adicionalmente, podem-se observar valores séricos aumentados de ferritina e transferrina. Justi *et al.*, 2018¹⁵, em seu estudo transversal com o objetivo de correlacionar os lipídeos, a Proteína C Reativa de alta sensibilidade (PCR-US) e ferritina de 50 pacientes diabéticos tipo 2 do sexo masculino, explicam que a ferritina é uma proteína envolvida no metabolismo do ferro e se caracteriza por ser um importante marcador inflamatório de fase aguda, que se eleva nas 24 a 48 horas iniciais e atinge seu pico no terceiro dia, podendo se manter aumentada por algumas semanas¹⁵. Ainda demonstraram que a elevação da ferritina pode estar associada com a inflamação, resultando na patogênese da aterosclerose, por contribuir com diminuição do HDL e elevação do LDL, devido a sua síntese ser regulada por uma via alternativa, como pelas citocinas pró-inflamatórias (Interleucina-1, Interleucina-6, TNF-a)¹⁶.

Devido aos valores séricos elevados de ferritina e transferrina, foi realizado o cálculo para encontrar o valor da saturação da transferrina, já que essa avalia o ferro funcionalmente disponível para eritropoiese. Em pacientes portadores de DRC em estágios mais avançados, os índices de saturação de transferrina abaixo de 20,0% têm uma sensibilidade de cerca de 80,0% para identificar casos de anemia por deficiência absoluta de ferro¹⁷. Foi evidenciado que a maioria dos pacientes apresentou valores de ferro sérico e saturação de transferrina acima dos valores de referência, podendo ser explicado pelo tratamento com ferro e/ou com

eritropoietina (EPO), que resulta no aumento dos níveis séricos do metal nesses pacientes. É possível que alguns pacientes que apresentaram índices de saturação abaixo de 20% estavam com deficiência de ferro secundária, visto que o esgotamento das reservas de ferro é uma complicação da hemodiálise, podendo haver perdas de cerca de 100 mg de ferro/ mês, assim mostra o estudo de Bueno *et al.* (2014)¹⁸ realizado na região Sul.

Com base nos valores séricos da hemoglobina, foi observado valores diminuídos, corroborando com os achados de Cecconello *et al.* (2019)¹², onde 82,3% dos pacientes apresentaram níveis de hemoglobina inferiores ao recomendado. Reforçando esses dados, um estudo sobre anemia na DRC realizado no Rio Grande do Sul¹⁸ mostrou que 97,8% dos pacientes apresentaram anemia no início do processo de hemodiálise, e 91,1% dos pacientes continuaram anêmicos após 12 meses de tratamento. É necessária uma atenção redobrada, visto que a anemia contribui para o aumento de complicações cardiovasculares, aumentando o risco de óbito¹.

A anemia surge precocemente no decorrer da DRC e a sua prevalência aumenta à medida que se agrava a perda da função renal. Foi demonstrado como a anemia se apresenta como uma complicação frequente nos doentes renais crônicos, principalmente nos estágios 4 e 5².

Corroborando com o achado, o estudo NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1994)¹⁹, um dos maiores já realizados sobre o assunto, envolveu cerca de 20 milhões de pacientes com algum grau de DRC, considerando anemia como hemoglobina < 13 g/dL, mostrou que sua incidência é de 50 – 60% no estágio 4 e 70% no estágio 5. Ressaltando a importância de mais estudos que analisem e utilizem mais parâmetros clínicos e bioquímicos para avaliar o perfil de ferro nessa população.

Este estudo apresentou algumas limitações, como a amostragem pequena e o não acompanhamento do desfecho clínico desses pacientes, reforçando a importância de mais estudos com o mesmo objetivo proposto por este trabalho, com acompanhamento longitudinal e com um número de participantes maior.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que houve predominância do sexo masculino nos pacientes, em associação com o excesso de peso, o baixo nível de escolaridade e o desconhecimento da doença de base. Ao analisar os índices hematológicos, verificamos que a maioria dos pacientes em tratamento hemodialítico desenvolveu anemia, apresentando níveis de

hemoglobina abaixo do valor de referência. Do mesmo modo, os níveis de ferro sérico e a saturação de transferrina apresentaram-se fora dos valores considerados adequados em alguns pacientes, apesar da média total dentro dos valores adequados, possivelmente devido ao tratamento realizado com ferro ou com eritropoietina, aumentando o nível de ferro nos pacientes. Entretanto, o acúmulo de toxinas urêmicas causada pela diminuição da função renal pode estar relacionado com essas alterações, causado por um estado metabólico inflamado. Os níveis de transferrina e ferritina, responsável pela reserva de ferro no organismo, encontrou-se dentro dos valores de referência na maioria dos pacientes.

O estudo salientou a importância da cinética do ferro no organismo e onde são seus principais pontos de atuação, além de mostrar a necessidade do acompanhamento dos índices hematológicos dos pacientes renais crônicos durante o tratamento hemodialítico, com o propósito de evitar o declínio da saúde do enfermo e prezar por sua recuperação e bem-estar.

REFERÊNCIAS

1. Riella, M.C; Martins, M.C. Nutrição e o Rim. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2013.
2. Shaikh H, Aeddula NR. Anemia Of Chronic Renal Disease. [Updated 2020 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
3. Hazin, Maria Amélia Aguiar. Anemia in chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(Suppl. 1), s55-s58. Epub January 13, 2020.
4. Abensur H: Deficiência na Doença Renal Crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo. 2010.
5. Plastina J. et al.: Deficiência Funcional de Ferro em Pacientes em Hemodiálise: Prevalência, Avaliação Nutricional e de Biomarcadores de Estresse Oxidativo e de Inflamação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. São Paulo. 2019.
6. Paiva A, Rondó P, Shinohara E. Parâmetros para Avaliação do Estado Nutricional de Ferro. *Revista de Saúde Pública*. São Paulo. 2000.
7. Grotto H. Fisiologia e Metabolismo do Ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo. 2010.
8. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11- 145. PMID: 16678659.

9. Junior HMO, Formiga FFC, Alexandre CS. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes em programa crônico de hemodiálise em João Pessoa- PB. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2014;36(3):367-374.
10. Gutierrez DMD, Minayo MCS, Oliveira KNLC. Homens e cuidados de saúde em famílias empobrecidas na Amazônia. *Saúde Soc*. São Paulo 2012;21:871-83.
11. Freitas A. et al.: Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal em pacientes em hemodiálise em Goiana – GO. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2013.
12. Ceconello L, Winkelmann E, Morais E, Krug R, Moreira P: Clinical-epidemiological Profile of Chronic Renal Patients in Hemodialysis Treatment: a study of the northwest region of the State of Rio Grande do Sul. 2019.
13. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014.
14. Dusse L. et al.: Biomarcadores da função renal: Do que dispomos atualmente? *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Minas Gerais. 2016.
15. Justi A, Tatsch P, Siqueira L. Ferritina: Biomarcador de Doenças Cardiovasculares em Pacientes Diabéticos. Rio Grande do Sul. 2018.
16. Figueiredo M. Impacto da inflamação na regulação do Ferro e deficiência funcional de Ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo. 2010.
17. Alves M, Gordan P. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Paraná. 2014.
18. Bueno C, Frizzo M: Anemia na doença renal crônica em hospital da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2014.
19. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1401-8.
20. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(3):456-468.