Artigo Original

Deficiência de Ferro e Anemia na Doença Renal Crônica

Iron deficiency and Anemia in Chronic Kidney Disease

Maria Eugênia Fernandes Canziani[1,2], Marcus Gomes Bastos[1,3], Rachel Bregman[1,4], Roberto Pecoits Filho[1,5], Cristiane Tomiyama[2], Sergio Antonio Draibe[2], Wander Barros do Carmo[3], Miguel Carlos Riella[5], João Egidio Romão Jr[1,6], Hugo Abensur[1,6].

[1]Anemia Working Group Brazil; [2]Universidade Federal de São Paulo; [3]Universidade Federal de Juíz de Fora; [4]Universidade do Estado do Rio de Janeiro; [5]Pontifícia Universidade Católica do Paraná; [6]Universidade de São Paulo

RESUMO

Introdução: A anemia é uma importante complicação da doença renal crônica (DRC), sendo a deficiência de ferro um dos principais determinantes de sua ocorrência em pacientes submetidos à diálise. Informações sobre anemia em pacientes nas fases iniciais da DRC são limitadas. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de anemia nos diversos estágios de DRC na fase pré dialítica, com ênfase à contribuição da deficiência de ferro para a sua gênese. **Métodos:** Para tanto, foi realizado um estudo multicêntrico transversal envolvendo 401 pacientes, avaliando hemoglobina, depuração de creatinina, ferro sérico, saturação de transferrina sérica (%SAT), ferritina sérica, PTH intacto, gasometria, PCR e sFas. **Resultados:** A idade média foi de 57,5±13,3 anos, 57% eram do sexo masculino. As causas de DRC foram: hipertensão arterial em 33%, diabetes em 27%, glomerulonefrite crônica em 8%, outras em 18% e indeterminada em 14% dos pacientes. A depuração de creatinina média foi de 34,9±17,5 ml/min. Hemoglobina menor que 11 g/dl foi verificada em 18% dos pacientes, sendo encontrada em 39% dos pacientes no estágio 5 de DRC. Deficiência de ferro (%SAT< 20% associado ou não a ferritina < 100 ng/ml) foi diagnosticada em 57% dos pacientes. Somente 7% dos pacientes estavam recebendo eritropoetina e 12% suplementação de ferro. A análise univariada mostrou que o ferro sérico, a %SAT, a depuração de creatinina, o PTH intacto e o bicarbonato sérico correlacionaram com os níveis de hemoglobina. Apenas a saturação da transferrina, a depuração de creatinina e o bicarbonato foram identificados como variáveis independentes associadas com os níveis de hemoglobina. **Conclusão:** A anemia é freqüente e a deficiência de ferro é um determinante de sua ocorrência na fase pré-dialítica, independente do estagio da DRC. **(J Bras Nefrol 2006;28(2):86-90)**

Descritores: Doença renal crônica. Anemia. Deficiência de ferro.

ABSTRACT

Introduction: *Anemia is an important complication of Chronic Kidney Disease (CKD). In dialysis patients, iron deficiency is a main determinant of anemia, however, the information about anemia in the early stages of CKD is still scarce.* ***Objective:****The aim of this study was to analyze the prevalence of anemia in patients with CKD in the pre-dialysis stages, with special emphasis on the role of iron in its genesis.* ***Methods:*** *This is a multicentric study that included 401 patients who had the following parameters determined: hemoglobin, creatinine clearence, serum iron, transferrin saturation (%SAT), ferritin, intact PTH (i-PTH), blood gas, CRP and sFas.* ***Results:*** *The mean age was 57.5±13.3 years, and 57% of the patients were male. The main causes of CKD were: hypertension (33%), diabetes (27%), glomerulonephrits (8%), other causes (18%), and unknown (14%). The creatinine clearence was 34.9±17.5 ml/min. Anemia, defined as hemoglobin less than 11 g/dl, was observed in 18% of the patients, and 39% of the patients in stage 5 of CKD were anemic. Iron deficiency (%SAT <20% and/or ferritin <100 ng/ml) was observed in 57% of the population. Only 7% of the patients were on erythropoietin treatment, and 12% were receiving iron supplementation. Univariate analysis showed that serum iron, %SAT, creatinine clearence, i-PTH and serum bicarbonate correlated to hemoglobin levels. However, only %SAT, creatinine clearence and bicarbonate were independent determinants of hemoglobin levels.* ***Conclusion:*** *In conclusion, anemia is a frequent complication in pre-dialysis CKD, and independent of CKD stage, iron deficiency is an important determinant of its occurrence.* ***(J Bras Nefrol 2006;28(2):86-90)***

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

Recebido em 22/02/06 / Aprovado em 18/04/06

Endereço para correspondência:

Maria Eugênia F Canziani
Rua Pedro de Toledo, 282
04039-000 São Paulo, SP
Tel.: 11 5571- 3261 – Fax: 11 5572-0530
E-mail: dialisefor@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é atualmente um problema mundial de saúde pública. O aumento da sua incidência vem sendo observado e decorre principalmente, da maior expectativa de vida e do aumento na prevalência de diabetes mellitus e hipertensão arterial na população. As estimativas para o ano de 2010 nos EUA alcançam números da ordem de 520.000 pacientes em diálise e 178.000 pacientes transplantados, com um aumento na população de pacientes renais crônicos projetado em 4,1% ao ano[1].

À medida que ocorre perda da função renal, surgem as manifestações clínicas, sendo a anemia uma complicação freqüentemente observada nessa população[2]. A prevalência e a intensidade da anemia estão relacionadas ao estágio da doença renal[3] e a deficiência relativa de eritropoetina constitui sua principal causa[4]. Outras situações podem contribuir para o advento de anemia nessa população, tais como: deficiência de ferro, perdas sangüíneas, hiperparatireoidismo e inflamação.

Pacientes com anemia apresentam fadiga, redução na capacidade de realizar exercícios, redução da libido e função cognitiva, condições essas que tem impacto negativo em sua qualidade de vida[5]. Além disso, o aumento da sobrecarga cardíaca decorrente à anemia, contribui na gênese de hipertrofia ventricular e de miocardiopatia, condições que aumentam o risco de óbito[6].

A anemia da DRC tem sido extensamente estudada na fase dialítica, entretanto, poucas informações estão disponíveis sobre sua ocorrência na fase pré dialítica. Esse estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da anemia nos diversos estágios de DRC com ênfase à contribuição da deficiência de ferro para a sua gênese.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudo transversal multicêntrico envolvendo pacientes portadores de DRC em fase pré dialítica (depuração de creatinina entre 10 e 90ml/mim), maiores de 18 anos, clinicamente estáveis, acompanhados em 5 ambulatórios universitários especializados no atendimento de DRC, 2 no Estado de São Paulo, 1 no Estado do Rio de Janeiro, 1 no Estado do Paraná e 1 no Estado de Minas Gerais.

As características clínicas e demográficas dos pacientes, assim como a relação das medicações usadas, (incluindo eritropoetina recombinante humana e suplementos à base de ferro), foram extraídas dos prontuários.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados: creatinina, gasometria venosa, glicemia, hemoglobina, ferro sérico (método colorimétrico automatizado, valores de referência: 50-150 m/dl), ferritina sérica (imunoturbidimétrico automatizado), transferrina sérica (imunoturbidimetria, valores de referência: 215-36 5mg/dl), hormônio paratiroideano intacto (iPTH-quimioluminescência, Medlab, valores de referência = 10–65 pg/ml), Fas solúvel (sFas, ELISA BD Pharmigen®, limite de detecção= 8 pg/ml) e proteína C reativa (PCR, imunoturbidimetria automatizada, Immulite®, sensibilidade <0,2mg/l).

Anemia foi considerada quando a concentração de hemoglobina estava menor que 11g/dl. A saturação de transferrina (%SAT) sérica foi obtida dividindo-se o ferro sérico pela transferrina sérica e multiplicando por 100, sendo o resultado expresso em percentagem. Deficiência de ferro foi caracterizada pela presença de %SAT menor que 20% associada ou não a ferritina menor que 100ng/ml.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em média ± desvio padrão. As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste do chi-quadrado e teste de Variância (ANOVA) complementado pelo teste de Tukey, quando apropriado. Análise univariada foi utilizada para correlacionar a hemoglobina e os parâmetros de estoque de ferro com as demais variáveis e a análise de regressão linear múltipla na verificação dos preditores independentes da concentração de hemoglobina, sendo incluídas no modelo, as variáveis que apresentaram correlações significantes na análise univariada. Foram consideradas significantes, diferenças com valor de $p < 0,05$. As análises foram realizadas pelo programa *SPSS for Windows* (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

No total, foram estudados 401 pacientes com idade média de 57,5±13,3 anos, variando de 21 a 88 anos, sendo 57% do sexo masculino. As causas de DRC foram hipertensão arterial em 33%, diabetes em 27%, glomerulonefrite crônica em 8%, outras em 18% e indeterminada em 14% dos pacientes. A depuração de creatinina média foi de 34,9±17,5 ml/min, variando de 10,5 a 88 ml/min calculada através da fórmula de Cockcroft-Gault [7].

Dos 401 pacientes, 49 (12%) estavam no estágio 2 da DRC, 143 (37%) no estágio 3, 176 (45%) no estágio 4 e 26 (6%) no estágio 5. Na tabela 1 estão apresentadas as características clínicas e demográficas dos grupos. A idade foi significativamente mais alta nos estágios 4 e 5. A percentagem de pacientes com diabetes foi menor no estágio 5. O índice de massa corporal (IMC) foi menor nos estágios mais avançados quando comparado ao estágio 2, e a prevalência de sobre-peso e obesidade (IMC >25 kg/m^2) foi significantemente maior no estagio 2 (77%) comparado ao estágio 4 (50%) e estágio 5 (38%).

O tempo de diagnóstico de DRC não diferiu entre os grupos. O uso de eritropoetina recombinante humana foi de 7% na população estudada, onde 20% dos pacientes no estágio 5 faziam uso dessa droga, enquanto que a suplementação de ferro foi de 12% em todo grupo e 25% nos pacientes do estágio 5. A suplementação de ferro era feita por via endovenosa em 50% dos casos.

Os principais parâmetros laboratoriais estão apresentados na tabela 2. A concentração de hemoglobina foi significativamente mais baixa nos pacientes dos estágios 4 e 5. A anemia esteve presente em 71 pacientes (18%), sendo sua prevalência de 8% no estágio 2 e 39% no estágio 5.

Não se observou diferença significativa nas concentrações do ferro sérico e na ferritina entre os grupos. A saturação de transferrina (%SAT) foi mais baixa no estágio 4. A deficiência de ferro esteve presente em 57% da população, sendo que ferritina < 100ng/ml foi observada em 53% e %SAT < 20 % em 21%. Não houve diferença significante desses parâmetros entre os estágios de DRC.

O PTHi foi significativamente mais alto nos estágios 4 e 5. Observou-se uma correlação negativa entre o PTHi e a depuração da creatinina (r=-0,20, p=0,0003). O pH dos pacientes no estágio 4 foi significativamente mais baixo que o dos pacientes no estágio 3. Não houve diferenças significativas nas concentrações médias do bicarbonato, da glicemia e dos marcadores inflamatórios nos diferentes estágios de DRC. Entretanto se observou uma correlação entre a depuração de creatinina e a concentração de bicarbonato (r=0,20, p=0,0002).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas

	Total	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4	Estágio 5
N	401	49	147	179	26
Idade (anos)	57,5±13,3	51,4±11,8	56,3±13,5	58,9±13,1 [a]	65,4±9,0 [a,b]
Sexo (%masculinos)	57%	65%	61%	52%	46%
Raça (%brancos)	64%	61%	67%	65%	64%
Diabetes (%)	35%	49%	41%	30%	23% [a]
Hipertensão (%)	89%	90%	88%	89%	88%
IMC(kg/m^2)	26,4±4,4	28,9±4,3	26,7±4,1 [a]	25,6±4,4 [a]	24,7±3,7 [a]
IMC >25 (%)	56%	77%	60%	50% [a]	38% [a]
Tabagismo (%)	34%	27%	35%	34%	30%
Tempo de DRC (meses)	50,6±61,6	52,1±74,9	56,3±13,5	48,8±59,4	65,4±31,9
Uso de eritropoetina (%)	7%	0%	4%	9%	20% [a]
Suplementação ferro (%)	12%	0%	8%	18%	25% [a]

IMC = índice de massa corporal; DRC = Doença renal crônica; [a] = diferente do estágio 2; [b] = diferente do estágio 3; p<0,05,

Tabela 2. Parâmetros laboratoriais

	Total	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4	Estágio 5
N	401	49	147	179	26
Cl de creatinina ml/mim	35,0± 17,5	70,1±7,7	42,1±8,8 [a]	22,8±4,0 [a,b]	13,8±1,1 [a,b,c]
Hemoglobina g/dl	12,7±1,9	14,0±1,8	13,1±1,9	12,2±1,7 [a,b]	11,5±1,8 [a,b,c]
Hemoglobina <11g/dl	18%	8%	13%	20%	39%
Hematócrito (%)	38,2±5,6	42,1±5,0	39,4±5,4	36,6±5,1 [a,b]	35,2±5,6 [a,b,c]
Ferro sérico ug/dl (n=320)	78,5±26,2	86,8±36,5	82,4±27,1	74,4±22,0	71,3±24,7
Ferro<50 ug/dl	14%	14%	11%	15%	30%
Ferritina ng/ml (n=316)	143,5±151,2	133,4±113,9	153,7±185,7	131,4±126,2	196,3±185,2
Ferritina < 100 ng/ml	53%	51%	55%	55%	47%
%SAT % (n=265)	26,4±9,0	27,7±11,2	28,3±9,1	24,4±7,6 [b]	26,4±8,3
%SAT<20%	21%	23%	16%	24%	31%
PTHi pg/dl (n=320)	169,1±150,0	69,2±48,3	109,4±65,6	212,6±159,0 [a,b]	335,5±241,9 [a,b]
pH (n=198)	7,30±0,05	7,30±0,04	7,31±0,04	7,28±0,05 [b]	7,30±0,06
Bicarbonato mEq/l (n=330)	24,2±4,0	24,7±2,6	25,1±3,8	23,4±3,9	22,9±4,6
Glicemia mg/dl (n=320)	118,9±57,7	118,0±54,0	121,3±54,1	118,4±64,8	115,6±49,4
sFas pg/ml (n=276)	1497,8±934,1	1093,6±598,2	1504,4±872,8	1587,6±1050,1	1732,8±996,3
PCR mg/dl (n=367)	1,24±2,7	1,49±3,65	1,39±2,53	0,98±1,95	1,76±3,81

Cl de creatinina = clearance de creatinina; %SAT = saturação da transferrina; PTHi = hormônio paratiroideano intacto; sFas = Fas solúvel; PCR = proteína creativa; [a] = diferente do estágio 2; [b] = diferente do estágio 3; [c] = diferente do estágio 4; p<0,05.

O ferro sérico correlacionou-se positivamente com a %SAT (r=0,87, p<0,001), ferritina sérica (r=0,18, p=0,002), depuração de creatinina (r=0,20, p<0,001), bicarbonato (r=0,17, p=0,002) e negativamente com a PCR (r=-0,19, p=0,001). Observou-se as mesmas correlações com %SAT. Alem da correlação com o ferro sérico e com a %SAT, a ferritina correlacionou-se apenas com a concentração do sFas (r=0,15, p=0,02).

A análise univariada evidenciou que a hemoglobina correlacionou-se positivamente com a depuração de creatinina, ferro sérico, saturação de transferrina (%SAT) e bicarbonato sérico e negativamente com o PTH intacto (Tabela 3). Não houve correlação entre ferritina sérica e a concentração de hemoglobina.

A análise de regressão linear múltipla identificou a depuração de creatinina (coeficienteβ= 0,04, 95% intervalo de confiança (IC)= 0,02–0,05; p<0,0001), a %SAT (coeficienteβ= 0,04; IC= 0,01–0,06; p=0,003) e o bicarbonato (coeficienteβ= 0,07 IC= 0,01–0,13; p=0,02) como determinantes independentes da concentração de hemoglobina.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou que anemia é uma complicação freqüente na DRC, mesmo nos estágios iniciais da doença, onde 8% dos pacientes no estágio 2, já apresentam concentrações de hemoglobina menor que 11 g/dl.

A anemia na DRC se deve principalmente à redução na produção de eritropoetina pela massa diminuída de fibroblastos peritubulares da córtex renal funcionantes[4]. Alguns estudos têm demonstrado que a prevalência da anemia aumenta à medida que a fração de filtração glomerular diminui, sendo essa associação precoce[3,8]. De fato, dados obtidos do estudo NHANES III evidenciam que a diminuição do nível da hemoglobina ocorre a partir de filtração glomerular (FG) <70 ml/min/1,73 m^2 nos homens e <50 ml/min/1,73 m^2 nas mulheres. Segundo este mesmo estudo, a prevalência da anemia aumentou de 1% nos indivíduos com FG de 70 ml/min/1,73 m^2, para 9% e 33% naqueles com FG menor que 30 ml/min/1,73 m^2 e 15 ml/min/1,73 m^2, respectivamente[8]. No presente estudo, a depuração de creatinina foi um determinante independente da concentração de hemoglobina. Entretanto outros fatores também podem contribuir para ocorrência de anemia nessa população.

Tabela 3. Correlações entre concentração de hemoglobina e demais variáveis

	R	P
Clearance de creatinina	0,41	<0,0001
Ferro sérico	0,34	<0,0001
%SAT	0,24	0,00007
PTHi	-0,19	0,0003
Bicarbonato	0,20	0,0003
Glicemia	-0,10	0,066
T DRC	0,09	0,19
sFas	-0,08	0,20
Idade	-0,06	0,24
pH	0,06	0,35
PCR	0,04	0,40
Ferritina	0,04	0,52
IMC	0,02	0,67

Neste estudo, a deficiência de ferro foi um importante determinante da ocorrência de anemia. Os estoques de ferro foram avaliados pelas concentrações de ferro sérico, saturação de transferrina e ferritina sérica, sendo que apenas o ferro sérico e a saturação de transferrina sérica se correlacionaram com os níveis de hemoglobina sérica. Vale ressaltar que a deficiência de ferro esteve associada à anemia independente da função renal.

A deficiência de ferro na DRC pode em parte ser explicada por redução na ingestão de ferro devido às restrições dietéticas a que estes pacientes estão expostos e à anorexia presente nas fases mais avançadas da uremia[12]. Por outro lado, recentemente tem sido descrito o papel da hepicidina no metabolismo de ferro[13]. Esse peptídeo é produzido no fígado por estímulo de diversas citocinas pró-inflamatórias e impede tanto a absorção intestinal de fero, como a liberação de ferro dos estoques orgânicos[13]. A DRC se caracteriza por ser uma doença inflamatória[14] e aumento da concentração de hepicidina tem sido relatado nessa população[15,16]. O fato de termos observado correlação do ferro sérico e da %SAT com PCR e da ferritina com sFas pode sugerir aumento da hepicidina, mas não foi possível confirmar essa hipótese no presente estudo.

A fibrose da medula óssea, decorrente ao hiperparatiroidismo, é uma condição apontada como causa da anemia na DRC[9]. Estudos com pacientes submetidos à diálise crônica, concentrações elevadas de PTH foram relacionadas à anemia[10]. No presente estudo observou-se que PTH foi mais elevado nos estágios mais avançados da DRC onde a hemoglobina é mais baixa, de fato observou-se uma correlação entre a hemoglobina e o PTH.

O fato da concentração do bicarbonato correlacionar-se positivamente com a hemoglobina pode estar refletindo a diminuição da síntese de eritropoetina endógena observada na presença de acidose[11]. Vale ressaltar que apesar da concentração média do bicarbonato não diferir entre os grupos, observa-se pacientes com acidose em todos os estágios da DRC.

Outro aspecto importante evidenciado neste trabalho foi que apenas uma pequena percentagem de pacientes recebiam suplementação de ferro e eritropoetina. Alem disso, na suplementação do ferro 50% dos pacientes utilizaram as formas orais, que em virtude da possível participação da hepicidina, possa não ser a forma de reposição mais indicada. Estudos precisam ser realizados para verificar a eficácia da diferentes formulações oral e parenteral de ferro, no tratamento dessa população.

CONCLUSÃO

Este trabalho evidenciou que a uma parcela significativa de pacientes com DRC apresentam anemia mesmo em fases iniciais. A deficiência de ferro constitui um importante determinante desta condição. Uma melhor atenção deve ser dada na correção da condição visto que estudos recentes sugerem que a correção da anemia pode diminuir a velocidade de progressão da DRC, alem do impacto inquestionável da condição cardiovascular desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ, Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. **J Am Soc Nephrol** 2005; 16:1164-5.
2. Schwarts AB, Prassad V, Garcha J: Anemia of Chronic Kidney Disease: A combined Effect of Marginal Iron Stores and Erthropoietin Deficiency. **Diallysis & Transplantation** 2004; 33:758-66.
3. Abensur H. Anemia da doença renal crônica. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica: **J Bras Nefrol** 2004; 26(Supl 1):26-8.
4. Naets JP, Garcia JF, Toussaint C, Buset M, Waks D: Radiimmunoassay of erythropoietin in chronic uraemia of anephric patients. **Scand J Haematol** 1986; 37:390-4.
5. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. **Am J Kidney Dis** 2001; 38:443-64.
6. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O: Left ventricula mass index increase in early renal disease: Impact of decline hemoglobin. **Am J Kidney Dis** 1999; 34:125-34.
7. Gault Mh, Longerich LL, Harnett JD, Wesolowski C: Predicting glomerular function from adjusted serum creatininine. **Nephron** 1992; 62:249-56.
8. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC: Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13:504-10.
9. Horl WH: The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. **Nephrol Dial Transplant** 2004; 19(Suppl 5):2-8.
10. Lin CL, Hung CC, Yang CT, Huang CC. Improved anemia and reduced erythropoietin need by medical or surgical intervention of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. **Ren Fail** 2004; 26:289-95.
11. Eckardt KU, Kurtz A, Bauer. CTriggering of erythropoietin production by hypoxia is inhibited by respiratory and metabolic acidosis. **Am J Physiol** 1990; 258:678-83.
12. Duenhas MR, Draibe SA, Avesani CM, Sesso R, Cuppari L. Influence of renal function on spontaneous dietary intake and on nutritional status of chronic renal insufficiency patients. **Eur J Clin Nutr** 2003; 57:1473-8.
13. Weiss G, Goodnough LT: Anemia of Chronic Disease: **N Engl J Med** 2005; 352:1011-23.
14. Stenvinkel,P: Inflammatory and atherosclerotic interaction in the depleted uremic patient. **Blood Purif** 2001; 19:53-61.
15. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? **Am J Nephrol** 2005; 25:586-90.
16. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, Stremmel W. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. **Gut** 2004; 53:735-43.