



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

ANA RITA HORTA VARUDO

***ANEMIA NO IDOSO COM DOENÇA RENAL
CRÓNICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO**

MARÇO/2015

Ao meu tutor, Prof. Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo, pela disponibilidade,

atenção dispensada, simpatia e conselhos tão valiosos.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Aos meus amigos, pela partilha de experiências e compreensão.

Ao José Pedro, por estar sempre presente.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	9
MATERIAL E MÉTODOS	10
RESULTADOS	10
1. O Envelhecimento	10
1.1. Envelhecimento e Doenças	13
2. Anemia no idoso	14
3. Envelhecimento e o Rim	23
3.1. Alterações renais estruturais e fisiológicas associadas ao envelhecimento	23
3.2. Declínio fisiológico da taxa de filtração glomerular vs Doença Renal Crônica	25
4. A Doença Renal Crônica	26
4.1. Determinação da taxa de filtração glomerular em idosos	28
4.2. Consequência do declínio da função renal	30
5. Anemia da Doença Renal Crônica no Idoso	31
5.1. Etiologia	35
5.2. Fisiopatologia	36
5.3. Consequências da anemia	44
5.4. Abordagem diagnóstica	45
5.5. Tratamento	49
5.5.1. Ferro	50
5.5.1.1. Avaliação dos níveis de ferro	50
5.5.1.2. Suplementação de Ferro	51
5.5.1.3. Efeitos adversos	52
5.5.2. Agentes Estimuladores da Eritropoiese	53
5.5.2.1. Três gerações de AEE	54
5.5.2.2. Objetivos da terapia com AEE	54
5.5.2.3. Via, dose e frequência de administração	56
5.5.2.4. Vantagens dos AEE	59
5.5.2.5. Riscos dos AEE	59
5.6. Seguimento	61
5.6.1. Resistência aos AEE	62
CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	67

LISTA DE ABREVIATURAS

EPO – Eritropoietina

Hb – Hemoglobina

OMS – Organização Mundial de Saúde

DRC – Doença Renal Crónica

AEE – Agentes Estimuladores da Eritropoiese

CVs - Cardiovasculares

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

ST – Saturação da Transferrina

CTFF – Capacidade Total de Fixação do Ferro

VGM – Volume Globular Médio

CHGM – Concentração de Hemoglobina Globular Média

FR – Função renal

TFG – Taxa de filtração glomerular

CG - Cockcroft- Gault

MDRD - estudo Modification of Diet in Renal Disease

HTA – Hipertensão Arterial

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

DM – Diabetes Mellitus

ClCr – Clearance da creatinina

EF – Excreção fracionada

PTH – Hormona paratiroideia

IR – Insuficiência renal

DRT – Doença renal terminal

DRCs – Doentes renais crónicos

BFU-E – Unidades Formadoras de Blastos Eritroides

CFU-E – Unidades Formadoras de Colónias Eritroides

EPO-R – Recetor da Eritropoietina

IL – Interleucina

FIH – Fator Indutor de Hipóxia

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

HGM – Hemoglobina globular média

CHr – Conteúdo de Hemoglobina reticulocitária

NKF KDOQI - The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

DGS - Direção Geral de Saúde

EV – Endovenosa/o

FDA – Food and Drug Administration

PRCA – Aplasia pura de glóbulos vermelhos

RESUMO

A anemia constitui uma complicação importante e frequente da doença renal crónica, verificando-se um aumento da incidência destas duas condições com o avançar da idade. Algumas das alterações na função e vasculatura renal podem ser atribuída ao próprio processo de envelhecimento. Em idosos saudáveis parece existir um aumento paradoxal da produção renal de eritropoietina, sugerindo que, ao longo dos anos, os precursores eritroides medulares poderão tornar-se menos sensíveis à estimulação da eritropoiese pela eritropoietina. No entanto, em doentes renais crónicos, a falência renal ocasiona uma produção inadequada de eritropoietina face às necessidades orgânicas com consequente diminuição da produção medular de eritrócitos.

A anemia pode instalar-se precocemente e tende a agravar no decurso da evolução da doença renal crónica, frequentemente subdividida em cinco estádios de acordo com a constatação da existência de lesão renal e determinação da taxa de filtração glomerular.

Apesar de se encontrarem bem esclarecidas as consequências potencialmente graves e a sua representatividade cada vez mais importante na população idosa, a anemia em doentes renais crónicos permanece como uma condição sub-valorizada, possivelmente devido à carência de diretrizes que estabeleçam a abordagem diagnóstica adequada a adotar e esquemas terapêuticos seguros a instituir nesta faixa etária.

Apesar da produção inadequada de eritropoietina constituir a causa major de anemia na doença renal crónica, a sua etiologia é, na verdade, multifatorial podendo estar envolvidos diversos outros fatores como, por exemplo, um défice funcional de ferro frequentemente encontrado em condições inflamatórias. Consequentemente, o tratamento poderá passar não só pela administração de agentes estimuladores da eritropoiese, como pela necessidade de suplementação de ferro, quer pela eventual existência de um défice

funcional quer pelo desenvolvimento de um déficit absoluto induzido pela estimulação da eritropoiese.

Este artigo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura mais recente acerca da temática “anemia no idoso com doença renal crónica”, abordando os aspetos referidos anteriormente, bastante relevantes nesta população.

Palavras-chave: Anemia, Doença Renal Crónica, idoso, eritropoietina, taxa de filtração glomerular, agentes estimuladores da eritropoiese, déficit de ferro.

ABSTRACT

Anemia is a frequent and major complication of chronic kidney disease and both have rising incidence over lifetime. Some of the changes in function and vascular network of the kidney may also be linked with the aging process. In healthy elders, kidney's erythropoietin production seems to increase, suggesting that over the years, marrow's red line stem cells become less sensitive to erythropoietin's stimulus. However, in those with chronic kidney disease, kidney failure leads to insufficient erythropoietin's production which ends with decreased red blood cells' production.

Anemia may come up early and tends to aggravate during the evolution of chronic kidney disease, dispart into five stages defined by evidence of kidney damage and level of renal function as measured by glomerular filtration rate.

Despite the well known consequences and notorious prevalence of anemia in the elderly with chronic kidney disease, it still is an undervalued issue maybe due to the lack of guidelines that provide proper diagnostic approach and safe treatment regimens in this age group. Even though inappropriate erythropoietin's production remains the major

cause of anemia in chronic kidney disease, its' actual aetiology is multifactorial as many other conditions may be involved like functional iron deficiency, often found in inflammatory status. Thereafter, anemia's treatment may imply more than erythropoiesis stimulating agents. An iron supply may also be necessary because of the functional or absolute deficiency due to the stimulated erythropoiesis. The purpose of this article is to review the most recent literature on "Anemia in the elderly with Chronic Kidney Disease". Previously mentioned subjects are approached concerning its' relevance in this age group.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, elderly, erythropoietin, glomerular filtration rate, erythropoiesis stimulating agents, iron deficiency.

INTRODUÇÃO

Nos idosos, definidos como indivíduos com idade cronológica igual ou superior a 65 anos, (1) verifica-se uma elevada prevalência de anemia que, independentemente da sua gravidade, acarreta compromisso significativo da qualidade de vida, contribuindo para aumento da morbidade e mortalidade nesta faixa etária. (2–4)

Atualmente o rim é reconhecido como o principal responsável pela produção de eritropoietina (EPO), um importante factor hematopoiético de crescimento que regula a proliferação e diferenciação dos precursores eritroides na medula óssea, sendo a hipoxia o principal estímulo para a sua produção. (5) Diversas alterações inerentes ao processo de envelhecimento tornam os idosos mais suscetíveis ao desenvolvimento de anemia, como a diminuição da sensibilidade dos precursores eritropoiéticos medulares à ação da EPO. Em idosos saudáveis, esta situação é compensada pelo aumento da produção renal de EPO (5) com consequente manutenção de concentrações normais de hemoglobina (Hb), de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS). No entanto, a existência de doença renal crónica (DRC) torna os idosos incapazes de manter este mecanismo compensatório ocasionando o desenvolvimento de anemia. Deste modo, aceita-se que a produção inadequada de EPO constitui a etiologia dominante subjacente à anemia em idosos com DRC. (6–8) O tratamento deste tipo de anemia sofreu uma revolução desde a introdução dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEE's), que permitiu uma melhoria significativa na qualidade de vida dos doentes, diminuindo a necessidade de transfusões sanguíneas e riscos associados. O tratamento poderá também incluir suplementação de ferro em idosos com carência secundária à estimulação da eritropoiese ou com défice funcional de ferro frequente em condições inflamatória. (9–11)

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão de literatura apresentada foi realizada com recurso ao conteúdo disponível nas bases de dados PubMed, B-on e ClinicalKey, de acordo com as palavras-chave “anemia”, “doença renal crónica” e “idoso”, contendo artigos publicados entre 2002 e 2015. Excecionalmente, e por não terem sido realizados estudos posteriores sobre alguns aspetos em particular, foram analisados três artigos com datas de publicação anteriores ao período referido.

RESULTADOS

1. O Envelhecimento

O envelhecimento é um processo fisiológico próprio dos seres vivos, que durante muito tempo foi tido como um processo evolutivo inalterável. Atualmente considera-se que o envelhecimento resulta da interação de múltiplos fatores endógenos e exógenos que caracterizam a resposta biológica adaptativa e determinam o papel do envelhecimento individualmente. (12)

O século passado foi testemunha de uma acentuada redução nas taxas de mortalidade, com conseqüente aumento da esperança média de vida e da população mundial, (13) motivada pela melhoria dos estilos de vida e das condições de acesso a serviços de saúde, com desenvolvimento significativo nas áreas da prevenção e tratamento. (14) Nas últimas décadas, assistimos a uma redução significativa da taxa de fertilidade (13) que, aliada ao aumento crescente da esperança de vida à nascença, parece explicar o aumento progressivo da população idosa dos estados da União Europeia, contribuindo para a atual

transformação da situação populacional. Assistimos, portanto, não só a um aumento da população como a um envelhecimento da mesma.

De acordo com projeções das Nações Unidas, a população da Europa enfrenta mudanças significativas em relação à mudança da estrutura etária. (15) A proporção da população com 65 ou mais anos apresenta um crescimento mais rápido do que qualquer outro grupo etário. (1) De acordo com o cenário médio das projeções das Nações Unidas, o envelhecimento da população vai continuar nas próximas décadas. Em 2050, espera-se que o número de pessoas com mais de 65 anos seja 55% maior do que em 2010 e o número de pessoas com mais de 80 deverá duplicar. Por outro lado, em comparação a 1950, verificou-se uma redução de 18% no número de crianças na Europa em 2010. (15)

Os quatro elementos mais importantes na determinação do crescimento e envelhecimento da população em qualquer país ou região são: diminuição da taxa de fecundidade, diminuição da taxa de mortalidade, aumento da esperança de vida à nascença e os fluxos migratórios. (1,5) Para este envelhecimento tem sido historicamente determinante o declínio da taxa de fecundidade, contudo, uma vez atingidos baixos níveis nesta taxa, alterações na mortalidade e o conseqüente aumento da esperança de vida assumem também um papel relevante neste contexto. (17) Os indivíduos envolvidos nos processos de imigração e emigração são geralmente jovens e, assim, o envelhecimento da população pode ser acelerado em países com elevado número de pessoas que optam por emigrar. (14)

Por outro lado, a imigração tem um efeito potencial forte e duradouro sobre o crescimento e composição da população, (13) contribuindo para o rejuvenescimento das populações, especialmente quando grupos de imigrantes têm taxas de fecundidade mais elevadas do que as populações do seu destino. (14)

A evidente desproporção e falta de equilíbrio entre os números populacionais de diferentes grupos etários tem sido objeto de preocupação em vários países europeus, com o conseqüente envelhecimento populacional mais evidente na Europa Ocidental. (16)

Em Portugal, entre 1950 e 2006 verificou-se um aumento de cerca de 5 anos na esperança média de vida aos 65 anos, sendo a esperança média de vida à nascença da população residente em Portugal de 73,55 e 80,21 anos para homens e mulheres, respetivamente.

(17)

Em 2010, a população idosa portuguesa (com idade \geq 65 anos) correspondia já a 17,8% da população total, esperando-se atingir o patamar dos 30% em 2050. (18) De acordo com o Instituto Nacional de Estatística, as estimativas da população residente dos últimos anos confirmam o duplo envelhecimento demográfico: aumento do número de idosos, diminuição do número de jovens e do número de pessoas com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos (população em idade ativa). (18) Diminuiu a base da pirâmide, correspondente à população mais jovem, e alargou-se o topo, com o crescimento da população mais idosa. (18)

Uma medida simples, mas importante do envelhecimento da população é o índice de envelhecimento demográfico (IDA). O índice descreve a relação quantitativa entre o grupo etário mais velho e o grupo etário mais jovem. É definida como o número de pessoas com idade acima de 65 anos por cada 100 pessoas com menos de 15 anos de idade (0-14). Para a Europa, 2005 foi um ano limite, quando as ações de ambos os grupos na população em geral tornou-se praticamente o mesmo. No entanto, em 2045, o índice de envelhecimento será superior a 100 em todos os países, o que significa que haverá mais pessoas no grupo de 65 anos ou mais do que no grupo de 0-14 anos de idade. (16)

O processo de envelhecimento da população coloca desafios sob múltiplos aspetos para o indivíduo e sociedade, (16) levantando preocupações relativamente ao crescimento das

despesas públicas relacionadas com a idade, especialmente representadas pelo aumento dos encargos com pensões, bem como cuidados de saúde e despesas com cuidados de longa duração. (1)

1.1. Envelhecimento e Doenças

O aumento da expectativa de vida é uma das maiores conquistas da humanidade; no entanto, o envelhecimento e as doenças relacionadas com a idade representam um desafio crescente para os indivíduos, para as famílias e para os sistemas sociais, económicos e de saúde. (13) Apesar da existência de doenças crónicas e de estados de debilidade física constituírem fatores de desequilíbrio maior durante o envelhecimento, pode-se considerar que estas condições patológicas influenciam a qualidade de vida não tanto pela sua ação direta mas, sobretudo, pela sua repercussão sobre as capacidades funcionais e autonomia do indivíduo. (12)

Torna-se importante esclarecer se a qualidade de vida acompanha o prolongamento da mesma, com o adiamento do estabelecimento de limitações funcionais e incapacidade (13) ou se, por outro lado, o aumento da esperança média de vida se associa à existência de problemas de saúde que se prolongam no tempo com implicações importantes em termos de sistemas de saúde.

O aumento da esperança de vida associa-se ao aumento de algumas doenças e condições crónicas com conseqüente aumento da morbilidade associada. (19) No entanto, o estabelecimento de incapacidade, associada a condições crónicas, depende da gravidade da mesma, verificando-se uma diminuição dos casos associados a incapacidade grave e aumento dos casos de incapacidade de menor gravidade; isto explica a perceção de aumento de anos de vida com boa qualidade em termos de saúde, (19) apesar do aumento de doenças crónicas que acompanha o maior número de anos de vida.

Para indivíduos com idade inferior a 85 anos, a maioria das evidências sugere a existência de um adiamento relativamente às limitações e défices funcionais no decorrer do processo de envelhecimento, apesar de um aumento das doenças crónicas. Esta aparente contradição é pelo menos parcialmente explicada pelo diagnóstico precoce, adequação em termos de tratamentos e melhoria de doenças prevalentes de modo a tornarem-se menos incapacitantes. (19) Este progresso conduz a um longo período de morbidade associado ao carácter crónico deste tipo de doenças, a par de uma melhoria do estado funcional individual.

Observa-se um crescente reconhecimento da heterogeneidade do envelhecimento e, conseqüentemente, o interesse em estabelecer parâmetros de comparação entre o envelhecimento usual e o envelhecimento bem-sucedido e em identificar as variáveis fisiológicas e psicossociais associadas ao envelhecer bem. (20) Um envelhecimento bem-sucedido pressupõe uma capacidade de resposta adaptativa aos desafios relacionados com o avanço da idade, (12) resultando, em linhas gerais, da harmonia entre as perdas naturais do envelhecimento e as capacidades remanescentes, ou seja, depende do delicado equilíbrio entre as limitações e as potencialidades do indivíduo à medida que este envelhece. (20)

De um modo geral, a frequência de formas de doença mais graves parece ter diminuído substancialmente na Europa; no entanto, a incapacidade menos severa tornou-se mais frequente. Assim sendo, em geral, as pessoas tendem a manter-se saudáveis durante mais tempo. (19)

2. Anemia no idoso

O termo “anemia” não designa uma doença, mas sim uma condição em que o nível de Hb se encontra diminuído, tendo em consideração determinados fatores individuais

abordados adiante. A função fisiológica da Hb corresponde ao transporte de oxigênio para todos os tecidos corporais; por conseguinte, quando a anemia se estabelece, ocorre compromisso do fornecimento de oxigênio aos tecidos, estabelecendo-se um comprometimento físico de acordo com a gravidade da anemia. (21)

A definição de anemia recomendada por um painel de especialistas da OMS, em 1968, com base em dados populacionais por muitos considerados limitados, pode ser facilmente apreendida, mas a sua exatidão diagnóstica para idosos tem sido questionada. (21,22) De acordo com a OMS, a definição de anemia implica a existência de níveis de Hb inferiores a 13 g/dl em homens com mais de 15 anos, inferiores a 12 g/dl em mulheres com mais de 15 anos não grávidas e inferiores a 11 g/dl em mulheres grávidas. (21) Não há referência a valores específicos para diagnóstico de anemia em idosos nem são diferenciados valores para mulheres pré e pós-menopáusicas.

Não obstante a elevada prevalência de anemia em idosos, atualmente sabe-se que o processo de envelhecimento *per se* não induz alterações significativas na concentração de Hb e, portanto, a maioria dos médicos aceita esta definição e são da opinião de que o intervalo de concentração de Hb considerado normal não deverá ser alterado para níveis inferiores tendo em conta a sua associação a maior risco de mortalidade e comprometimento funcional. (2-4,23)

Para além do género, existem outros fatores que influenciam a concentração de Hb devendo, por isso, ser tomados em consideração no momento de estabelecer o diagnóstico de anemia nesta faixa etária. Alguns destes fatores contribuem para a diminuição dos níveis de Hb e incluem a altitude de residência, a etnia e o tabagismo. (22) Esses parâmetros não são rotineiramente considerados por laboratórios de análises clínicas, que normalmente mencionam os resultados analíticos ajustados apenas de acordo com a idade e género. (22) De igual modo, flutuações fisiológicas do volume plasmático podem

também contribuir para modificação nos níveis de Hb. É importante notar que a mensuração da Hb (e eventualmente do hematócrito) para definir anemia deverá ser utilizada com precaução pelo facto representar uma medição de concentração, sendo, por consequência, modificada por expansão ou contração do volume do plasma. Muitos doentes geriátricos encontram-se sob terapêutica diurética podendo existir uma contração do volume plasmático, potencialmente mascarando a presença ou o grau de anemia. Este aspeto poderia explicar, pelo menos em parte, a razão pela qual anemia de grau leve ou até mesmo concentrações de Hb no limite inferior da normalidade têm sido associados a desfechos clínicos negativos. (22,24) Assim, os resultados da mensuração dos níveis de Hg devem sempre ser interpretados no contexto completo do paciente individual.

Nos últimos anos, tem vindo a ser reconhecida a prevalência relativamente elevada da anemia no idoso, associadamente à limitada compreensão sobre as suas possíveis causas neste grupo etário e o benefício das intervenções terapêuticas disponíveis. (24,25)

De acordo com os resultados do National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), baseado na avaliação criteriosa dos parâmetros laboratoriais de 5000 idosos residentes na comunidade, 11,0% dos homens e 10,2% das mulheres foram considerados anémicos, com base nos critérios diagnósticos da OMS. (26,27) No entanto, um estudo mais recente identificou uma prevalência de anemia entre os 5 e os 7% em indivíduos com mais de 65 anos, (28) verificando-se um acentuado aumento da mesma com o avançar da idade após os 50 anos, (27) sendo identificável em mais de 40% dos idosos com idade superior a 85 anos. (28)

A constatação de que a anemia em idosos afeta maior percentagem de homens do que mulheres poderá estar relacionada com a diferença entre géneros subjacente à definição de anemia da OMS. (29) Embora a prevalência de anemia seja maior em mulheres do que em homens com menos de 75 anos, após essa idade a prevalência no sexo masculino

supera a prevalência no sexo feminino por cerca de 5 pontos percentuais, uma disparidade que continua em faixas etárias mais elevadas (Fig. 1). (22,30) À medida que os homens envelhecem, verifica-se um declínio nos níveis de androgénios, o que lhes retira a possível vantagem em termos de estimulação da eritropoiese. Além disso, as mulheres pós-menopáusicas perdem a desvantagem condicionada pela menstruação ocasionando perdas hemáticas suficientes, em determinados casos, para uma diminuição significativa dos níveis de Hb e estabelecimento de anemia ferropénica. Devido a essas alterações relacionadas com a idade, a definição de anemia baseada na existência de concentrações de Hb inferiores a níveis determinados tendo em conta o género poderá não refletir adequadamente o conceito biológico de normalidade para idosos. (29)

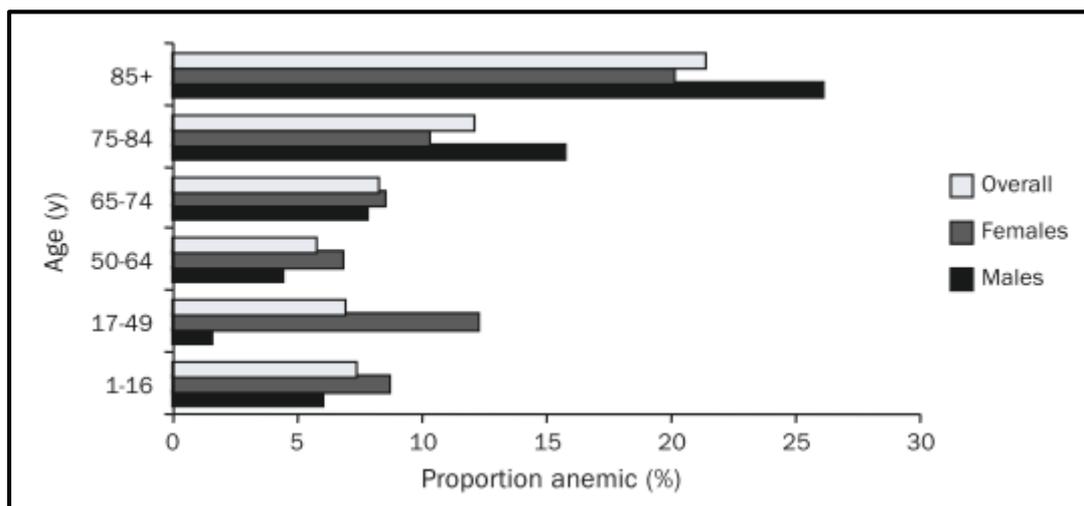


Figura 1. Prevalência de anemia de acordo com a definição da OMS, por idade e género. (22)

A prevalência de anemia é significativamente mais elevada em doentes hospitalizados e em idosos institucionalizados, sendo de 40 % e 47% respetivamente. (26)

Com base nas percentagens referidas, estima-se que existam 15 milhões de idosos anémicos na União Europeia, verificando-se uma tendência para o aumento dramático deste número nos próximos anos devido ao envelhecimento da população nas sociedades ocidentais. (28,31)

A maioria dos idosos anêmicos apresenta anemia de grau leve, (28) definida por uma concentração de Hb entre 10,0 e 11,9 g/dl em mulheres e entre 10,0 e 12,9 g/dl em homens de acordo com a maioria dos sistemas de classificação, (28) sendo estes dados consistentemente confirmados pelas conclusões de estudos incluindo indivíduos residentes na comunidade (26,28,32) e institucionalizados. (26,28,31,33) Anemia grave (Hb <8 g/dl) foi identificada em 0,5% dos idosos anêmicos. (28)

Em contraste com a situação de adultos mais jovens, a anemia que afeta indivíduos em idades mais avançadas, associa-se a um maior risco de “fragilidade”, (24) uma síndrome geriátrica caracterizada por perda de peso, compromisso da mobilidade, fraqueza generalizada e falta de equilíbrio, que ocorre com maior frequência nesta população. (24,34) Associa-se a um maior vulnerabilidade ao *stress* e condiciona diversos efeitos adversos para a saúde. Estudos sugerem a existência de uma proporção relativamente elevada de pacientes idosos frágeis e anêmicos e que anemia também está associada a vários componentes relacionados com fragilidade. Embora estas associações não provem a causalidade, especula-se quanto ao papel desempenhado pela anemia na indução ou no agravamento de declínios no estado funcional. Certamente é plausível sugerir que a anemia, levando à hipoxia tecidual local, incluindo hipoxia do sistema nervoso central e/ou remodelação cardíaca, pode contribuir para a aceleração do declínio físico ou cognitivo. (24)

Os sintomas normalmente associados à anemia incluem dispneia, palpitações, fadiga e letargia. (34) No entanto, a anemia nos idosos, mesmo com valores de Hb apenas marginalmente reduzidos, assume particular relevância uma vez que acarreta uma série de consequências graves (32) incluindo uma maior incidência de doenças cardiovasculares (CVs), (35) diminuição da capacidade física, (4,25,27) aumento do número de quedas e fraturas, (25,27) declínio da capacidade cognitiva (27,34) e aumento

da incidência de demência. (27) Além disso, a presença de anemia está significativamente associada a internamentos hospitalares mais prolongados, (35) diminuição da capacidade de realização de atividades instrumentais da vida diária (3,4) e redução da qualidade de vida, (4,25) tendo sido inclusivamente demonstrado por uma série de estudos que a anemia representa um fator de risco independente para mortalidade em idosos, em particular mortalidade associada a eventos CVs. (35)

De interesse, em diversos estudos, identificou-se uma relação linear inversa entre o risco de dependência funcional, de comprometimento da mobilidade e diminuição da concentração de Hb (níveis de Hb inferiores a 13,5 g/dl), indicando que mesmo anemia leve pode ter graves consequências de saúde e sociais. (2–4) Adicionalmente parece existir também uma elevação proporcional do risco de mortalidade e morbidade na presença de níveis de Hb elevados ou no limite superior do intervalo considerado normal. (3,35) O aumento da morbidade nas condições referidas pode refletir as consequências de uma policitemia secundária devido à doença pulmonar ou cardíaca subjacente, ou, alternativamente, o impacto negativo do aumento da viscosidade do sangue, possivelmente relacionados com o aumento de eventos tromboembólicos como foi observado com a utilização de AEE. (24)

Não obstante as evidências consideráveis de que níveis baixos de Hb indiciam declínio fisiológico em idosos, (2–4,34) a anemia nesta faixa etária continua a ser uma condição sub-diagnosticada, por vezes encarada como um achado insignificante num paciente saudável ou uma comorbilidade que agravou a complexidade da abordagem de um paciente com outra doença. (28) No entanto, apesar da diminuição dos níveis de Hb ter sido amplamente considerada uma consequência normal do processo de envelhecimento no passado recente, (32) há agora evidência de que a anemia se assume como um fator de risco independente para o aumento da morbidade e mortalidade e diminuição da

qualidade de vida em idosos residentes na comunidade. (2–4,34) Assim, o processo de envelhecimento não deverá ser aceite como causa primária de anemia mesmo em indivíduos com idade muito avançada, visto que a maioria tem uma causa patológica identificável que deverá ser determinada em todos os casos de modo a facilitar a escolha e aplicação de uma terapêutica eficaz. (32) Contudo, são escassas as diretrizes baseadas na evidência para o diagnóstico e tratamento da anemia em idosos, o que dificulta a escolha da estratégia adequada a adotar por parte do médico. (36) Os idosos são, em grande parte, sub-representados nos ensaios clínicos e, portanto, os dados existentes para a abordagem terapêutica podem não ser aplicáveis a doentes mais velhos. (36) Um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, realizado recentemente demonstrou melhoria dos níveis de Hb e melhoria em termos de fadiga e qualidade de vida em indivíduos acima dos 65 anos com anemia crónica tratados com AEE. (36) Será necessária a realização de mais ensaios clínicos em idosos anémicos para criar uma base de evidências adequada que permita a introdução de terapêutica segura e eficaz para a anemia.

Aparentemente, a correção e prevenção da anemia pode ajudar a preservação da esperança de vida ativa, (23) sendo, portanto, fundamental, investigar a sua etiologia de modo a implementar uma terapêutica indicada e orientada para a causa subjacente, com potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida do doente.

A determinação da causa subjacente da anemia em doentes geriátricos é complicada pela existência de comorbilidades e polimedicação, que são particularmente comuns entre os idosos. (32) Não obstante, de acordo com um estudo NHANES III, que avaliou a prevalência e etiologias da anemia numa grande amostra populacional, a etiologia da anemia para fins epidemiológicos poderá ser dividida em quatro principais categorias: anemia associada a défices nutricionais; anemia relacionada com a inflamação crónica;

anemia associada à DRC; e anemia "inexplicável". (26,32) Estes tipos de anemia são comuns a todos os grupos etários, sendo, naturalmente, alguns deles mais frequentemente encontrados em doentes geriátricos. A anemia associada à inflamação crónica e a anemia ferropénica são as formas mais comuns de anemia tanto em residentes na comunidade como em doentes geriátricos institucionalizados. (28) No entanto, a determinação da causa específica da anemia só é determinada em cerca de 70% dos casos, permanecendo os restantes 30% sem um mecanismo etiológico identificável. (26)

Anemia por défices nutricionais pode surgir como consequência de uma dieta pobre e desequilibrada, má absorção ou perda hemática. Défice de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico são causas comuns de anemia em adultos mais velhos. A anemia ferropénica é a forma mais vulgar e geralmente está associada com a perda crónica de sangue pelo trato gastrointestinal. (30,37) O diagnóstico de anemia ferropénica implica a diminuição dos níveis séricos de ferro (<50 mg/dl em mulheres e <60 g/dl em homens), da ferritina (<15 ng/ml), da saturação de transferrina (ST) (<16%) ou aumento da capacidade total de fixação do ferro (CTFF) (>450 mg/dl). (28) Não obstante o défice de vitamina B12 ser frequente em idosos, a anemia provocada por este défice, definida bioquimicamente (30,37) por níveis de vitamina B12 inferiores a 200 pg/ml e volume globular médio (VGM) superior a 95 fL, não o é. (28,37) O défice de ácido fólico fora comum outrora; o enriquecimento dietético e um aumento no recurso a suplementos de ácido fólico por adultos com idade mais avançada tornaram esta forma de anemia nutricional menos comum, (30) cujo diagnóstico analítico se baseia na deteção de concentrações de ácido fólico inferiores a 3,0 ng/ml e volume VGM superior a 95 fL. (28)

A anemia relacionada com a inflamação (anteriormente designada por anemia da doença crónica) geralmente ocorre na presença de infeções crónicas, doenças malignas, inflamatórias e autoimunes. (30) Este tipo de anemia foi definido com base na presença

de diminuição do ferro circulante com aumento concomitantemente das suas reservas (ferritina normal ou superior a 100 ng/ml, ST entre os 25 e os 50%) e diminuição da CTFF (<250 mg/dl). (28)

A anemia observada na DRC é também comum em adultos mais velhos, uma vez que a função renal (FR) diminui com a idade. Considera-se atualmente que este tipo de anemia apresenta particularidades quando comparada à anemia da inflamação crónica. A principal causa da anemia na DRC é um declínio na produção renal de EPO. A redução da semivida dos eritrócitos e supressão eritropoiese bem como o aumento de citocinas pró-inflamatórias que ocorrem na DRC podem também contribuir para a patogénese da anemia nesta população. (37) A atribuição da etiologia da anemia à DRC é um processo complexo, sendo prejudicado por dificuldades em quantificar o grau exato de disfunção renal existente. A creatinina sérica é frequentemente usada para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), quer isoladamente quer como parte integrante de fórmulas como a de Cockcroft-Gault (CG) ou as equações MDRD (Modification or Diet in Renal Disease), embora cada um desses métodos tenha limitações. (24)

Há várias explicações possíveis para o aumento do risco de mortalidade associado à anemia na DRC. Para além de existir uma maior probabilidade de desenvolver anemia de grau moderado a grave, os adultos com DRC têm, de um modo geral, idade mais avançada e são frequentemente detentores de outras comorbilidades, como hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e diabetes mellitus. Isto implica um elevado risco de lesão orgânica, incluindo cardíaca. Estes doentes podem ter doença microvascular e/ou macrovascular da circulação coronária ou hipertrofia ventricular esquerda sendo, portanto, mais suscetíveis à isquemia induzida pela anemia. (35,37)

3. Envelhecimento e o Rim

Com o avançar da idade, diversas alterações histológicas e fisiológicas ocorrem no rim humano tornando-o diferente do que fora outrora. Estas alterações podem levar a determinadas condições clínicas usualmente mais frequentes nos idosos.

3.1. Alterações renais estruturais e fisiológicas associadas ao envelhecimento

A massa renal aumenta progressivamente desde o nascimento, atingindo o máximo de 250-270 g pela quarta década de vida. O decréscimo ocorre também de forma gradual a uma taxa de 10% por década, (6) atingindo os 180-200 g aos 70 anos. A perda de massa renal ocorre de forma mais pronunciada na região cortical do que na medula. (5,6)

As unidades funcionais do rim – os glomérulos – são progressivamente substituídos por tecido fibroso, um processo designado por glomerulosclerose que induz obliteração preferencial de nefrónios justaglomerulares à qual se segue a formação de continuidade anatómica entre as arteríolas aferentes e eferentes (ou seja, circulação aglomerular), (38,39) sendo esta uma alteração anatomo-patológica adicional comumente encontrada em rins de indivíduos idosos. (6) Deste modo, o número de glomérulos funcionais diminui progressivamente enquanto a proporção de glomérulos escleróticos e hialinos aumenta.

(6) A proporção de glomérulos hialinizados ou escleróticos entre a terceira e a quinta décadas de vida é de 1-2%, aumentando para cerca de 30% em alguns idosos de 80 anos aparentemente saudáveis. As alterações ocorrem também a nível da vasculatura renal, independente da existência ou não de hipertensão ou de outras doenças renais. O envelhecimento normal está associada a alterações escleróticas variáveis na parede dos vasos renais de maior calibre sendo estas alterações exacerbadas se houver hipertensão coexistente. (5) As arteríolas apresentam depósitos subendoteliais de material hialino e fibras de colagénio que induzem espessamento da íntima arteriolar. Nas pequenas

artérias, o espessamento da íntima ocorre por proliferação do tecido elástico, a túnica média demonstra atrofia e existe disfunção do reflexo vascular autonómico. (38,39)

A estrutura tubular sofre degeneração gordurosa e espessamento irregular da membrana basal com zonas de atrofia tubular e fibrose em número progressivamente maior. (38)

A redução progressiva da TFG e do fluxo plasmático renal efetivo são consequências inevitáveis das alterações anatómicas descritas; o último (o fluxo sanguíneo) diminui desproporcionalmente em relação à TFG – 10% por década de 600 ml/min/1,73m² nos jovens, para 300 ml/min/1,73m² por volta dos 80 anos. (39)

Durante o processo de glomerulosclerose, os glomérulos que se mantêm funcionais sofrem alterações estruturais – hipertrofiam – que lhes permitem manter uma hiperfiltração compensatória que assegura, embora com duração limitada, uma taxa de filtração próxima do normal. A redução do fluxo sanguíneo efetivo é consequência das alterações ao nível da vasculatura renal, particularmente das arteríolas eferentes. (6)

Na terceira década de vida, atinge-se o pico de TFG, aproximadamente 140 ml/min/1,73 m² e, daí em diante, inicia-se um declínio progressivo da mesma a uma taxa de 8 ml/min/1,73 m² por década. Esta queda na *clearance* da creatinina (CICr) é acompanhada por uma diminuição da sua produção (sarcopenia senil). Consequentemente, os níveis de creatinina séricos podem não aumentar apesar da redução progressiva da TFG. (40)

A excreção urinária de sódio das 24h e a excreção fracionada (EF) de sódio são significativamente mais elevadas nos idosos porque a reabsorção de sódio ao nível do ramo ascendente espesso da ansa de Henle e as concentrações plasmáticas basais de renina e aldosterona, e a diminuição da resposta ao seus estímulos, estão diminuídos. Como existe uma diminuição da TFG com a idade e a quantidade de sódio filtrado é menor, uma carga de sal ingerida por um idoso demora mais tempo a ser eliminada. Além disso, como se verifica uma hipotonicidade medular em indivíduos mais velhos, estes

exibem uma incapacidade de maximizar a concentração urinária. Verifica-se também uma diminuição da capacidade de diluir a urina. A secreção de potássio e a reabsorção de ureia encontram-se ambos diminuídos nos idosos devido as alterações tubulares renais desenvolvidas. (41)

3.2. Declínio fisiológico da taxa de filtração glomerular vs Doença Renal Crónica

É importante salientar que, apesar do envelhecimento renal se associar a uma diminuição da TFG, difere, em vários aspetos, da que ocorre em idosos com DRC. Assim, indivíduos saudáveis com idade considerada muito avançada (com mais de 85 anos) e doentes com DRC (estadio 3) são detentores de duas características fisiológicas principais: apresentam TFG igualmente reduzida (cerca de 50 ml/min/1,73m²) e uma diminuição da capacidade de reabsorção de sal e água ao longo da estrutura tubular renal. No entanto, apesar destas semelhanças, o rim envelhecido e o rim cronicamente danificado diferem acentuadamente em diversos aspetos fisiológicos: (41,42)

- A função tubular proximal mantém-se preservada em idosos saudáveis, sendo os seus níveis séricos de EPO e de Hb adequados. Por outro lado, a anemia secundária a uma redução da EPO sérica é uma das características principais da DRC. (42)
- Embora a EF de ureia se encontre elevada em ambas as situações, o nível sérico de ureia é normal em idosos saudáveis enquanto na DRC é elevado. (42,43)
- Os níveis séricos e a EF de cálcio, magnésio e fosforo são normais nos indivíduos saudáveis com idade muito avançada, enquanto os doentes com DRC apresentam, usualmente, aumento da EF dos iões referidos, na presença de nível sérico normal de magnésio, baixo de cálcio e elevado de fósforo. A hormona paratiroideia (PTH)

e os níveis de vitamina D ativa são normais nos idosos saudáveis, enquanto a primeira se encontra aumentada e a segunda diminuída na DRC. (42,43)

- Nos doentes com DRC a EF de potássio aumenta simultaneamente à diminuição da TFG sob a influência da aldosterona. Todavia, a EF de potássio encontra-se relativamente diminuída em relação à TFG nos indivíduos saudáveis com idade muito avançada, sendo este efeito atribuído a uma relativa diminuição dos níveis séricos de aldosterona e à resistência à sua ação verificadas neste grupo de pessoas. (42)
- O exame sumário da urina é normal nos idosos saudáveis, ou seja, não é detetada hematuria ou proteinúria. Contudo, o nível de albuminúria pode depender do método utilizado para a sua determinação; o recurso à relação albumina/creatinina para avaliar a proteinúria poderá conduzir à obtenção de um valor mais elevado, devido à excreção urinária de creatinina mais baixa nos idosos. (42)

4. A Doença Renal Crónica

Os indivíduos idosos representam um segmento cada vez maior da população. A DRC constitui uma preocupação considerável na população idosa sendo atualmente reconhecida como um importante problema de saúde pública. (44)

Acompanhando o crescente número de casos ao longo dos últimos anos, a nomenclatura associada à diminuição progressiva da FR evoluiu. Em 2001, a National Kidney Foundation (NKF) emitiu uma declaração de consenso recomendando o termo “Doença Renal Crónica” como a designação preferida, em detrimento de “insuficiência renal crónica”, e TFG como o parâmetro diagnóstico de escolha. (45)

A designação “Doença Renal Crónica” refere-se a todo o *continuum* de disfunção renal, (46) caracterizado pela existência de danos renais ou de uma TFG inferior a 60

ml/min/1,73 m² (área de superfície corporal) por três ou mais meses. Esta TFG corresponde a uma concentração de creatinina sérica >1,5 mg/dl (132,6 mmol/L) nos homens e > 1,3 mg/dl (114,9 mmol/L) nas mulheres. (45,47) A DRC pode também ser definida pela presença de albuminúria superior a 300 mg em 24 horas ou numa relação de mais de 200 mg de albumina por 1 g de creatinina. (45) A DRC subdivide-se em cinco estadios com base na evidência de lesão e compromisso da FR estimada através da determinação da TFG. (Tabela 1) O estadio 5 da DRC toma a designação de insuficiência renal (por vezes também doença renal terminal) correspondendo a um extremo de disfunção que torna necessária a implementação de terapia de substituição da FR (diálise regular ou transplante) para assegurar a sobrevivência do doente. (48) A determinação exata do estadio da DRC é fundamental para o tratamento adequado e oportuno da anemia associada à DRC. Nos últimos anos constatou-se a existência de um grande número de indivíduos com TFG entre 30 e 59 ml/min/1,73 m², colocando-os no estadio 3 de DRC. (46)

Tabela 1. Estadios da doença renal crónica. (48)

Estadio	TFG (ml/min/1,73m²)	Descrição
1	>90	TFG normal ou aumentada, com outra evidência de lesão renal.
2	60-89	Ligeira diminuição da TFG, com outra evidência de lesão renal.
3	30-59	Redução moderada da TFG, com ou sem outras evidências de lesão renal.
4	15-29	Diminuição acentuada da TFG, com ou sem outras evidências de lesão renal.
5	<15	Insuficiência renal (IR)

A FR tem sido tradicionalmente avaliada com recurso à creatinina sérica. (44) No entanto, este método de aferição da FR é particularmente pouco sensível na população idosa dado que a sarcopenia e perda de peso corporal reduzem a produção diária de creatinina, sendo os níveis séricos de creatinina também influenciados pelo alto teor proteico da dieta e estado de hidratação. (6) O intervalo de referência da creatinina considerado normal para os jovens é inapropriadamente elevado nos idosos e os níveis séricos superiores ao limite superior do normal poderão ser a base da disfunção renal precoce. Em jovens de 20 anos um valor de creatinina de 1 mg/dl pode corresponder a uma TFG estimada de 120 ml/min/1,73m², enquanto o mesmo valor de creatinina em idosos de 80 anos poderá refletir uma TFG de 60 ml/min/1,73m². (6) Por conseguinte, a FR em contexto de DRC é agora avaliada através de fórmulas para estimar a TFG. Com base neste critério, a incidência de DRC em idosos parece ter aumentado nos últimos anos. (44)

Mesmo antes que a doença renal atinja um estadio terminal, podem verificar-se alterações significativas em termos físicos e mentais. Note-se, no entanto, que a DRC tem sido mais associada a fragilidade do que a incapacidade, devendo ser colocada em prática uma abordagem multidimensional na avaliação de idosos com DRC. (44) Adicionalmente, constata-se que os idosos com DRC representam um subconjunto da população com um nível muito baixo de progressão da doença renal e, portanto, detêm maior risco de sofrer de comorbidades associadas à DRC do que de evoluir para IR. (49)

4.1.Determinação da taxa de filtração glomerular em idosos

Como referido anteriormente, a diminuição da TFG que ocorre não é normalmente acompanhado por um aumento proporcional de creatinina sérica. Este aspeto poderá dever-se a diminuição concomitante da massa muscular com o envelhecimento. Assim, a creatinina sérica geralmente subestima o declínio da TFG no idoso. (5)

Conseqüentemente, na prática clínica, uma estimativa mais precisa da TFG pode ser obtida com recurso às fórmulas de CG e MDRD (Tabela 2): (41)

Tabela 2. Equações para estimativa da taxa de filtração glomerular. (5)

CG	$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times Cr \text{ (mg/dl)}} \quad (\times 0,86 \text{ para as mulheres})$
MDRD	$TFG = 170 \times Cr^{-0,999} \times \text{idade}^{-0,716} \times \text{albumina}^{+0,318}$ $\times 0,762 \text{ (se mulher)} \times 1,180 \text{ (se raça negra)}$

Embora tanto a equação de CG como a MDRD sejam amplamente utilizadas na população idosa, a aplicação destas fórmulas não foi validada em idosos. (47) Quando aplicadas aos idosos, cada uma destas fórmulas tem as suas vantagens e desvantagens. A avaliação conjunta destas estimativas da FR, associada à determinação direta da Cl_{Cr} utilizando métodos como a infusão de tecnécio 99m-DTPA ou iohexol, demonstrou as fragilidades e diferenças entre cada uma delas. Ambas demonstraram tendência para subestimar a FR em indivíduos sem patologias identificadas, especialmente a de CG. No entanto, a fórmula CG parece adaptar-se melhor a indivíduos com menos de 65 anos, enquanto a fórmula MDRD demonstrou originar resultados mais precisos em pessoas com idade \geq 65 anos. (5) A fórmula MDRD tem a vantagem de não necessitar de peso do paciente para o cálculo da TFG. (47) No entanto, tal como a fórmula CG, a equação MDRD não foi especificamente validada em idosos e a discordância de estimativas entre estas duas fórmulas é tal que a TFG obtida com a fórmula MDRD pode ser cerca de 60% maior que a obtida através da equação de CG em doentes acima de 65 anos. (6)

A determinação da cistatina sérica representa um marcador promissor para aferir a FR em idosos, mas as fórmulas que incluem a cistatina sérica como um dos seus parâmetros não se revelaram superiores à equação MDRD para estimar a FR em idosos com TFG <60

ml/min/1,73m². (6) No entanto, as fórmulas baseadas na cistatina C permitem obter uma melhor previsão em termos de mortalidade e morbidade do que as equações baseadas na creatinina sérica, talvez porque a cistatina C sérica possa refletir, em parte, a inflamação, ou seja, represente um forte preditor de consequências clínicas importantes em idosos. (5) Recentemente foi desenvolvida uma outra fórmula (fórmula HUGE) com o intuito de diferenciar a DRC da diminuição da TFG associada ao processo de envelhecimento renal ou resultante de um outro processo patológico. Esta fórmula incorpora diversos parâmetros como o hematócrito, ureia sérica, e o gênero, e um resultado positivo permite o diagnóstico de DRC de forma independente de variáveis como a idade, a creatinina plasmática, a clearance da creatinina ou a TFG. Esta fórmula demonstrou ser mais fiável que a MDRD, particularmente em pessoas com mais de 70 anos. No entanto, este método ainda não foi alvo de validação externa. (41)

Assim, embora úteis, nenhuma das fórmulas mencionadas é perfeitamente adequada para aplicação em populações mais idosas. Hoje em dia considera-se que a FR pode ser medida de forma mais precisa com recurso a marcadores de filtração como a inulina, iotolamato ou iohexol. (5,9)

4.2. Consequência do declínio da função renal

De forma semelhante aos fatores de risco convencionais, a instalação de DRC constitui um fator de risco independente para desfechos CVs adversos. A determinação da TFG, em detrimento do doseamento sérico da creatinina para determinação do estadió da DRC, assume especial importância por se correlacionar diretamente com a morbidade e mortalidade CV. (9,29)

Dados do estudo NHANES III revelaram um aumento da prevalência da DRC com o envelhecimento, particularmente a partir dos 75 anos. (46)

A diminuição da TFG está associada a complicações em praticamente todos os sistemas de órgãos. A frequência e gravidade das complicações agrava com a diminuição da TFG. Para além de complicações CVs, a DRC associa-se também a desnutrição, distúrbios do metabolismo ósseo, diminuição da aptidão física global (10) e anemia, sendo esta última uma complicação comum, mesmo com DRC leve a moderada, (7,10,50) condicionando efeitos significativos sobre a qualidade de vida de um indivíduo que podem ser melhorados através da utilização de AEE.

5. Anemia da Doença Renal Crónica no Idoso

Anemia é uma consequência comum da DRC. (7,50) Os níveis de Hb declinam à medida que a função renal se deteriora, (51) assistindo-se, portanto, a um aumento da incidência da anemia à medida que diminui TFG. (7)

Um estudo de base populacional envolvendo mais de 3000 indivíduos com idades superiores a 50 anos, concluiu que inclusivamente uma disfunção modesta da FR, traduzida por aumento persistente dos níveis médios de creatinina sérica, está associada a anemia em ambos os géneros. Foi diagnosticada anemia, de acordo com os critérios da OMS, em 1,6% dos indivíduos com níveis de creatinina $<125 \mu\text{mol/L}$, em 8% dos doentes que apresentavam creatinina sérica entre 150 e 174 $\mu\text{mol/L}$, atingindo-se uma prevalência de anemia de 40% perante níveis séricos $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. A elevada prevalência de disfunção renal entre os idosos, e a forte relação entre o declínio da FR e anemia, permitem concluir que a anemia numa proporção significativa de idosos pode ser devido a DRC. (10)

O estudo InCHIANTI foi desenvolvido com o objetivo de determinar se a redução progressiva da FR associada à idade é acompanhada de um aumento do risco de anemia ou se existe um limiar identificável da FR abaixo do qual o risco de anemia aumenta

acentuadamente. A avaliação de mais de 1000 idosos residentes na comunidade identificou um aumento progressivo e estatisticamente significativo na prevalência de anemia com o aumento da idade, tanto em homens como em mulheres, com decréscimo progressivo nos níveis de Hb e da FR com o avançar da idade. (8)

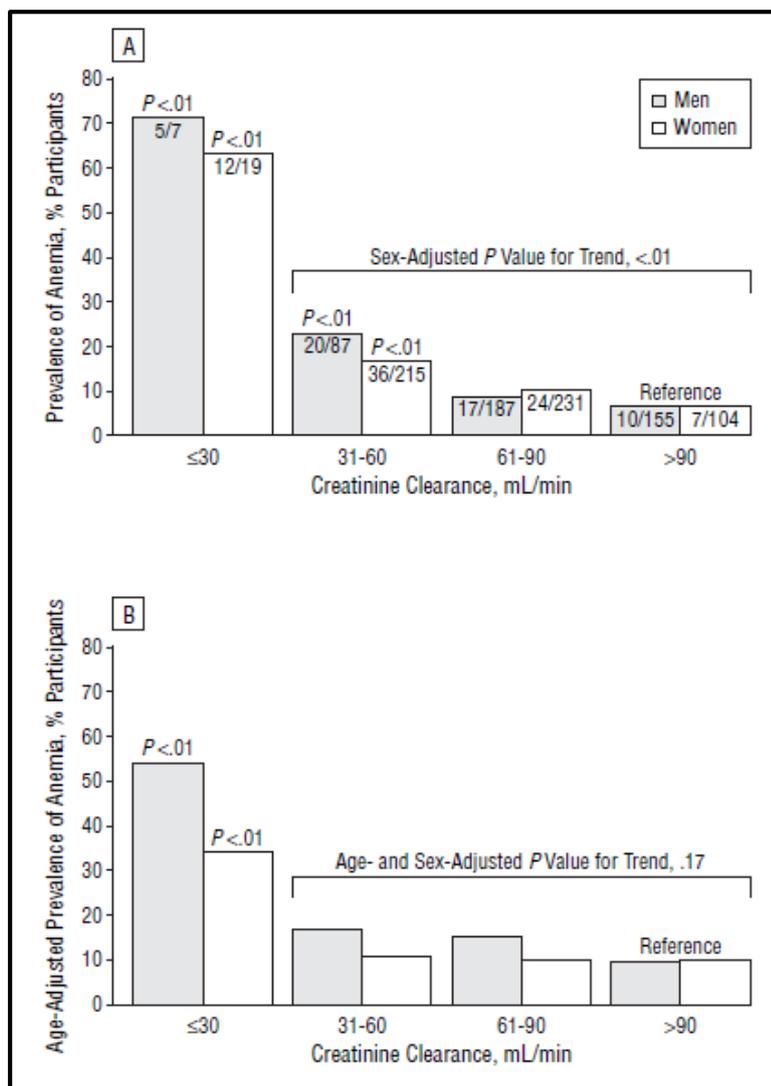


Figura 2. Prevalência da anemia em função do sexo e clearance da creatinina, não-ajustada (A) e ajustada para a idade (B). (8)

A queda média na Hb por década foi 0,75 e 0,50 g/dl em homens e mulheres, respectivamente. Verificou-se uma relação linear clara entre a prevalência de anemia e a

FR, com valores mais baixos de ClCr associados a maior prevalência de anemia (Figura 2). (8)

Quando analisada a prevalência de anemia utilizando como avaliação da FR a TFG, os resultados são concordantes. Anemia torna-se progressivamente mais comum com estimativas da TFG inferiores a 60 ml/min/1,73m², (51) verificando-se que a maioria dos doentes desenvolve anemia com uma TFG inferior a 27 ml/min/1,73m². Estima-se que aproximadamente 50% dos DRCs em estadios 3 ou 4 são anémicos e que a prevalência de anemia aumente para 75% quando os doentes progridem para IR. (52)

Relativamente aos idosos institucionalizados, os dados epidemiológicos de diversos estudos revelam resultados similares, com o aumento da prevalência de anemia (de acordo com os critérios da OMS) perante um estadio de DRC ≥ 3 . Estima-se cerca de 43% dos idosos em instituições de cuidados de longa duração tenham DRC num estadio não inferior a 3 (46,53) e que mais de metade destes tenha anemia. (46) Esta elevada prevalência sugere que a anemia poderá ter uma influência particularmente importante para incapacidade funcional nesta população.

A anemia da DRC é geralmente normocítica normocrômica (Figura 3), sendo, presumivelmente, resultado do declínio da massa renal com consequente diminuição da

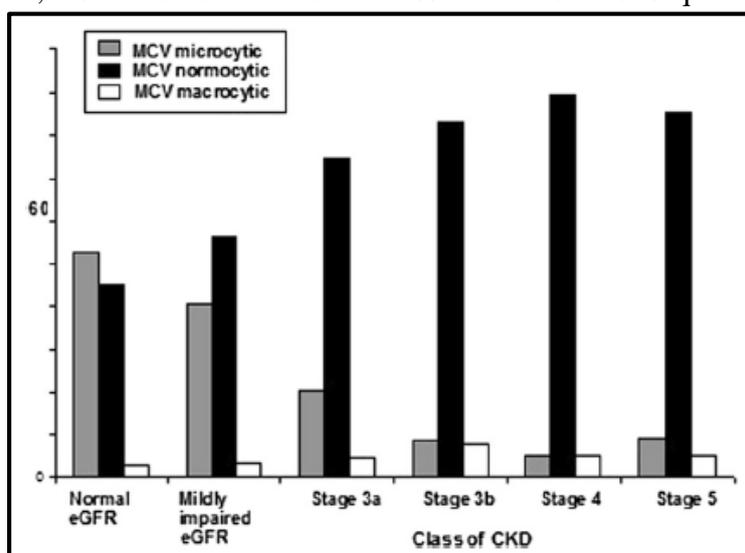


Figura 3. Prevalência de anemia microcítica, normocítica e macrocítica por estadio da Doença Renal Crónica. (51)

produção de EPO. No entanto, alguns estudos recentes têm demonstrado que anemia renal poderá também ser uma consequência da presença de citocinas pro-inflamatórias decorrentes do estado urémico que poderão atuar como inibidores da eritropoiese, reforçando o potencial de novas moléculas terapêuticas e eventuais limitações das terapêuticas atuais baseadas na administração de EPO. (51,52)

A anemia associada à DRC tem sido historicamente considerada como uma forma especial de “anemia da doença crônica”, na qual o nível inadequadamente reduzido de EPO é considerado o principal evento precursor. O termo “anemia da doença crônica” refere-se à presença de anemia no decurso de diversas doenças com tendência para a cronicidade em que a inflamação desempenha um papel preponderante, como o cancro, infeção crónica e doenças autoimunes. Assim, foi proposta uma nova terminologia - anemia da inflamação - em substituição da categoria etiológica anteriormente referida, por se considerar que melhor define a fisiopatologia subjacente, ou seja, o papel central da inflamação. Estudos moleculares recentes e a descoberta de hepcidina parecem ter contribuído para a compreensão dos eventos fisiopatológicos básicas que ocorrem no decurso da anemia de inflamação. Atualmente, DRC é amplamente considerada como uma condição inflamatória. (54)

O desenvolvimento de anemia em idosos com DRC resulta em fadiga, redução da aptidão física e da capacidade cognitiva, compromisso imunológico e, em geral, diminuição da qualidade de vida. Adicionalmente, a anemia contribui significativamente para impacto da doença sobre o indivíduo, causando ou agravando comorbidades existentes, (52) sendo reconhecida como um importante fator de risco independente para resultados clínicos adversos, incluindo o aumento do risco de mortalidade, (5) aumento do risco de eventos cerebrovasculares e CVs, bem como de progressão da própria DRC. (55)

Por conseguinte, e para além do próprio compromisso funcional, a alta incidência de anemia na população mais idosa representa um encargo substancial e crescente no sistema de saúde (5) à medida que a população envelhece.

O tratamento oportuno de anemia da DRC pode melhorar a qualidade de vida, bem como a evolução da doença e, possivelmente, retardar a progressão do declínio renal. (52)

Não obstante, a anemia associada à DRC é frequentemente subestimada e negligenciada.

(9) Este aspeto deve ser encarado com seriedade e preocupação uma vez que mais de dois terços (68%) dos doentes que iniciam terapêutica dialítica têm critérios diagnósticos de anemia e que cerca de metade dos doentes na fase 4 e 5 da DRC não referenciados para nefrologistas são anémicos. (51) Esta situação poderá ser o resultado não só da ausência de reconhecimento do impacto da anemia sobre o estado global de saúde do doente, mas também de uma inadequada valorização do declínio da FR neste grupo etário. Os níveis de Hb abaixo do limite inferior do intervalo considerado normal são tão comuns em contexto de DRC que poderá induzir, embora erradamente, uma tendência a considerar aceitáveis estes valores. No entanto, todos os indivíduos com DRC que têm níveis de Hb abaixo do limite considerado normal devem ser considerados anémicos e abordados como tal. (9,50)

5.1.Etiologia

Devido ao aumento da prevalência de níveis baixos de Hg na população geriátrica, bem como o aumento do risco de comorbidades que conduzem à anemia, determinar a causa da anemia pode ser um desafio, especialmente perante DRC. Determinar se DRC é a causa da anemia, se há outra explicação, ou, talvez, se existem diversas etiologias de anemia tem implicações importantes para o tratamento e, assim, devem ser investigadas com rigor antes de iniciar a terapia com um AEE. (56)

Embora a anemia em pacientes com DRC possa desenvolver-se em resposta a uma grande variedade de distúrbios, o déficit de EPO é a principal causa de anemia associada à DRC. (11,50) A EPO é produzida predominantemente por células peritubulares renais e é o fator de crescimento responsável pela manutenção da proliferação e diferenciação de células progenitoras eritróides na medula óssea. A perda de células peritubulares leva a um decréscimo inapropriado de EPO circulante. (5,9)

Na verdade, a etiologia da anemia na DRC é multifatorial. (11) A uremia induz a diminuição da semivida dos eritrócitos de 4 meses para 30-40 dias. (9) Adicionalmente, a presença de toxinas urémicas conduz à supressão da hematopoiese bem como a fibrose medular na sequência do desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário. Além disso, mais de um terço das pessoas com DRC apresenta carência de ferro; em alguns, o déficit de ferro surge a partir de um declínio da função plaquetária e perda de sangue a partir do trato gastrointestinal. Na DRC, o aumento de citocinas inflamatórias, comuns em doenças crônicas, também pode bloquear a liberação de ferro do sistema reticuloendotelial, causando um déficit "funcional" de ferro. (9,11,52)

Embora vários fatores contribuam para a anemia associada à DRC, os mais frequentemente envolvidos são a inadequada produção de EPO e o déficit de ferro. (9)

5.2.Fisiopatologia

A DRC tende a ocorrer em indivíduos com idade mais avançada por ser secundária a alterações patológicas frequentemente associadas ao envelhecimento. As causas mais comuns de DRC em idosos incluem a doença aterosclerótica da vasculatura renal causando hipertensão renovascular e isquemia renal, DM, HTA ou lesão glomerular com indução de glomerulosclerose e hipertrofia da próstata com conseqüente hidronefrose. (5) Não restam dúvidas quanto ao facto de o rim representar a fonte primária de EPO, sendo a sua produção renal adaptável às necessidades orgânicas, a hipoxia tecidual o evento

estimulador e a anemia a consequência da sua diminuição. (5,46) Em condições normais, a EPO exerce a sua função ligando-se, na medula óssea, a recetores nas células progenitoras eritróides, nomeadamente as unidades formadoras de blastos eritróides (BFU-E) e unidades formadoras de colónias eritróides (CFU-E). (7) As grandes células progenitoras eritróides primitivas quiescentes necessitam da ligação da EPO ao seu recetor (EPO-R) para entrar no ciclo celular enquanto a EPO atua como um fator de sobrevivência para os últimos progenitores, prevenindo a apoptose e permitindo a sua diferenciação final. (57)

O controlo fino da eritropoiese resulta também de uma resposta selecionada dos progenitores eritróides à EPO, visto que células com o mesmo potencial de diferenciação requerem diferentes concentrações de EPO para completar a maturação. (57) Assim, os fatores chave que determinam o destino individual das células eritróides são a concentração de EPO no meio envolvente e a sensibilidade da célula à EPO.

Tipicamente, a produção de EPO nas células endoteliais capilares peritubulares renais está dependente de um mecanismo de feedback baseado tensão de oxigénio. O fator indutor de hipoxia (FIH), produzido no rim e em outros tecidos, é uma substância cuja degradação espontânea é inibida na presença diminuição da disponibilidade de oxigénio para os tecidos devido a anemia ou hipoxemia. A presença contínua de FIH estimula a síntese de EPO. (7) Assim, são esperados níveis circulantes de EPO mais elevados em idosos saudáveis quando comparados com indivíduos mais jovens, (6) verificando-se uma relação significativa e inversamente proporcional entre os níveis de EPO e as concentrações de Hb, tornando-se o nível de EPO progressivamente mais elevado com o declínio na concentração de Hb. (5)

A constatação de que níveis de EPO mais elevados são necessários para sustentar concentrações normais de Hb em idades avançadas poderá resultar de um mecanismo

compensatório que visa a adaptação da massa eritrocitária circulante em função das necessidades e compensação da diminuição de sensibilidade das células-tronco hematopoiéticas à ação desta hormona com o envelhecimento medular. (5,6)

No entanto, os níveis de EPO encontram-se diminuídos em indivíduos idosos anémicos, sugerindo um compromisso da resposta contrarreguladora para os níveis baixos de Hb, (6,8) consequência do declínio da massa renal funcionante que torna insuficiente a produção de EPO contribuindo para o desenvolvimento de anemia. (7,8)

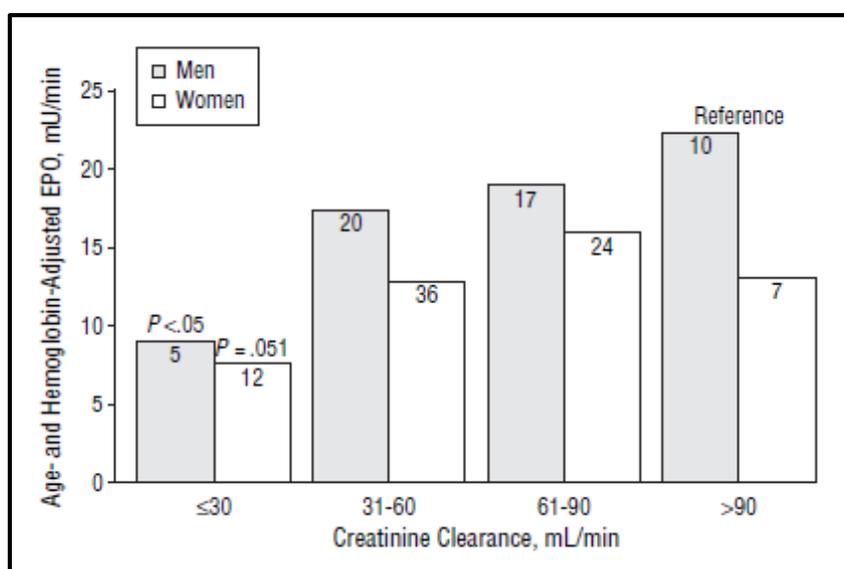


Figura 4. Níveis séricos de eritropoietina (EPO) de acordo com a clearance da creatinina em doentes anémicos. O número de indivíduos incluído em cada grupo está representado nas barras. Os valores encontram-se ajustados para a idade e concentração de hemoglobina. (8)

A ausência de EPO conduz a apoptose pré-programada dos precursores eritróides, mediada pelo antigénio Fas. A diminuição da produção de células da linhagem eritroide e a contínua perda de sangue (por uma morte programada de eritrócitos no sangue) conduz ao desenvolvimento da anemia (Figura 4). (7)

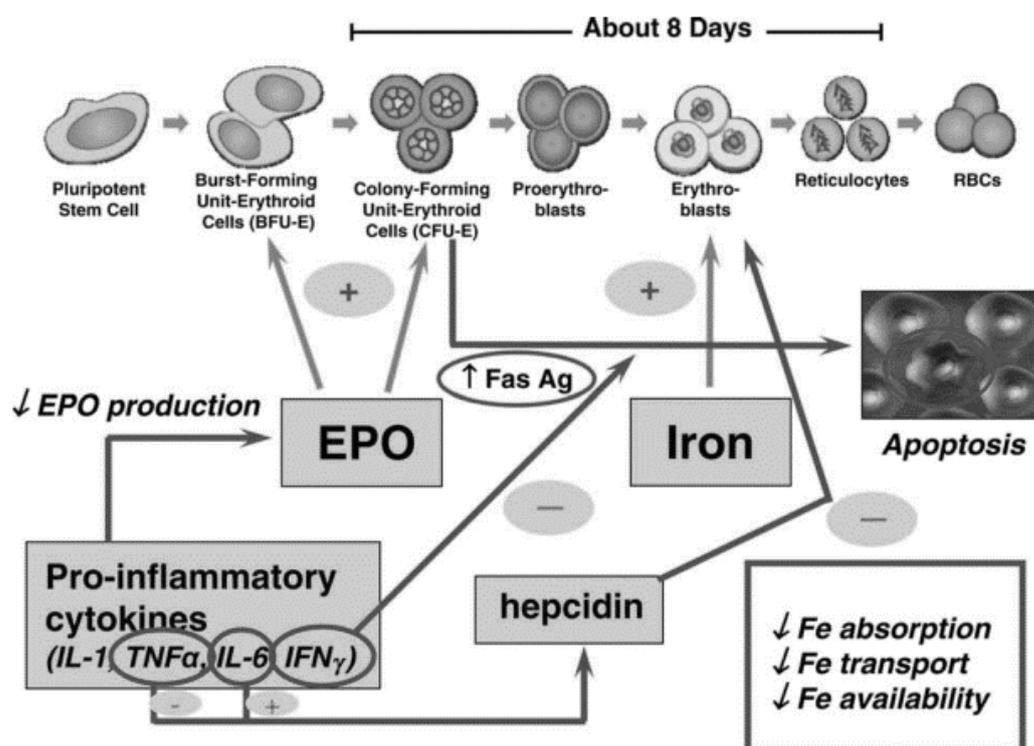


Figura 5. Eritropoiese na Doença Renal Crônica. (7)

Podemos então concluir que os idosos que desenvolvem DRC terão, naturalmente, uma maior tendência para o desenvolvimento de anemia secundária a uma produção insuficiente de EPO. No entanto, esta conclusão não pode ser generalizada a toda a população geriátrica, uma vez que se verifica uma função tubular proximal preservada em muitos idosos saudáveis, sendo os seus níveis séricos de Hb normais. (41) Assim, nos idosos com DRC verifica-se não só uma diminuição da produção de EPO, como uma diminuição da sensibilidade medular à sua ação, culminando no decréscimo da concentração de Hb e desenvolvimento de anemia.

Existem outros fatores na DRC, que contribuem para a anemia. Tal como a IC e aterosclerose, a DRC é agora considerada como uma condição inflamatória. Várias linhas de evidência mostraram que diversos marcadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa (PCR), a interleucina (IL) 1, IL-6, o interferão-gama (INF-γ) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), se encontram elevados na DRC. As citocinas pró-inflamatórias comprometem o normal processo de eritropoiese a vários níveis, contribuindo ativamente

para o desenvolvimento de anemia e diminuição da resposta à terapêutica aos AEE em idosos com DRC. (54) Algumas publicações recentes têm demonstrado o efeito direto de citocinas pró-inflamatórias na diferenciação celular da linhagem eritroide, (52) suprimindo a proliferação de células progenitoras eritroides, (54) independentemente da existência ou não de um déficit de EPO (Figura 5). Isto sugere que as vias de sinalização mediadas por citocinas pró-inflamatórias também afetam a atividade de EPO, causando apoptose precoce e interrompendo a expressão e regulação de fatores de transcrição específicos envolvidos no controle da diferenciação eritroide. (52) No entanto, alguns estudos contrariam estas conclusões sugerindo que o TNF- α e a IL-1 estimulam o desenvolvimento de BFU-E, suprimindo o crescimento em fases posteriores da eritropoiese. CFU-E. (54)

A contribuição das citocinas pro-inflamatórias no desenvolvimento da anemia verifica-se também a nível da homeostasia do ferro e da sua disponibilidade para incorporação nos eritroblastos. (11,54) A entrada de ferro no organismo humano ocorre a partir da sua ingestão dietética e absorção pelos enterócitos duodenais. O ferro circula ligado à transferrina e é entregue, principalmente, à medula óssea para a eritropoiese. Os eritrócitos senescentes são fagocitados pelos macrófagos reticuloendoteliais constituindo uma forma de reciclagem do ferro e retorno para a circulação. (11,58,59) O armazenamento de ferro, e posterior libertação em função das necessidades orgânicas, é assegurado pelos hepatócitos, enterócitos e macrófagos. (52) Verifica-se a ingestão diária média de cerca de 1 a 2 mg de ferro, seguidamente absorvido a nível intestinal. O equilíbrio das concentrações de ferro é mantido por uma perda equivalente de ferro na sequência do desprendimento e excreção de enterócitos senescentes e pelas perdas hemáticas em mulheres menstruadas. (11,58,59) A quantidade de ferro necessário para a eritropoiese, aproximadamente 20 a 25 mg por dia, é assegurada pela reciclagem de ferro

a partir de eritrócitos senescentes. A quantidade de ferro em circulação ligado à transferrina é muito menor, cerca de 3 mg, e, portanto, deve alcançar a medula a intervalos curtos regulares, a fim de garantir uma oferta adequada de ferro para a eritropoiese. A excreção de ferro não é um processo regulado, e não existe nenhum mecanismo fisiológico para a remoção de maiores quantidades de ferro, mesmo em condições de sobrecarga grave de ferro. (58,59)

A homeostasia do ferro sistémico é influenciada pela DRC a vários níveis. Primeiro, doentes sob terapêutica dialítica, em particular, têm, tipicamente, um balanço negativo de ferro, perdendo cerca de 1-3g de ferro por ano, em parte devido à própria técnica inerente à diálise e à flebotomia de repetição. Em segundo lugar, muitos DRCs sob tratamento com AEE acabam por ver esgotadas as reservas de ferro como resultado da estimulação da eritropoiese. (11) Em terceiro lugar, foi reconhecida a limitação da absorção dietética de ferro em doentes com DRC. Estas anormalidades do metabolismo do ferro em indivíduos com DRC pode condicionar um verdadeiro défice de ferro, indiciado por uma diminuição da ST sérica e da ferritina, podendo regredir com a suplementação de ferro. No entanto, muitos doentes também têm um défice funcional de ferro, devido à retenção de ferro pelas células do sistema reticuloendotelial, caracterizado por baixos níveis de ferro circulante que limitam a eritropoiese, mesmo perante a existência de níveis adequados ou elevados de ferro no organismo. (11,50) Este sequestro de ferro pelas células do sistema reticuloendotelial é característico da anemia da inflamação comum em indivíduos com doenças crónicas, incluindo a DRC. (11)

Pesquisas recentes sugerem que o componente inflamatório presente nas condições crónicas que levam ao desenvolvimento de anemia, o prejuízo à absorção intestinal de ferro e libertação limitada das reservas de ferro em DRCs, parecem estar relacionados

com a produção endógena de hepcidina, a hormona chave da regulação do ferro (Figura 5). (11,52)

Hepcidina, um péptido de 25 aminoácidos exclusivamente sintetizado e segregado pelo fígado, (52,54) circula na corrente sanguínea sendo posteriormente excretado a nível renal. (11) As concentrações elevadas de hepcidina inibem a absorção intestinal de ferro e a libertação ferro a partir de macrófagos e dos hepatócitos. Como a proteína é libertada pelos rins, é suscetível de desempenhar um papel importante na anemia renal, possivelmente causando um estado de défice funcional de ferro devido a níveis séricos elevados de hepcidina e, conseqüentemente, uma eritropoiese restringida pelo ferro. (55)

A principal via de reciclagem de ferro depende da degradação de eritrócitos senescentes por macrófagos reticuloendoteliais localizados na medula óssea, pelas células de Kupffer hepáticas e pelo baço. A ferroportina é a principal proteína implicada na exportação de ferro, (52,54) estando localizada na superfície celular de enterócitos, macrófagos e hepatócitos, as principais células capazes de libertar as reservas de ferro para o plasma, onde é transportado pela transferrina. (11,52) Os hepatócitos são fundamentais para que a ferroportina possa desempenhar a sua função. Estas células hepáticas, sensíveis ao nível de ferro corporal, influenciam a disponibilidade de hepcidina, estimulando ou inibindo a sua libertação, que, seguidamente, interage com a ferroportina para modular a libertação de ferro celular. (52) De acordo com uma pesquisa recente, a hepcidina regula o equilíbrio sistémico de ferro através da sua ligação direta à ferroportina, internalizando-a e comprometendo a libertação subsequente de ferro. (11,52) Um estudo realizado com o objetivo de averiguar a variação dos níveis de hepcidina de em função da TFG de idosos com anemia renal não submetidos a terapêutica dialítica, constatou a existência de uma correlação negativa significativa dos parâmetros em análise com clara tendência para o aumento dos níveis de hepcidina associada ao declínio da TFG neste grupo etário. (55)

Os resultados reforçam a relevância da hepcidina na fisiopatologia da anemia associada à DRC neste grupo etário (Figura 5).

Tendo em conta os fatores que regulam a síntese de hepcidina – sobrecarga de ferro, hipoxia e inflamação – este último parece ser o principal responsável pela elevação dos níveis de hepcidina na DRC. Entre os mediadores inflamatórios elevados na DRC, a IL-6 assume-se como a principal responsável pela produção hepática de hepcidina. (54) A regulação negativa induzida sobre a ferroportina culmina na redução do efluxo de ferro a partir de enterócitos duodenais para a circulação (diminuição da absorção dietética de ferro), retenção celular de ferro e na redução dos seus níveis séricos. (52,54) Assim, a anemia da inflamação é caracterizada pela diminuição sérica de ferro e da CTFF, aumento da ferritina e abundantes reservas de ferro na medula óssea. (54)

No entanto, mesmo os pacientes com DRC sem inflamação significativa têm níveis elevados de hepcidina, que aumentam progressivamente à medida que a TFG diminui. Vários outros estudos experimentais mostraram também que a EPO regula negativamente a hepcidina, sugerindo que o défice de EPO devido a DRC também pode ser responsável por um aumento dos níveis de hepcidina soro. (54)

As citocinas inflamatórias promovem também a produção de leucócitos. A medula óssea produz os leucócitos e eritrócitos a partir das mesmas células-tronco precursoras. Portanto, a sobre regulação da produção de leucócitos diminuirá a quantidade de células estaminais disponíveis para diferenciação em eritrócitos. Este efeito pode ser uma causa importante adicional para a diminuição da eritropoiese na anemia de inflamação, mesmo quando os níveis de EPO são normais e mesmo sem considerar os efeitos da hepcidina. (52)

Os eritrócitos têm também uma semivida diminuída em pacientes com DRC. Enquanto o tempo de vida normal de um eritrócito é cerca de 120 dias, tem sido demonstrado que

este é encurtado para apenas 30-40 dias em idosos com DRC. (9) Em pacientes sem DRC, a medula óssea tem uma capacidade significativa para aumentar a produção de glóbulos vermelhos e compensar a redução da semivida, mas esta resposta é neutralizada em pacientes com DRC pela deficiência relativa de EPO. (7)

O hiperparatiroidismo, que é uma complicação frequente da DRC, pode também exacerbar a anemia por inibição da eritropoiese e pela indução de fibrose na medula óssea. As toxinas resultantes do estado urémico têm sido implicadas na inibição da eritropoiese contribuindo para o desenvolvimento de anemia. A introdução de terapia dialítica adequada permite uma redução destas toxinas no organismo, melhorando a resposta aos AEE e o grau de anemia. (7,9)

5.3. Consequências da anemia

Os sintomas mais comuns são fadiga, redução da libido, tonturas, dispneia e diminuição da sensação de bem-estar. Estes sintomas geralmente ocorrem na presença de Hb inferior a 10 g/dl, tornando-se progressivamente mais significativos com diminuições mais acentuadas na concentração de Hb. O tratamento da anemia associada com DRC tem proporcionado uma melhoria da capacidade física, mobilidade, depressão, cognição e da qualidade de vida globalmente. (7)

A anemia reduz o teor de oxigênio por unidade de volume de sangue. Para compensar, ocorre vasodilatação periférica, aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico. Estas adaptações crônicas ocasionam consequências graves, como a HVE e ICC, (7,60) que podem ocorrer na ausência de sintomatologia clínica evidente e contribuir para a taxa de morbidade e mortalidade cardiovascular elevada observada entre os indivíduos com DRC. Uma diminuição de 0,5 g/dl nos níveis de Hb abaixo do normal correlaciona-se com um aumento de 32% no risco de HVE, enquanto que um aumento de 5 mmHg na

pressão arterial sistólica correlaciona-se com apenas um aumento de 11% no risco de HVE. (7) A ICC, por sua vez, contribui para o agravamento da lesão renal e anemia num ciclo vicioso recentemente denominado como síndrome anemia-cardio-renal, no qual cada um dos seus intervenientes podem ser tanto causa como consequência dos restantes. (60)

Em idosos com doença arterial coronária prévia, a diminuição da oferta de oxigénio ao miocárdio pode conduzir ao agravamento dos sintomas de angina, (7) diminuindo a oxigenação e aumentando o trabalho cardíaco. (60)

Outras complicações associadas à anemia consistem na diminuição da função cognitiva e acuidade mental, redução da qualidade de vida e aumento da necessidade de transfusões sanguíneas. (7)

5.4. Abordagem diagnóstica

O doseamento de Hb deve ser realizado em todos os DRCs, independentemente do estadió ou etiologia subjacente. A gravidade da anemia em indivíduos com DRC está relacionada tanto com o decréscimo da TFG como com a causa da doença renal. (52)

Na abordagem inicial da anemia em contexto de DRC deverá averiguar-se a existência de indícios de possíveis etiologias que não apenas o défice de EPO, considerado um diagnóstico de exclusão. Como em qualquer avaliação clínica, numa primeira abordagem do doente a obtenção de uma história clínica e exame físico completo é fundamental. (56) Deverá ser investigada a possibilidade de existência prévia de anemia e da presença de sintomatologia relacionada com o declínio das concentrações de Hb, como fadiga, intolerância ao exercício, dispneia e alterações cognitivas. A avaliação laboratorial deve incluir um hemograma completo, incluindo não só a concentração de Hb como todos os índices que permitem a caracterização das células da linha vermelha (hemoglobina globular média (HGM), VGM e CHGM), contagem de reticulócitos, leucograma e

contagem plaquetar. (7,52) Os testes para a contagem absoluta de reticulócitos, ferritina sérica para avaliar as reservas de ferro, ST sérica ou o conteúdo de Hb nos reticulócitos (CHr) para avaliar a adequação de ferro para a eritropoiese, também podem fazer parte da avaliação inicial. (52)

A anemia ocasionada por um nível inadequado de EPO é tipicamente normocítica (VGM normal) e normocrômica (CHGM normal). Estes aspetos também poderão ser identificados com recurso a um esfregaço de sangue periférico (ESP). Macrocitose (elevação do VGM) deverá ser investigada através da determinação dos níveis de ácido fólico, vitamina B12, e os níveis de homocisteína (considerar o álcool ou medicamentos, doenças do fígado ou da tireóide). (7,56) Microcitose (diminuição do VGM) é sugestivo de anemia ferropénica, mas pode também ser identificada em hemoglobinopatias (como a talassemia). (7) Perante um VGM normal não deverão ser descartadas de imediato possíveis etiologias tipicamente associadas a VGMs altos ou baixos, embora o seu diagnóstico seja menos provável. (56)

Num estado de equilíbrio, os níveis de ferritina sérica correlacionam-se com o ferro ligado à ferritina nos tecidos do sistema reticuloendotelial. Embora a função da ferritina não esteja totalmente esclarecida, presume-se que atue como limitante dos níveis circulantes de ferro sendo também um reagente de fase aguda; por conseguinte, aumenta em ambiente de inflamação aguda e crónica, independente das reservas reticuloendoteliais de ferro. (7) A ST traduz o ferro circulante disponível para a medula óssea. A CTFF representa uma mensuração da quantidade máxima de ferro circulante, medindo indiretamente a transferrina, o transportador de ferro mais representativo. A CTFF é utilizada porque a sua determinação é menos dispendiosa do que uma medição direta da transferrina.

Os níveis de ferritina sérica podem ser usados para avaliar o défice de ferro em pessoas com DRC. Por ser um reagente de fase aguda, a ferritina sérica encontra-se

frequentemente elevada nesta doença, devendo o seu valor ser interpretado de forma diferente, em comparação com idosos sem DRC. (48) Níveis de ferritina abaixo do normal são denunciadores de reservas orgânicas de ferro limitadas (7) Assim, nesta situação, um déficit de ferro poderá ser diagnosticado com uma ferritina sérica inferior a 100 µg/l. (48) A anemia na DRC associada a um déficit funcional de ferro ocorre quando níveis de ferritina >100 µg/l coincidem com a existência de uma percentagem de eritrócitos hipocrômicos >6% ou com uma ST <20%. (48) Este cenário é frequentemente observado com a administração da AEEs que, ao estimular a eritropoiese, induzem uma necessidade medular de ferro que supera a capacidade de libertação do mesmo das suas reservas a nível do sistema reticuloendotelial. (7) Perante um déficit funcional de ferro, a suplementação de ferro eleva a concentração de Hb e/ou permite uma redução das doses necessárias de AEE. Pacientes com níveis de ferritina sérica normais ou elevados e ST baixa podem não responder ao tratamento com ferro por via intravenosa, presumivelmente devido ao bloqueio reticuloendotelial. Isto sugere que hepcidina impediu completamente a libertação de ferro a partir de macrófagos para a transferrina circulante. (7)

Uma vez que muitos microrganismos exigem ferro para reproduzir, o aumento do nível de hepcidina em condições inflamatórias, e a resultante diminuição do ferro disponível, limita a reprodução dos mesmos. (7)

A contagem de reticulócitos é um parâmetro útil na avaliação da anemia, avaliando o número e percentagem destas células em circulação. Os reticulócitos são libertados para a circulação cerca de dois dias antes do amadurecimento completo. Normalmente, cerca de 1-2% de células vermelhas do sangue em circulação são reticulócitos. Quando a medula óssea é estimulada devido à anemia, mais reticulócitos são liberados no sangue. A contagem de reticulócitos ajuda a distinguir anemia por subprodução de glóbulos

vermelhos de anemia causada por perda ou destruição dos mesmos. (7) Tal como acontece no déficit de ferro, na anemia da DRC associada a uma produção inadequada de EPO verifica-se também um compromisso da produção de glóbulos vermelhos. Portanto, ambas as condições mostram um baixo índice de produção de reticulócitos, sugerindo que a produção de reticulócitos é prejudicada e não o suficiente para compensar a diminuição da contagem de células vermelhas no sangue. (52) A determinação de uma contagem elevada de reticulócitos traduz uma resposta medular adequada a quantidades suficientes de EPO, sendo incompatível com anemia relacionada à DRC. Nesta situação, a investigação deverá prosseguir na tentativa de investigar a existência de hemólise ou perda de sangue extravascular. (7)

O CHr é um reflexo razoável da quantidade de ferro disponível para incorporar nos precursores eritroides alguns dias antes, permitindo uma estimativa clinicamente mais relevante do que a obtida com base no tempo de semivida dos eritrócitos. Tem sido

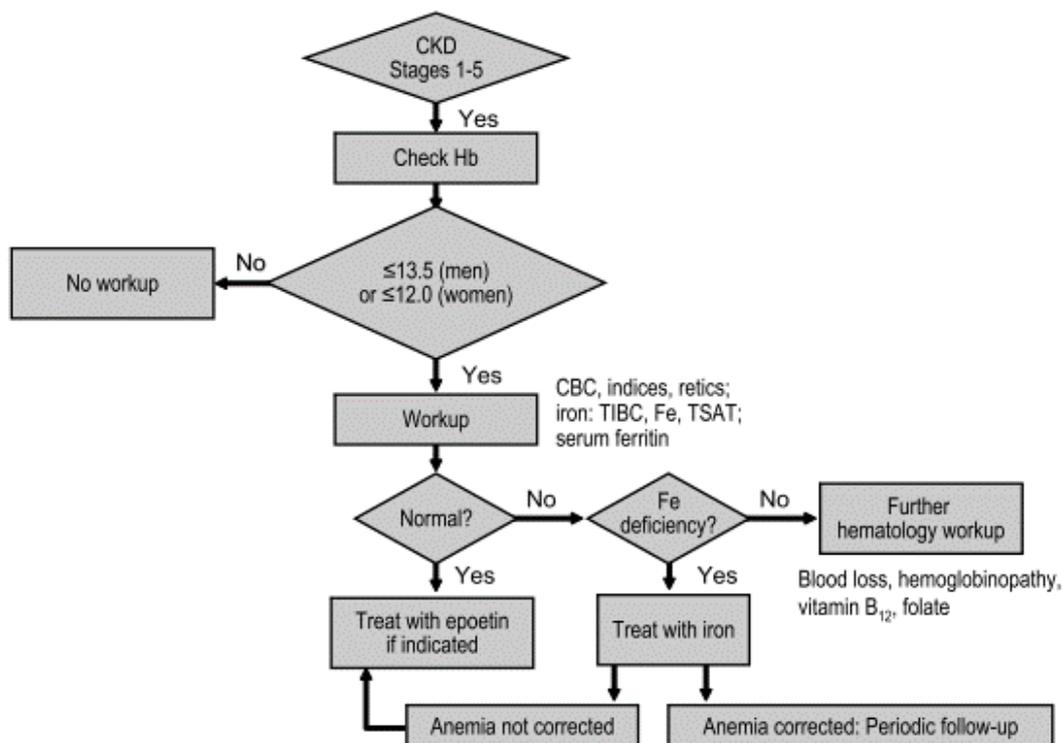


Figura 6. Fluxograma para avaliação do doente renal crónico com anemia. CBC, contagem sanguínea completa; TIBC, capacidade total de ligação do ferro; Fe, ferro; TSAT, saturação da transferrina. (7)

demonstrado que o CHr pode ser comparável com a ferritina sérica e ST na previsão da resposta ao ferro intravenoso. (7)

Tendo em conta a existência de um intervalo amplo de valores considerado normal para os níveis de EPO e o facto da anemia em idosos ser geralmente leve (ou moderada numa minoria), medições isoladas da EPO não são suscetíveis de fornecer informações de diagnóstico com impacto na orientação terapêutica (5) e, portanto, os testes de rotina para doseamento da EPO na anemia leve não são recomendados na confirmação de um défice de EPO. (5,7)

A abordagem diagnóstica ao doente renal crónico com anemia encontra-se resumida na Figura 6.

5.5.Tratamento

A necessidade de um tratamento eficaz da anemia é evidenciado pelo facto de a anemia poder ocorrer em qualquer estadio da DRC, verificando-se um agravamento tanto em grau como em prevalência com o declínio da FR. (61) O restabelecimento de níveis adequados de Hb em indivíduos com DRC tem sido associado a redução do índice de massa ventricular esquerda e HVE, diminuição do risco de eventos CVs, menor taxa de transfusões, melhoria global da qualidade de vida, diferimento da progressão da deterioração da FR e melhoria da FR em pacientes com IC grave. (51) Além disso, os pacientes que iniciam terapêutica de substituição da FR com diálise têm um grau significativo de anemia, (61) o que indicia que mais esforços poderão ser realizados na tentativa de corrigir as concentrações de Hb em estadios mais precoces da DRC.

Após investigação adequada e confirmação da etiologia, deve-se considerar a terapia para a anemia da DRC. Os pilares do tratamento são AEE e ferro. Os AEE têm demonstrado ser eficazes na correção adequada dos níveis de Hg em idosos. No entanto, se o doente tem um défice de ferro, os AEE não serão capazes de estimular eficazmente a eritropoiese,

pelo que se torna essencial a avaliação dos níveis de ferro antes e durante o tratamento com AEE. Recomenda-se a administração de ferro suplementar perante uma ST inferior a 20% ou ferritina sérica abaixo de 100 ng/ml, em contexto de DRC. (9)

5.5.1. Ferro

Em muitos idosos anémicos com DRC coexiste uma produção inadequada de EPO e défice de ferro. Vários aspetos contribuem para a existência de défice de ferro na grande maioria dos doentes em programa de hemodiálise: hemorragias relacionadas com a manipulação do acesso vascular, colheitas de sangue frequentes para realização de análises e coagulação ou retenção de sangue no circuito extracorpóreo. O défice de ferro observado em doentes ainda não submetidos a hemodiálise, incluindo os submetidos a diálise peritoneal, poderá estar relacionado com a diminuição da ingestão oral de ferro secundária à prescrição de dieta hipoproteica ou diminuição do apetite por carne vermelha. Apesar da avaliação inicial dos parâmetros laboratoriais poder indiciar a existência de níveis orgânicos adequados de ferro, o défice poderá surgir posteriormente durante a terapia AEE, por esgotamento das suas reservas com a estimulação da eritropoiese. (7,11,50)

5.5.1.1. Avaliação dos níveis de ferro

Os parâmetros para avaliação do *status* de ferro foram referidos anteriormente e explicitado o seu significado. De acordo com o National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) recomenda-se a avaliação conjunta da concentração de Hb e índices eritrocitários, ferritina, e ST, uma vez que a combinação fornece uma visão abrangente do equilíbrio e distribuição interna de ferro.

Os níveis de ferritina sérica podem ser usados para avaliar o défice de ferro em pessoas com DRC. Por ser um reagente de fase aguda, a ferritina sérica encontra-se

frequentemente elevada nesta doença, devendo o seu valor ser interpretado de forma diferente, em comparação com idosos sem DRC. Assim, nesta situação, um défice de ferro poderá ser diagnosticado com uma ferritina sérica inferior a 100 µg/l. Quando os níveis de ferritina sérica são superiores a 100 mg/l, um défice funcional de ferro (e, portanto, os doentes que mais poderão beneficiar da suplementação com ferro EV) pode ser definido com base na existência de uma percentagem de eritrócitos hipocrómicos >6% ou por uma ST <20%. (48)

5.5.1.2. Suplementação de Ferro

A Direção Geral de Saúde (DGS) recomenda que, na DRC, o défice funcional ou absoluto de ferro determinando ausência de resposta à EPO, deve ser corrigido antes do início da terapêutica com AEE. (62)

Não há um nível de ST ou de ferritina sérica único ideal para todos os doentes. No entanto, durante o tratamento com AEE, as orientações da NKF KDOQI recomendam uma ferritina sérica alvo entre os 200-500 microgramas/l, tanto em doentes em hemodiálise como nos não submetidos a hemodiálise, e ainda uma ST >20% ou uma percentagem de eritrócitos hipocrómicos <6%. (48) Não obstante os níveis alvo recomendados, a diminuição mais significativa da mortalidade e dos riscos CVs foi observada em doentes com STs entre os 30-50%. (7)

O ferro pode ser administrado por via oral ou EV. (7,62) Em doentes não dialisados, a via mais frequentemente utilizada de suplementação de ferro é oral. (9)

Demonstrou-se que a dose eficaz mínima é de 200 mg de ferro elementar por dia. (7,9)

Embora esta seja a dose recomendada, é necessária uma avaliação criteriosa para o uso em doentes idosos, que tendem a ser mais vulneráveis aos efeitos adversos gastrointestinais dose-dependentes do ferro. (9) Existem diversas fórmulas de ferro para administração oral (gluconato ferroso, sulfato ferroso, complexo hidróxido férrico

polimaltose), (62) que devem ser administrados uma hora antes ou duas horas após as refeições para melhorar a sua absorção gastrointestinal. (7) No entanto, observou-se que a absorção oral de ferro em pacientes com DRC é muitas vezes inadequada. (50)

Embora dados recentes demonstrem que a suplementação de ferro por via EV seja provavelmente mais eficaz do que por via oral em doentes anêmicos sem terapia de substituição da FR, a sua utilização preferencial ainda não é prática padrão nestes doentes.

(55) Considerando que a DRC representa uma condição inflamatória e o mecanismo da hepcidina, a absorção de ferro administrado por via oral pode ser de apenas 1-2% em doentes geriátricos, presumivelmente devido a níveis anormalmente elevados de hepcidina que inibem a absorção intestinal de ferro e a sua libertação pelos macrófagos.

(7) A suplementação EV de ferro oferece uma alternativa, embora efeitos colaterais, como reações anafiláticas, lhe possam estar associados. (55) Há quatro formulações distintas para administração EV: óxido férrico sacarosado, carboximaltose férrica, ferro dextrano e ferro III isomaltosido 1000. (62)

Em pacientes com DRC com défice de ferro ligeiro a moderado sob suplementação de ferro por via oral, recomenda-se uma avaliação a cada três meses para avaliar a eficácia terapêutica e a eventual necessidade de modificação da via de administração. Para os doentes com défice grave de ferro e todos os doentes em hemodiálise com carência de ferro, recomenda-se a reposição das reservas por via EV. (7)

5.5.1.3.Efeitos adversos

As reações secundárias mais comuns ao ferro oral incluem: náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, edemas e fezes escuras. Para minimizar os efeitos adversos, recomenda-se a sua administração com as refeições e que o aumento da dose seja efetuado de forma gradual.

(62)

Embora o ferro EV seja geralmente bem tolerado, uma minoria dos doentes podem experimentar reações agudas e graves, com risco de vida, especialmente ao ferro dextrano. (52) Especula-se sobre a potencial toxicidade de ferro EV, podendo associar-se a lesão celular e vascular resultante do *stress* oxidativo e compromisso funcional dos leucócitos, com base em estudos *in vitro*. (7) Algumas evidências sugerem um risco aumentado de infecção e aterosclerose. (52)

As reações adversas mais comuns ao ferro endovenoso são: hipotensão, urticária, artralgias, mialgias, febre, cefaleias, sabor metálico. (62)

5.5.2. Agentes Estimuladores da Eritropoiese

Se a investigação laboratorial não identificar um déficit de ferro ou se a concentração de Hb diminuída persistir após os níveis de ferro terem sido corrigidos com administração exógena adequada, poderá ser necessária a implementação de AEEs ao esquema terapêutico. (9,50) O tratamento com AEE deve ser oferecido aos DRCs com anemia que são susceptíveis de beneficiar em termos de qualidade de vida e capacidade física. A idade, por si só, não constitui um critério para iniciar terapêutica. (48)

A terapia com AEE não deve ser iniciada na presença de déficit absoluto de ferro sem que este seja corrigido. Em caso de déficit funcional, AEE e suplementos de ferro deverão ser iniciados concomitantemente. (48)

Até 1989, a transfusão sanguínea era a única alternativa para a correção da anemia grave nos pacientes com DRC. Nessa época, a EPO recombinante humana revolucionou o tratamento da anemia nesses doentes, representando a única opção terapêutica durante mais de uma década. (7) Desde então, os AEE, incluindo alguns mais recentes como a darbepoietina (2001) e o mircera (2006), têm sido utilizados com sucesso. No início de 2013, foi lançado no mercado internacional o peginesatide; entretanto, o medicamento foi

recolhido após alerta do Food and Drug Administration (FDA) pela ocorrência de reação grave de hipersensibilidade. (63) O tratamento com AEEs corrige a fisiopatologia subjacente à anemia na DRC, reduzindo a necessidade de transfusões e complicações associadas. (7)

5.5.2.1. Três gerações de AEE

Nos últimos anos, novos AEE tornaram-se clinicamente disponíveis e as evidências indiciam existir eficácia equivalente entre eles. A primeira geração dos AEE caracteriza-se pela eficiência, segurança e semivida curta, sendo os agentes administrados por via subcutânea (uma a três vezes/semana) ou EV (duas a três vezes/semana). (63) A epoetina alfa e a beta são estruturalmente semelhantes à EPO endógena produzida pelos rins saudáveis, apresentando propriedades farmacocinéticas semelhantes. (9)

Há cerca de dez anos, disponibilizou-se a darbepoietina, (63) um análogo da epoetina modificado por hiperglicosilação (9) que lhe confere maior estabilidade metabólica (63) e semivida mais longa que as epoetinas, (50,63) permitindo a sua utilização uma a duas vezes por mês (63) e, conseqüentemente, maior conforto e comodidade para o doente. (9) A terceira geração de AEE, o ativador contínuo de recetor da eritropoietina - CERA (*continuous erythropoietin receptor activator*) -, (63) uma forma peguilada da epoetina, (64) apresenta semivida ainda maior do que as dos AEE de primeira e segunda geração (52,63,64) de cerca de 130 horas, independentemente da via de administração. (7)

5.5.2.2. Objetivos da terapia com AEE

Um dos objetivos históricos do tratamento com AEEs tem sido a normalização os níveis de Hb em doentes anémicos com DRC. No entanto, atualmente questiona-se o benefício do restabelecimento de níveis normais de Hb. A publicação de dois grandes estudos clínicos em DRCs (estádios 3 e 4) que demonstraram existir uma relação risco/benefício

desfavorável na concretização da meta terapêutica inicialmente defendida, constitui o ponto de partida para a determinação do novo objetivo terapêutico.

O primeiro, Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR), testou a hipótese de que em doentes com DRC, o uso de epoetina alfa para atingir valores de Hb 13,5 g/dl comparado com um alvo de Hb 11,3g/dl diminuía o risco de complicações CVs/morte. Concluiu-se que um objetivo de Hb de 13,5 g/dl se associa a um maior risco de eventos CVs, sem benefício acrescido para a qualidade de vida dos doentes. (65)

O segundo estudo, desenvolvido por Drueke et al, Normalization of Hemoglobin Level in patients with CKD and Anemia (CREATE), também avaliou o impacto de níveis mais elevados de Hb em doentes renais crónicos anémicos, testando a hipótese de que a correção precoce versus tardia da anemia com epoetina beta poderia diminuir a mortalidade e a morbidade cardiovascular em doentes com DRC pré-diálise e anemia (Hb basal 11 – 12,5 g/dl). Os doentes foram aleatoriamente divididos em dois grupos, um dos quais foi tratado até atingir uma Hb de 13-15g/dl e um segundo tratado apenas quando a Hb baixava para valores <10,5 g/dl, com o objetivo de atingir valores de Hb entre 10,5 e 11,5 g/dl. Após três anos de seguimento, não foi observada qualquer diferença no número de eventos cardiovascular entre os dois grupos ou na mortalidade por todas as causas; no entanto, o grupo que atingiu valores de Hb mais elevados apresentou melhor prognóstico no que respeita à qualidade de vida. (66)

O incremento na mortalidade associado à terapêutica com AEE é de particular importância nos DRCs mais idosos. Este grupo de indivíduos apresenta maior risco de desenvolvimento de complicações CVs que, como comprovado nos estudos anteriormente referidos, poderá ser potenciado pela obtenção de níveis de Hb mais elevados. Assim, o objetivo terapêutico em idosos anémicos com DRC não deverá incluir a obtenção de níveis elevados de Hb, especialmente se o doente tiver história de qualquer

tipo de doença vascular ou estado pró-trombótico, tais como doença maligna ou hipertensão mal controlada. (56)

Na sequência destes trabalhos, a NKF-KDOQI recomenda a manutenção de concentrações de Hb entre os 10 e os 12 g/dl, sem ter como objetivo atingir a normalização, (48) destacando a importância da individualização das metas terapêuticas e seleção da concentração alvo de Hb tendo em consideração os benefícios (melhoria da qualidade de vida e evicção de transfusões) e potenciais danos (incluindo o risco de eventos adversos ameaçadores da sobrevivência). (52,64)

Em 2008 também as European Best Practice Guidelines definiram objetivos de valores de Hb alvo e limite superior semelhantes. (64)

5.5.2.3. Via, dose e frequência de administração

A via de administração a utilizar para os AEE deve ser determinada tendo em consideração o estadió da DRC, local de tratamento, eficácia, segurança e classe de AEE usado. (52)

A via subcutânea é preferencial para administração da EPO, pois a maioria dos estudos sugere que essa via é mais eficiente que a via EV na maioria dos pacientes, devido às suas características farmacocinéticas. (50,63) No entanto, recomenda-se a administração EV a doentes sob terapêutica dialítica. (52)

Apesar da epoetina alfa apresentar uma semivida mais curta que a darbepoetina, a semivida de ambas é prolongada quando administradas por via subcutânea. Embora a biodisponibilidade da epoetina alfa após injeção subcutânea ronde os 20% a 30%, o prolongamento da semivida (em comparação com a infusão EV), permite uma menor frequência de administrações. Para além disso, a dose de epoetina alfa necessária para atingir determinada resposta em termos de concentração de Hb quando administrada por via subcutânea é cerca de 30% da dose necessária com administração EV. Relativamente

à darbepoetina alfa, não foi demonstrada uma diferença significativa na dose a administrar para determinada concentração de Hb entre as duas vias de administração. (7)

A administração intramuscular de AEE é dolorosa, provoca alterações permanentes na coloração cutânea, estando descritos, inclusivamente, casos de sarcoma no local de injeção. A sua utilização rotineira não é, portanto, recomendada, devendo permanecer reservada para situações com contra-indicação de uso *per os*, em utentes sem acessos e com deficiências graves de ferro. (62)

A dose inicial de AEE para correção da anemia depende de vários fatores como a gravidade da anemia, peso e presença de comorbilidades. A dose inicial recomendada de epoetina alfa pela FDA é de 50-100 U/kg se administrada por via EV (9) ou 20-50 UI/kg/dose até três vezes por semana por via subcutânea. (7,63)

A darbepoietina pode ser administrada por via subcutânea ou intravenosa, na dose de 0,45 µg/kg uma vez por semana ou 0,75 µg/kg a cada 15 dias. (7,9,63) A dose inicial recomendada de CERA é de 0,60 µg/kg, administrada a cada duas semanas. (63)

Embora a FDA não aprove a administração única semanal de epoetina alfa por via subcutânea, estudos têm sido realizados no sentido de comprovar a sua eficácia. Um estudo, englobando indivíduos com critérios diagnósticos de anemia, com o objetivo de comparar as variações na concentração de Hb de doentes idosos (idade \geq 65 anos) e adultos mais jovens (com menos de 65 anos) tratados com epoetina alfa uma vez por semana por via subcutânea, constatou uma resposta significativa dos níveis de Hb em ambos os grupos submetidos à terapêutica proposta. (9)

O estudo PROMPT demonstrou que cerca de 90% dos pacientes tratados quinzenalmente e mais de 75% de doentes tratados uma vez a cada três ou quatro semanas mantiveram níveis médios de Hb \geq 11,0 g/dl (de acordo com as diretrizes da NKF KDOQI), sugerindo

que a utilização que tais esquemas terapêuticos são eficazes e seguros para a manutenção da Hb, e conseqüente possibilidade de uma maior flexibilidade e conveniência para a maioria dos pacientes com anemia associada à DRC. (7)

Um outro estudo foi realizado no sentido de demonstrar a eficácia da administração mensal de darbepoetina alfa a DRCs em estadio 3-4 e anêmicos não submetidos a qualquer tipo de terapia de substituição da FR. Cerca de 79% dos doentes com mais de 65 anos anteriormente submetidos à administração quinzenal de darbepoetina alfa mantiveram a concentração de Hb no intervalo alvo com a administração mensal do mesmo AEE. Os investigadores concluíram que os doentes em terapêutica com administração de darbepoetina alfa a cada duas semanas podem ser transferidos segura e eficazmente para um esquema de administração mensal. (9)

A dose inicial de ESA e ajustes na dose de ESA devem ser determinados pelo nível de Hb do paciente, o nível de Hb-alvo, a taxa observada de aumento no nível de Hb, e das circunstâncias clínicas. (52) Em geral, o objetivo inicial do tratamento com AEE é alcançar uma taxa de aumento mensal da Hb de 1,0-2,0 g/dl. (52,63) As evidências mostram que níveis de Hb estáveis podem ser alcançados e mantidos ajustando-se a dose dos AEE à resposta da Hb do paciente. O aumento da dose de AEE em 25% deve ser considerado se não se observar esta resposta terapêutica e a Hb permanecer abaixo de 10 g/dl. Uma taxa de aumento mensal da Hb superior a 2 g/dl é considerada indesejada e, neste caso, recomenda-se reduzir em 25% a 50% a dose de AEE inicialmente prescrita, mas não necessariamente interromper a sua administração. (63) No entanto, não deverão ser realizadas alterações na dosagem de AEE em período inferior a um mês. Recomenda-se atenção especial à monitorização das reservas de ferro, especialmente na fase de elevação de Hb. (63)

5.5.2.4.Vantagens dos AEE

O tratamento da anemia da DRC com AEE tem sido associada a melhoria da qualidade de vida e do estado funcional dos indivíduos, bem como a resolução dos sintomas relacionados com a anemia. A redução da necessidade de transfusões sanguíneas associa-se a diminuição do risco de sensibilização imunológica, infeções e sobrecarga de ferro. (7)

Relativamente a um potencial benefício em termos de decréscimo no ritmo de declínio da FR, dados recentes sugerem que qualquer benefício na progressão da doença renal com a terapia AEE depende do alvo de Hb estabelecido. Concentrações alvo de Hb mais elevadas têm sido associadas a aumento da taxa de início de terapia de substituição da FR. (66)

As etiologias subjacentes à anemia renal parecem aumentar a atividade nervosa simpática associada a complicações CVs, como aumento da pressão arterial e HVE. O tratamento com AEE permite melhoria da sintomatologia associada à IC, potenciando a regressão da HVE. (7)

5.5.2.5.Riscos dos AEE

Apesar dos inúmeros benefícios fisiológicos de terapia AEE em DRCs, alguns riscos podem ser identificados. Os efeitos adversos relatados para os diversos AEE são semelhantes. (9) Tal como referido anteriormente, a utilização de AEE em doses suficientes para alcançar níveis elevados de Hb têm mostrado aumento de complicações CVs em doentes com DRC estadio 3-4 bem como em doentes em programa de hemodiálise.

Em pacientes com DRC, o efeito adverso mais frequente durante o tratamento AEE é com um aumento dose-dependente da pressão sanguínea ou agravamento da hipertensão previamente estabelecida. (7,9)

A HTA estabelecida durante o tratamento é mais frequente em doentes submetidos a hemodiálise, associada a uma correção rápida do nível de Hb, sendo geralmente detetada nos primeiros 90 dias de tratamento (7) com darbepoetina e epoetina alfa. (9,50) A elevação da tensão arterial pode ser causada por diversos mecanismos, incluindo: expansão do volume intravascular, reversão da vasodilatação hipóxica, aumento da viscosidade sanguínea e um possível efeito vasoconstritor direto. (7) Recomenda-se, portanto, uma avaliação rigorosa da tensão arterial antes do início do tratamento que deverá ser diferido em doentes hipertensos não controlados. Caso se verifique uma elevação da tensão arterial durante terapia com AEE, deverá ser iniciada terapêutica farmacológica anti-hipertensiva. (9,50)

O tratamento com AEE foi também associado ao aumento do risco de eventos adversos em doentes com ICC ou doença cardíaca isquémica, nomeadamente aumento da mortalidade, trombose do acesso vascular, e outros eventos trombóticos, quando a epoetina alfa foi administrada com o objetivo de se atingir um hematócrito de 42%. (7)

Uma complicação rara e grave associada aos AEE é a aplasia pura de glóbulos vermelhos (PRCA). Durante o a administração de AEE exógenos, o doente pode produzir anticorpos anti-EPO, que podem ocasionar reações cruzadas com a EPO endógena residual, levando ao desenvolvimento de PRCA. Este diagnóstico deverá ser suspeitado perante uma queda súbita de cerca de 1 g/dl na Hb ou a necessidade de transfusão semanal e uma baixa contagem de reticulócitos, apesar de uma alta dose de um AEE durante vários meses. A contagem de leucócitos e plaquetas permanece inalterada, permitindo diferenciar esta condição da anemia aplástica. O diagnóstico da PRCA baseia-se na deteção de anticorpos anti-EPO no sangue ou de celularidade normal e menos de 4% de eritroblastos no exame da medula óssea. O tratamento consiste na interrupção do AEE e administração de terapia

imunossupressora, com resolução do quadro após vários meses de tratamento, não sendo frequentes recidivas após término dos imunossupressores. (7)

5.6.Seguimento

A vigilância regular do metabolismo do ferro é essencial durante o início do tratamento com AEE e a suplementação de ferro deverá ser orientada de acordo interpretação conjunta do resultado dos parâmetros laboratoriais relacionados com os níveis de ferro orgânicos, concentração de Hb e dose AEE. (52)

Recomenda-se a avaliação mensal da ferritina sérica e ST durante o período de elevação da concentração de Hb; após estabilização, a avaliação deverá passar a ser realizada trimestralmente, (50) bem como nos doentes em programa de diálise não submetidos a terapêutica com AEE. (52) Como referido anteriormente pretende-se a manutenção de ferritina entre 200-500 microgramas/l com ST >20% ou percentagem de eritrócitos hipocrômicos <6%. Os níveis-alvo para a ferritina sérica e ST são mais elevados em doentes tratados com AEE do que na população em geral (50) (a cada 2-6 meses) (9) devido ao possível desenvolvimento de um défice funcional de ferro, em que a necessidade medular de ferro para manutenção da síntese de eritrócitos estimulada por AEE excede a velocidade de libertação do mesmo das suas reservas reticuloendoteliais. (7,9,50)

Em doentes sob terapêutica com AEE recomenda-se a monitorização da concentração de Hb a cada 2-4 semanas durante a fase de indução e a cada 1-3 meses na fase de manutenção. (48) Perante reservas adequadas de ferro, espera-se o incremento de cerca de 0,3 g/dl por semana à concentração inicial de Hb (cerca de 1% para o hematócrito). No entanto, pode verificar-se um período de latência de cerca de 2-6 semanas entre o início da terapêutica com AEE e evidência do efeito pretendido na concentração de Hb.

Por conseguinte, a dose de AEE geralmente não deve ser alterada com uma frequência inferior a quatro semanas. (9) Se o aumento da Hb é inferior a 1 g/dl durante um período de 4 semanas, a dose AEE deverá ser aumentada em 25%. (50)

A taxa de aumento da Hb em pacientes tratados com AEE foi considerada um fator de risco independente para resultados adversos, independentemente da dose de AEE e da concentração alvo de Hb. (7) É importante que a elevação da concentração de Hb não seja excessiva e que não ocorra excessivamente rápido. Uma expansão desmedida do volume de glóbulos vermelhos pode levar à trombose, convulsões ou eventos cerebrovasculares. (9) Como resultado, a FDA adverte contra um aumento da Hb >2 g/dl num período de quatro semanas e recomenda uma redução da dose AEE de 25% em tais pacientes. (7,50) A FDA também recomenda a redução da dose de AEE de 25% em doentes em que se verifique uma tendência ultrapassar o valor máximo do intervalo de concentração de Hb recomendado. (7)

5.6.1. Resistência aos AEE

Verifica-se a obtenção de uma resposta adequada, em termos de concentração de Hb, dentro de 4-6 semanas em 70% dos doentes que iniciarem tratamento com AEE. (9)

Resistência a AEE é definida como uma incapacidade de atingir um nível alvo de Hb (10-12 g/dl) (7), na ausência de outras causas de anemia, apesar do tratamento com ≥ 300 UI/kg/semana de epoetina subcutânea ou ≥ 450 UI/kg/semana de epoetina intravenosa ou 1,5 μ g/kg/semana de darbepoetina, ou quando há uma necessidade contínua da administração de altas doses de AEE para manter a Hb dentro das concentrações alvo. (48)

As causas da ausência de resposta ao tratamento com AEE incluem o défice de ferro, infeção/inflamação, perda crónica de sangue, hiperparatiroidismo grave, toxicidade do

alumínio, déficit de vitamina B12 ou de ácido fólico, hemoglobinopatias, hemólise, mieloma múltiplo, desnutrição e PRCA. (7,9)

O déficit de ferro é a causa mais comum de resistência a AEE, (7) estando presente em 25% a 37,5% dos doentes. (9) A fonte de inflamação ou infecção pode ser difícil de elucidar, mas muitas vezes é associada a altos níveis de proteínas de fase aguda, como a ferritina, taxa de sedimentação de eritrócitos e proteína C-reativa. A colocação de cateteres de diálise para acesso vascular tem sido associada à redução dos níveis de Hb e aumento das doses necessárias de AEE, possivelmente como consequência de um estado inflamatório induzido pela presença do cateter e seu biofilme sem evidência de uma infecção ativa, demonstrada por hemocultura positiva. (7)

É importante procurar e tratar qualquer infecção ou inflamação que possa causar eritropoiese ineficaz, hiperparatiroidismo secundário, toxicidade de alumínio, e outras doenças que podem prejudicar a função da medula óssea. Deve assegurar-se de que o paciente não tem déficit de vitamina B12 ou ácido fólico, discrasia sanguínea, ou hemólise. (9)

CONCLUSÃO

O envelhecimento populacional que se tem vindo a constatar nos últimos anos e a tendência para o agravamento do mesmo que se perspectiva num futuro próximo deve alertar clínicos e cuidadores para determinadas condições para as quais a população idosa é particularmente suscetível. As alterações que ocorrem frequentemente no decorrer do processo de envelhecimento aumentam o risco de anemia, o que explica a associação da anemia a idades mais avançadas. Estas incluem a redução da capacidade de absorver os nutrientes essenciais, diminuição da reserva hematopoiética, uma sensibilidade reduzida à EPO e o declínio da função renal.

A anemia é reconhecida como um importante fator de risco independente para desfechos clínicos adversos culminando numa maior frequência de hospitalizações, diminuição da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade. Por conseguinte, a compreensão dos mecanismos subjacentes à anemia em idosos e a correção da sua etiologia, sempre que possível, poderia ter consequências sociais importantes.

Com o envelhecimento parece desenvolver-se alguma diminuição da sensibilidade dos precursores medulares eritróides à EPO, sendo compensada em idosos saudáveis por um aumento da produção renal de EPO suficiente para a adequada manutenção da eritropoiese. Assim, o processo intrínseco de envelhecimento não deverá ser aceite como causa primária de anemia mesmo em indivíduos muito idosos, visto que a grande maioria é detentora de uma causa patológica identificável que deverá ser determinada em todos os casos de modo a facilitar a escolha e aplicação de uma terapêutica eficaz. No entanto, a determinação da etiologia subjacente à anemia em doentes geriátricos é complicada pela existência de comorbilidades e polimedicação, que são particularmente comuns entre os idosos.

A anemia é uma complicação comum e importante entre os idosos com DRC podendo desenvolver-se inclusivamente em estadios precoces da doença. A anemia não tratada contribui significativamente para o aumento do risco de eventos CVs e para a progressão da DRC, com repercussões importantes na qualidade de vida. Apesar da sua importância clínica, a anemia nos idosos continua a constituir uma condição sub-valorizada, sendo escassas as diretrizes baseadas na evidência para o diagnóstico e tratamento seguro e eficaz da anemia em adultos com idade mais avançada, o que dificulta a escolha da estratégia adequada a adotar por parte do médico. Este aspeto é preocupante visto que mais de metade dos doentes em terapia dialítica apresentam concentrações de Hb inferiores a 11 g/dl, podendo representar uma consequência não só da escassez de reconhecimento da anemia como também da limitada valorização da DRC por si só em idosos, constatando-se que os métodos rotineiramente utilizados para aferição da FR tendem a subestimar a TFG carecendo de validação para a sua aplicação em idosos.

Tal como a anemia isoladamente, também a DRC constitui um fator de risco para eventos CVs sendo fundamental a implementação de terapêutica adequada para a anemia em tempo oportuno e não apenas quando a doença atinge um estadio terminal.

Quando um idoso desenvolve DRC, a anemia poderá ser resultado da presença de qualquer um ou a combinação de vários fatores, que incluem: produção inadequada de EPO, supressão da função medular pela uremia, diminuição da semi-vida dos eritrócitos, perda de sangue, défices vitamínicos ou de ferro, inflamação, infeção, osteíte fibrosa cística secundária a hiperparatireoidismo e toxicidade de alumínio.

O tratamento com AEEs corrige a fisiopatologia subjacente à anemia na DRC, reduzindo a necessidade de transfusões e complicações associadas. No início da terapêutica com AEE a dose deverá ser ajustada ao peso, a Hb avaliada num período de duas a quatro semanas e o aumento da dose de AEE, se necessário, não deve ultrapassar os 25%, de

modo a permitir que o ajuste da dose se reflita gradualmente na concentração da Hb, cujo objetivo é alcançar uma taxa de aumento mensal de 1,0-2,0 g/dl. Níveis elevados de Hb associam-se a aumento do risco de eventos CVs sem benefício acrescido na qualidade de vida pelo que se recomenda a manutenção de concentrações de Hb entre os 10 e os 12 g/dl. Em muitos idosos poderá ser necessária a suplementação de ferro por défice prévio concomitante, por esgotamento das reservas orgânicas consequente à estimulação da eritropoiese com AEE ou por existência de um défice funcional com compromisso da libertação de ferro do sistema reticuloendotelial, aspeto frequente em condições inflamatórias. A suplementação com ferro poderá ser efetuada por via oral em doentes não submetidos a hemodiálise e em doentes em diálise peritoneal. Doentes em hemodiálise e todos os outros em que se verifique ausência de resposta com a administração por via oral necessitam de terapia com ferro EV.

Não restam dúvidas de que os tratamentos atuais têm melhorado significativamente a qualidade de vida dos doentes, diminuindo a necessidade de transfusões e suas complicações na população vulnerável. No entanto, mais estudos deverão ser realizados no sentido de estabelecer orientações específicas para indivíduos em idades mais avançadas, frequentemente excluídos dos ensaios clínicos.

Porque se espera que o número de idosos atinja níveis sem precedentes num futuro próximo, a DRC e a anemia, como consequência, representam um problema de saúde global emergente com comprovado impacto negativo sobre a qualidade de vida de uma parcela significativa da população idosa, pelo que mais esforços deverão ser mobilizados no sentido de desenvolver orientações adequadas e específicas para a abordagem e tratamento destas condições em idosos.

REFERÊNCIAS

1. Kurek S, Rachwał T. Development of entrepreneurship in ageing populations of The European Union. *Procedia - Soc Behav Sci. Elsevier B.V.*; 2011 Jan;19:397–405.
2. Chaves PHM, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1257–64.
3. Chaves PHM, Xue QL, Guralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1811–6.
4. Penninx BWJH, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:719–24.
5. Adamson JW. Renal Disease and Anemia in the Elderly. *Semin Hematol.* 2008 Oct;45(4):235–41.
6. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Res Rev. Elsevier B.V.*; 2014;14:65–80.
7. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Rev. Elsevier Ltd*; 2010 Jan;24(1):39–47.
8. Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner M a, Windham BG, Guralnik JM, et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2222–7.
9. Agarwal AK. Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Anemia Associated With CKD in Elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2006 Nov;7(9 Suppl):S7–12; quiz S17–21.
10. Cumming RG, Mitchell P, Craig JC, Knight JF. Renal impairment and anaemia in a population-based study of older people. *Intern Med J.* 2004;34(1-2):20–3.
11. Babitt J., Lin H. Molecular Mechanisms of Hepcidin Regulation: Implications for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012;29(4):997–1003.
12. Oliveira CR De, Rosa MS, Anabela Mota Pinto MASB, Morais A, Veríssimo MT. Estudo do Perfil do Envelhecimento da População Portuguesa. 2010.
13. Lunenfeld B, Stratton P. The clinical consequences of an ageing world and preventive strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Elsevier Ltd*; 2013 Oct;27(5):643–59.

14. Rechel B, Grundy E, Robine JM, Cylus J, MacKenbach JP, Knai C, et al. Ageing in the European Union. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013 Apr 13;381(9874):1312–22.
15. Crespo Cuaresma J, Lábaj M, Pružinský P. Prospective ageing and economic growth in Europe. *J Econ Ageing*. 2014 Apr;3:50–7.
16. Długosz Z. Population ageing in Europe. *Procedia - Soc Behav Sci*. Elsevier B.V.; 2011 Jan;19:47–55.
17. Quintal C, Lourenço Ó, Ferreira P. Utilização de cuidados de saúde pela população idosa portuguesa: Uma análise por género e classes latentes. *Rev Port Saude Publica*. 2012 Jan;30(1):35–46.
18. Instituto Nacional De Estatística. População residente em Portugal com tendência para diminuição e envelhecimento. 2014.
19. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2009;374(9696):1196–208.
20. Gonzalez L, Seidl E. Aging from the perspective of elderly men. 2011;21(50):345–52.
21. World Health Organization. Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. *World Heal Organ Tech Rep Ser*. 1968;405:5–37.
22. Steensma DP, Tefferi A. Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc*. 2007 Aug;82(8):958–66.
23. Balducci L. Anemia, fatigue and aging. *Transfus Clin Biol*. Elsevier Masson SAS; 2010 Dec;17(5-6):375–81.
24. Price E a., Schrier SL. Anemia in the Elderly: Introduction. *Semin Hematol*. 2008 Oct;45(4):207–9.
25. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116:3–10.
26. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263–8.
27. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol*. 2014 Jan;89(1):88–96.
28. Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G, et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: The “Health and Anemia” population-based study. *Haematologica*. 2010 Nov;95(11):1849–56.
29. Robinson BE. Epidemiology of Chronic Kidney Disease and Anemia. *J Am Med Dir Assoc*. 2006 Nov;7(9 Suppl):S3–6; quiz S17–21.

30. Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;(206):528–32.
31. Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: A cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1187–96.
32. Geisel T, Martin J, Schulze B, Schaefer R, Bach M, Virgin G, et al. An etiologic profile of anemia in 405 geriatric patients. *Anemia*. 2014;2014:932486.
33. Price E a., Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: Etiology and evaluation. *Blood Cells, Mol Dis*. Elsevier Inc.; 2011 Feb 15;46(2):159–65.
34. Chaves PHD, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM., Semba R. FL. Association Between Mild Anemia and Executive Function Impairment in Community-Dwelling Older Women: The Women’s Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc*. 2009;54(9):1429–35.
35. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. 2006;107(10):3841–6.
36. Merchant A, Roy C. Not so benign haematology: Anaemia of the elderly. *Br J Haematol*. 2012;156(2):173–85.
37. Eisenstaedt R, Penninx BWJH, Woodman RC. Anemia in the elderly: Current understanding and emerging concepts. *Blood Rev*. 2006;20:213–26.
38. Silva FG. The Aging Kidney: A Review – Part I. *Int Urol Nephrol*. 2005;37:185–205.
39. Silva FG. The aging kidney: A review - Part II. *Int Urol Nephrol*. 2005;37:419–32.
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. SWITZERLAND; 1976;16(1):31–41.
41. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron - Physiol*. 2011 Jan;119(suppl 1):p1–5.
42. Musso CG, Macías Nuñez JF, Oreopoulos DG. Physiological similarities and differences between renal aging and chronic renal disease. *J Nephrol*. Italy; 2007;20(5):586–7.
43. Musso CG, Macías Nuñez JF. Renal physiology in the oldest old: The Sphinx remakes her question. *Int Urol Nephrol*. Hungary; 2005;37(3):653–4.

44. Formiga F, Ferrer A, Cruzado JM, Padros G, Fanlo M, Roson B, et al. Geriatric assessment and chronic kidney disease in the oldest old: The Octabaix study. *Eur J Intern Med. European Federation of Internal Medicine.*; 2012 Sep;23(6):534–8.
45. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J kidney Dis. United States*; 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
46. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J kidney Dis. United States*; 2003 Jan;41(1):1–12.
47. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int. United States*; 2004 Feb;65(2):649–53.
48. National Institute for Health and Clinical Science. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: Rapid Update 2011. 9. 2011 p. 552.
49. Giannelli S V., Graf CE, Herrmann FR, Michel J-P, Patel K V., Pizzarelli F, et al. Natural History of Older Adults with Impaired Kidney Function: The InCHIANTI Study. *Rejuvenation Res.* 2011;14(5):513–23.
50. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J kidney Dis.* 2006;47(5):S11–145.
51. Dmitrieva O, de Lusignan S, Macdougall IC, Gallagher H, Tomson C, Harris K, et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrol. BMC Nephrology*; 2013 Jan;14(1):24.
52. Somvanshi S, Khan NZ, Ahmad M. Anemia in chronic kidney disease patients. *Clin Queries Nephrol. Elsevier Ltd and IIR*; 2012 Jul;1(3):198–204.
53. Binder EF, White HK, Resnick B, McClellan WM, Lei L, Ouslander JG. A prospective study of outcomes of nursing home residents with chronic kidney disease with and without anemia. *J Am Geriatr Soc.* 2012 May;60(5):877–83.
54. Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, Goldsmith D, Kanbay M. Renal anemia of inflammation: The name is self-explanatory. *Blood Purif.* 2011 Jan;32(3):220–5.
55. Röhrig G, Nobbe C, Weiß V, Schulz RJ. Hepcidin in anaemic geriatric patients with non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD). *Eur Geriatr Med.* 2013 Sep;4(4):221–5.
56. Vijil J. Chapter 15: Anemia in the Elderly With CKD. *Geriatric Nephrology Curriculum.* 2009. p. 1–6.

57. Kelley LL, Koury MJ, Bondurant MC, Koury ST, Sawyer ST, Wickrema a. Survival or death of individual proerythroblasts results from differing erythropoietin sensitivities: a mechanism for controlled rates of erythrocyte production. *Blood*. UNITED STATES; 1993 Oct;82(8):2340–52.
58. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol*. United States; 2007 Feb;18(2):394–400.
59. Andrews NC. Forging a field: The golden age of iron biology. *Blood*. United States; 2008 Jul;112(2):219–30.
60. Dalton C, Schmidt R. Diagnosis and Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in the Primary Care Setting: A Primer for Nurse Practitioners. *J Nurse Pract*. 2008;4(March):194–200.
61. Astor BC. Association of Kidney Function With Anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002 Jun 24;162(12):1401–8.
62. Direção-Geral de Saúde. Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto. 2015 p. 1–37.
63. Abreu PF, Romão Junior JE, Bastos MG. Use of erythropoiesis stimulating agents. *J Bras Nefrol*. 2014;36(011):19–23.
64. Barros F, Neto R, Vaz R, Pestana M. ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÓNICA, Da Evidência à Prática Clínica. *Acta Med Port*. 2011;24:869–74.
65. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. United States; 2006 Nov;355(20):2085–98.
66. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. United States; 2006 Nov;355(20):2071–84.