

Deficiência funcional de ferro em pacientes em hemodiálise: prevalência, avaliação nutricional e de biomarcadores de estresse oxidativo e de inflamação

Functional iron deficiency in patients on hemodialysis: prevalence, nutritional assessment, and biomarkers of oxidative stress and inflammation

Autores

Juliana Carvalho Romagnolli Plastina¹ 

Vitor Y. Obara¹

Décio Sabbatini Barbosa²

Helena Kaminami Morimoto²

Edna Maria Vissoci Reiche²

Andrea Graciano³

Vinicius Daher Alvares Delfino⁴

¹ Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Londrina, PR, Brasil.

² Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Londrina, PR, Brasil.

³ Hospital Evangélico de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

⁴ Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Clínica Médica, Londrina, PR, Brasil.

Data de submissão: 04/06/2018.

Data de aprovação: 13/05/2019.

Correspondência para:

Juliana Carvalho Romagnolli Plastina.
E-mail: jupiomagnolli@bol.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0092

RESUMO

Introdução: A anemia na DRC pode ser dividida em anemia sem deficiência funcional de ferro e com deficiência funcional de ferro (ADFF). Diante do aumento dos casos de hemossiderose em pacientes em hemodiálise, atribuídos à reposição excessiva de ferro endovenoso, maiores conhecimentos sobre os fatores envolvidos na gênese da ADFF são importantes. **Objetivos:** documentar a prevalência de ADFF em renais crônicos em hemodiálise. Caracterizar clínica e laboratorialmente os portadores de ADFF em HD e avaliar o estado nutricional, estresse oxidativo e inflamatório. Estudo transversal, amostra de conveniência, envolvendo 183 renais crônicos em hemodiálise no sul do Brasil. **Após aplicação dos critérios de exclusão, os pacientes foram separados em dois grupos: portadores de anemia com e sem deficiência funcional de ferro. Foram submetidos a questionário socioepidemiológico, à análise antropométrica e análise laboratorial dos marcadores de anemia, estresse oxidativo, inflamatórios e nutricionais. Análise estatística:** programa GraphPad InStat versão 3.1. Foram aplicados os testes: Kolmogorov-Smirnov, qui-quadrado, t de Student e Mann-Whitney. Nível de significância adotado de 5%. **Resultados:** não houve diferença significativa nos marcadores inflamatórios entre os dois grupos. Houve diferença significativa nos marcadores de anemia e nutrição, significativamente menores nos pacientes com ADFF. Pacientes com ADFF receberam doses mais elevadas de ferro parenteral ($p < 0,05$). **Discussão:** ADFF esteve associada a menores valores de marcadores nutricionais, mas não esteve associada a marcadores inflamatórios ou de estresse oxidativo aumentados, como relatado na literatura. Estudos adicionais sobre o tema são necessários.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; Anemia Ferropriva; Estresse oxidativo; Inflamação; Avaliação Nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Anemic patients with chronic kidney disease (CKD) can be divided into anemic patients without or with functional iron deficiency (FID). The increase in the number of cases of hemosiderosis in patients on hemodialysis (HD) attributed to excessive intravenous iron replacement has called for the investigation of the factors involved in the genesis of FID. **Objectives:** This study aimed to describe the prevalence of FID in patients with CKD on HD, characterize the included individuals in terms of clinical and workup parameters, and assess their nutritional, oxidative stress, and inflammation statuses. This cross-sectional study assembled a convenience sample of 183 patients with CKD on HD treated in Southern Brazil. Patients meeting the inclusion and exclusion criteria were divided into two groups, one with anemic subjects with FID and one with anemic patients without FID. Participants answered a questionnaire probing into socio-epidemiological factors, underwent anthropometric measurements, and were tested for markers of anemia, oxidative stress, inflammation, and nutrition. **Statistical analysis:** The data sets were treated on software package GraphPad InStat version 3.1. Variables were tested with the Kolmogorov-Smirnov, chi-square, Student's t, and Mann-Whitney tests. Statistical significance was attributed to differences with a $p < 0.05$. **Results:** Markers of inflammation were not statistically different between the two groups. Markers of anemia and nutrition were significantly lower in patients with FID. Patients with FID were prescribed higher doses of parenteral iron ($p < 0,05$). **Discussion:** FID was associated with lower nutritional marker levels, but not to increased levels of markers of inflammation or oxidative stress, as reported in the literature. Additional studies on the subject are needed.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Anemia, Iron-Deficiency; Oxidative stress; Inflammation; Nutrition Assessment.



INTRODUÇÃO

A anemia surge precocemente no decorrer da doença renal crônica (DRC) e sua prevalência aumenta à medida que se acentua a redução da função renal. O manejo da anemia com ferroterapia oral, parenteral e agentes estimuladores de eritropoiese (ESA) constitui importante ferramenta no cuidado de pacientes renais crônicos, visto que a anemia é um dos principais fatores na etiologia da mortalidade cardiovascular nesses pacientes.¹

A etiologia da anemia na DRC é multifatorial. Os principais fatores contributivos são: deficiência absoluta ou funcional de ferro, deficiência relativa de eritropoetina, deficiência de micronutrientes como ácido fólico e vitaminas do complexo B, estado inflamatório crônico, infecções, perda de sangue retido na circulação extracorpórea, coleta de sangue para exames laboratoriais e hemólise.² A inflamação crônica está associada à diminuição da sobrevida dos pacientes em estágio avançado. Cerca de 30-50% dos portadores de DRC apresentam níveis séricos elevados de proteína C reativa (PCR) e de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas o fator de necrose tumoral alfa, as interleucinas IL-1 e IL-6.^{1,2,3} A IL-6 promove aumento dos níveis séricos da hepcidina, um peptídeo hepático que inibe a absorção duodenal de ferro e a mobilização de ferro dos seus estoques (células do sistema reticuloendotelial).² Níveis elevados de hepcidina resultam em sequestro de ferro e hipoferremia. A inflamação também tem sido implicada na redução da biodisponibilidade de ferro para eritropoiese assim como na redução dos níveis de albumina, um marcador sensível de desnutrição.^{3,4}

O uso relativamente liberal de ferro endovenoso, recomendado em diretrizes para o tratamento da anemia do paciente renal crônico, visa favorecer a ação da eritropoetina (EPO), mas deixa em segundo plano a possibilidade de altos níveis de ferritina acarretarem hemossiderose. Admite-se o uso de ferro endovenoso em pacientes com níveis de ferritina entre 500 ng/dL e 1200 ng/dL. Para indivíduos saudáveis, tais níveis já poderiam apontar para o diagnóstico de hemossiderose.⁵

Neste estudo procuramos documentar a prevalência de ADFE em pacientes renais crônicos em hemodiálise e caracterizar clínica e laboratorialmente os portadores de ADFE em hemodiálise, assim como avaliar o estado nutricional, estresse oxidativo e inflamatório desses pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

DELINEAMENTO E POPULAÇÃO

Foi realizado um estudo transversal em duas unidades de hemodiálise na região sul do Brasil. Todos os pacientes em hemodiálise, com idade maior que 18 anos, em hemodiálise por fístula arteriovenosa (nativa ou prótese) havia pelo menos três meses, foram recrutados em junho de 2014. Foram excluídos pacientes em hemodiálise com cateter venoso temporário, portadores de neoplasias, infecção ativa ou que tenha motivado internação nos últimos quinze dias prévios à coleta de sangue, além de portadores de hepatite B e C e vírus da imunodeficiência humana. No início do estudo, foram selecionados 200 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão. Desse total, foram excluídos das análises 24 pacientes, dos quais 6 por motivo de óbito, 4 por infecção ativa, 5 por coleta inadequada, 2 por necessidade de inserção de cateter venoso para hemodiálise e 7 por apresentarem anemia com deficiência absoluta de ferro (Figura 1).

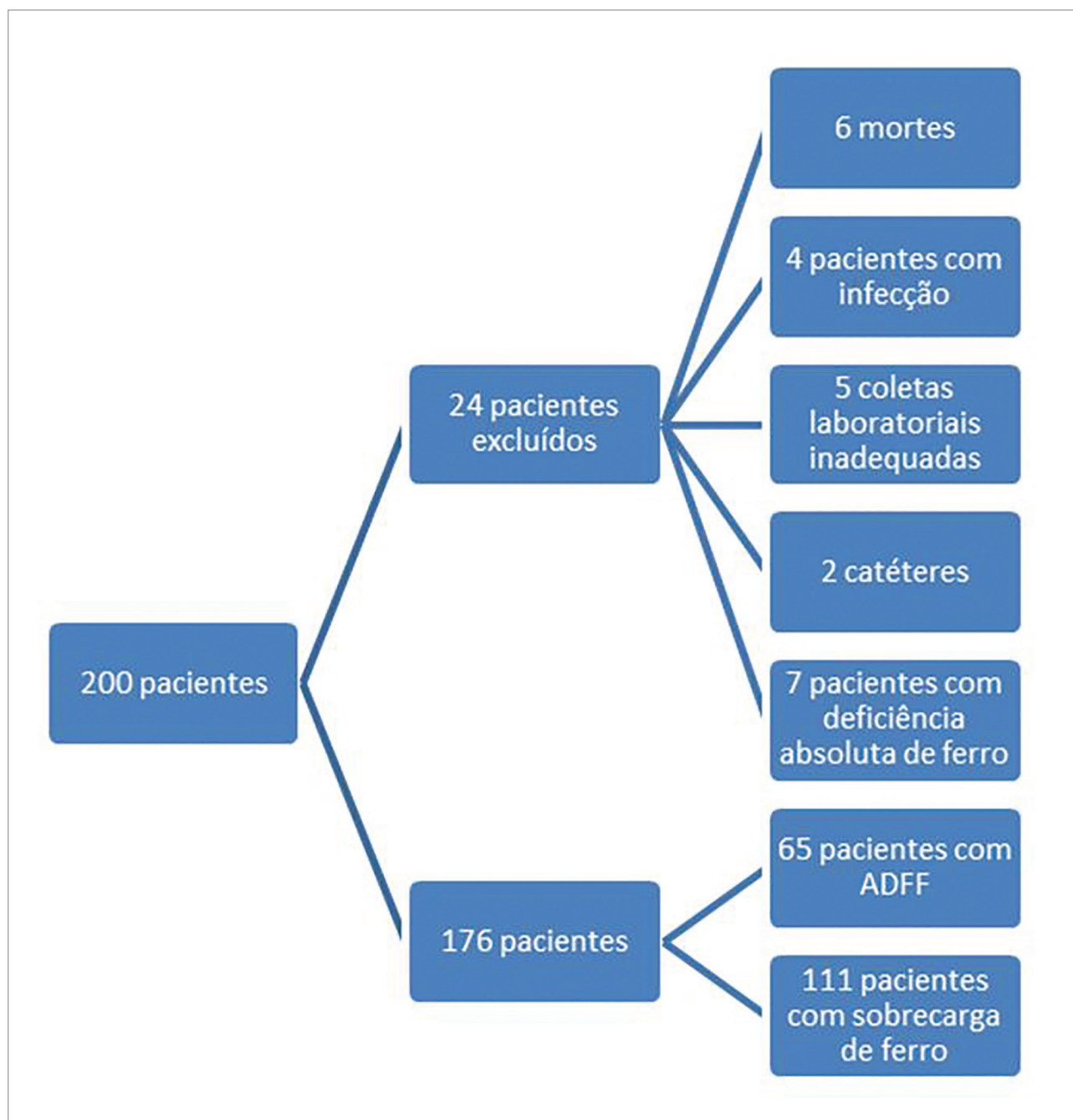
Os pacientes foram classificados em dois grupos, 65 pacientes com anemia com deficiência funcional de ferro, caracterizada por ferritina > 200 ng/dL e % de saturação de transferrina < 20% e 111 pacientes sem ADFE, com sobrecarga de ferro, ferritina > 500ng/dL, de acordo com as diretrizes do KDOQI.

As diálises foram realizadas em sessões de 210 a 240 minutos, com fluxo de sangue de 300 a 450 mL/min e dialisato a 500 mL/min, três vezes por semana. Os filtros de hemodiálise utilizados foram de polisulfona, de médio fluxo, com área de superfície de acordo com a superfície corpórea do paciente. A água utilizada nas sessões de hemodiálise preenchia os requisitos nacionais de qualidade de água adequada. A diálise tinha como alvo de Kt/V não equilibrado de 1,2. O controle da anemia seguiu as diretrizes do KDOQI, e para a ferroterapia foi utilizado hidróxido de ferro 100 mg/ampola. Os participantes foram orientados sobre o estudo, e todos que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina.

COLETA DE DADOS

Através de revisão de prontuários e entrevistas, foram coletados dados demográficos, antropométricos, tempo em diálise, comorbidades e medicações em uso. As

Figura 1. Fluxograma horizontal.



doses médias de eritropoetina e ferro foram baseadas nos últimos 30 dias antes da coleta das amostras de sangue, em U/kg/mês e mg, respectivamente. As coletas de sangue foram realizadas antes da heparinização dos pacientes. Foram ainda questionados sobre tabagismo e etilismo atual (sim ou não). O critério raça/cor foi utilizado seguindo autodefinição.

MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Para verificação do peso, os pacientes ficaram com roupas leves em uma balança Filizzola, com precisão para

0,1 kg. Para o estudo foi registrado o peso seco atual do paciente (sendo o peso seco o peso com o qual o paciente sai, sentindo-se bem e sem edema, ao final das sessões de hemodiálise). A altura foi medida com o uso de uma trena, utilizando-se aproximação para o centímetro mais próximo, com os pacientes em pé, encostados na parede, com os pés unidos. Quando esse processo de medição não foi possível, a altura utilizada foi a referida pelo paciente ou familiares. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado utilizando-se o peso em Kg dividido pela altura em metro, elevada ao quadrado.

A cintura abdominal foi medida com o paciente ereto, por meio de fita métrica plástica flexível, com intervalos de um centímetro, e subdivisões, com aproximação para o centímetro mais próximo, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior. A circunferência do braço dominante (exceto quando houvesse presença de fístula arteriovenosa nesse segmento corporal, quando foi verificada no braço contralateral) foi medida com a mesma fita métrica, no ponto médio do braço, sem aproximações.

ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Para as análises bioquímicas, realizadas no laboratório de rotina do Hospital Universitário de Londrina, que participa dos programas de controle de qualidade como PELM e PNCQ, amostras de sangue dos pacientes (aproximadamente 20 mL) foram obtidas no momento da punção para início da primeira sessão de hemodiálise da semana, em tubos com vácuo (Vacutainer®, Franklin Lakes, NJ, USA) sem anticoagulante, após orientação de 8 horas de jejum. O uso de ferro endovenoso foi suspenso sete dias antes da coleta das amostras. Todas as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 15 minutos. O soro obtido permaneceu armazenado a -70°C até a realização das análises dos biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Níveis séricos de creatinina, ureia pré e pós-sessão (para cálculo da eficiência da diálise, ou Kt/V), ferro sérico, ferritina, saturação de transferrina, hematócrito, hemoglobina, paratormônio (PTH), cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e albumina foram dosados segundo técnicas padrão no laboratório de rotina. Os coeficientes de variabilidade intra e interensaio, para todos os analitos, foram inferiores a 5%.

MENSURAÇÃO DE PARÂMETROS DE INFLAMAÇÃO

A mensuração de parâmetros de inflamação foi feita através da dosagem de Interleucina-6 (IL-6) e PCR.

Os níveis séricos de PCR de alta sensibilidade (PCR-as) foram determinados usando um ensaio turbidimétrico (ARCHITECT c8000, Architect, Abbott Laboratory, Abbott Park, IL, EUA). Os coeficientes de variabilidade intra e interensaio foram inferiores a 5%.

A concentração da IL-6 foi quantificada utilizando o kit comercial da eBioscience. Os resultados foram expressos em picogramas/mL de soro. Os coeficientes de variabilidade intra e interensaio foram inferiores a 5%.

MENSURAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

Para mensuração do estresse oxidativo, utilizamos o seguinte painel: dosagem de metabólitos do óxido nítrico - NOx; quantificação dos produtos de oxidação proteica avançada - AOPP; paraoxonase, grupoamento sulfidril, dosagem de glutathiona total, reduzida e oxidada.

Os níveis de NOx foram avaliados indiretamente por meio da determinação da concentração de nitritos plasmáticos, utilizando uma adaptação da técnica descrita por Navarro-Gonzalez et al.⁶

Para a quantificação de AOPP no plasma foi utilizado o método descrito por Witko-Sarsat et al.⁷ Esse teste foi utilizado para medir a oxidação proteica. A leitura da reação da AOPP foi feita em um espectrofotômetro, marca Thermo Spectronic®, modelo Helios- α (Waltham, MA, EUA), no comprimento de onda de 340 nm. A concentração de AOPP foi expressa em $\mu\text{mol/L}$ de equivalente de cloramina T.

A atividade total da PON-1 foi determinada pela formação de hidrólise do fenilacetato (fenol), baseado na metodologia descrita por Richter, Jarvink Furlong.⁸ A taxa de hidrólise de fenilacetato foi determinada em uma leitora de microplacas, marca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA), no comprimento de onda de 270 nm, medidos durante 4 minutos (16 leituras com intervalo de 15 segundos entre elas) com a temperatura mantida a 25°. A atividade foi expressa em U/mL com base no coeficiente de extinção molar do fenilacetato que equivale a 1,31mMol/Lcm-1.

O grupoamento tiol de proteínas foi avaliado no plasma por espectrofotometria descrito previamente por Miao-Lin Hu.⁹ O método de análise é baseado na reação do ácido 5,5-ditiobis 2-nitrobenzoico (DTNB) com o grupo sulfidril de proteínas. A leitura da reação foi feita em um espectrofotômetro marca Thermo Spectronic®, modelo Helios- α (Waltham, MA, EUA), com o comprimento de onda de 412 nm. Os resultados foram expressos em $\mu\text{M/mg}$ de proteína.

A glutathiona eritrocitária foi quantificada pela técnica descrita por Tietze et al., e modificada por Anderson.^{10,11} Os coeficientes de variabilidade intra e interensaio para todos os testes de estresse oxidativo foram inferiores a 10%.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados de forma descritiva e analítica no programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Reino Unido) versão 20.0, sendo

adotado um intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para os testes aplicados.

As variáveis quantitativas foram expressas como médias \pm desvios padrões ou medianas e intervalos interquartílicos, de acordo com a normalidade ou não dos dados. Foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar se as variáveis seguiam distribuição normal.

Para comparar as proporções de: raça/cor, gênero dos pacientes, tabagistas, etilistas, hipertensos, diabéticos, paratireoidectomizados, uso de quelante de fósforo não cálcico, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA) e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), estatinas, carbonato ou acetato de cálcio, calcitriol, ferro endovenoso e de EPO, foi aplicado o teste qui-quadrado.

As variáveis com distribuição normal como idade, grupamento sulfidril, hematócrito, hemoglobina e creatinina foram comparadas utilizando o teste t de Student. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as seguintes variáveis: tempo em hemodiálise, IMC, AOPP, NOx, glutatona total, reduzida e oxidada, Kt/V, PTH, ferro sérico, ferritina, transferrina, capacidade total de ligação de ferro, % saturação de transferrina, cálcio sérico, fósforo sérico, fosfatase alcalina, albumina, IL-6, circunferência abdominal (CA), circunferência do braço, dose de EPO e PCR.

Para as variáveis de estresse oxidativo, AOPP, NOx, grupamento sulfidril e glutatona oxidada, que apresentaram tendência de correlação com os níveis de ferritina ou saturação de transferrina, foram criados modelos de regressão linear múltipla para analisar possível influência desses parâmetros sobre as variáveis de estresse oxidativo, controlando-se a amostra por idade, gênero, IMC, tempo de diálise, hipertensão, diabetes, tabagismo e uso de estatinas. Somente variáveis com significância $p \leq 0,20$ na análise bivariada foram incluídas no modelo final.

RESULTADOS

A prevalência de anemia com deficiência funcional de ferro neste estudo foi de 36,9%. Os pacientes foram separados em dois grupos após análise dos resultados: 65 pacientes portadores de anemia com deficiência funcional de ferro, e 111 pacientes no grupo com sobrecarga de ferro.

A Tabela 1 mostra os dados demográficos, epidemiológicos e clínicos dos pacientes, divididos em portadores de ADFE e portadores de anemia com sobrecarga de ferro.

Não houve diferença significativa quanto aos fatores idade, sexo, tempo em hemodiálise e Kt/V entre os grupos estudados. Também não houve diferença no uso de estatinas, IECA/BRA, EPO, carbonato de cálcio, calcitriol e sevelamer entre os grupos, assim como não houve diferenças quanto ao tabagismo e etilismo atual e à presença de hipertensão, diabetes e realização prévia de paratireoidectomia.

Em relação aos exames séricos laboratoriais de rotina como cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH, ferritina e creatinina, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Os níveis de hemoglobina e hematócrito foram significativamente menores nos pacientes portadores de ADFE.

A Tabela 2 mostra que, em relação aos parâmetros de inflamação e estresse oxidativo avaliados, não houve diferença entre os pacientes portadores de ADFE e com sobrecarga de ferro.

Os parâmetros de ferro sérico, transferrina, capacidade total de ligação de ferro (CTLF), % de saturação de transferrina, IMC e albumina sérica demonstraram diferenças estatísticas significativas.

A Tabela 3 mostra diferença estatisticamente significativa entre a correlação de ferritina e óxido nítrico.

A Tabela 4 demonstra que, com as variáveis estudadas, não se encontrou explicação para a pequena correlação negativa entre ferritina e NOx.

DISCUSSÃO

O presente estudo visou correlacionar a presença de maior estresse oxidativo e inflamação no grupo de pacientes renais crônicos portadores de ADFE, levando-se em consideração que a literatura mostra que a ADFE está associada a maior grau de inflamação, estresse oxidativo e desnutrição.¹²

A análise dos dados mostrou que os níveis de marcadores de inflamação e os parâmetros de estresse oxidativo foram semelhantes entre os dois grupos (com e sem ADFE) estudados.

Entretanto, dentre os dois grupos estudados, a dose mensal de ferro parenteral foi significativamente maior, enquanto % de saturação de transferrina, albumina sérica, hemoglobina, hematócrito, IMC, circunferência da cintura e circunferência do braço, significativamente menores no grupo com ADFE. Embora de interpretação difícil em pacientes com anemia, especialmente na anemia do paciente com doença renal crônica, os menores valores de transferrina sérica observados neste estudo podem indicar redução de síntese dessa proteína, uma vez que é considerada um

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES PORTADORES DE DRC COM DEFICIÊNCIA FUNCIONAL DE FERRO E SOBRECARGA DE FERRO

Variável	Deficiência funcional de ferro (n = 65)	Sobrecarga de ferro (n = 111)	p
Sexo feminino	19 (29,3%)	32 (28,8%)	0,9548
Sexo masculino	46 (70,7%)	79 (71,2%)	0,9548
Cor/raça			0,3253
Branca	46 (63,0%)	70 (63,6%)	
Preta	10 (13,6%)	30 (27,2%)	
Parda	6 (8,2%)	8 (7,2%)	
Amarela	3 (4,1%)	3 (2,7%)	
Idade (anos) (média) (IC 95%)	55,0 (51,0 - 59,1)	54,5 (21,6 - 57,4)	0,8230
Tempo de HD (meses) (mediana) (IIQ)	48,0 (12,0 - 75,0)	48,0 (24,0 - 81,0)	0,3992
KtV (mediana) (IIQ)	1,370 (1,210-1,480)	1,390 (1,260-1,530)	0,4788
Creatinina (média) (mg/dL) (IC95%)	8,83 (8,04-9,62)	9,30 (8,71-9,90)	0,3404
Albumina (mediana) (g/dL) (IIQ)	4,05 (3,80-4,30)	4,20 (4,10-4,50)	0,0020 [§]
IMC (mediana) (IIQ)	23,1 (21,0 - 26,1)	25,1 (22,0 - 29,2)	0,0075 [§]
Circunferência abdominal (mediana) (cm) (IIQ)	89,25 (82,00-99,75)	99,00 (87,25-108,00)	0,0036 [§]
Circunferência do braço (mediana) (cm) (IIQ)	26,00 (24,00-29,00)	28,00 (26,00-30,50)	0,0076 [§]
Diabéticos	65 (89,0%)	97 (88,2%)	0,8583
Hipertensos	58 (89,2%)	97 (87,4%)	0,9020
Tabagistas	8 (12,3%)	12 (10,8%)	0,9554
Etilistas	10 (9,2%)	18 (16,2%)	0,8843
PTX prévia	13 (20,0%)	15 (23,1%)	0,3565
Uso de carbonato ou acetato de cálcio	37 (56,9%)	69 (62,2%)	0,5990
Uso de sevelamer	27 (41,5%)	61 (55,0%)	0,1183
Uso de calcitriol	23 (35,4%)	38 (34,2%)	0,8770
Uso de IECA/BRA	38 (58,5%)	55 (49,5%)	0,3238
Uso de estatina	21 (32,3%)	25 (22,5%)	0,2120
Cálcio sérico (mg/dL) (mediana) (IQI)	8,12 (7,83-8,41)	8,42 (8,21-8,64)	0,0963 [§]
Fósforo sérico (mediana) (mg/dL) (IIQ)	5,70 (4,30-6,60)	5,60 (4,70-7,20)	0,6097
Fosfatase alcalina (mediana) (U/L) (IIQ)	126,0 (85,0-208,0)	161,0 (101,0-215,5)	0,1604
PTH (mediana) (pg/mL) (IIQ)	326,8 (145,30-707,0)	462,7 (165,00-941,35)	0,2561

Valores em mediana (intervalos interquartis), §: teste de Mann-Whitney

Abreviaturas: ADFE: anemia com deficiência funcional de ferro, IIQ: intervalo interquartil, HD: hemodiálise, IMC: índice de massa corpórea, PTX: paratireoidectomia, IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina, PTH: paratormônio.

marcador nutricional em outras populações, crianças, pacientes cirúrgicos e pacientes em nutrição parenteral e renais crônicos, por exemplo.^{12,13}

Os dados de menor concentração sérica de albumina no grupo dos portadores de ADFE, assim como menores índices de hemoglobina, hematócrito, IMCs, CA e circunferência do braço, na ausência de diferença entre parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo entre os dois grupos de estudo, parecem indicar que, com a definição de ADFE utilizada na amostra de pacientes estudada, houve associação entre ADFE e desnutrição tipo 1.

Estudos clássicos sobre a síntese de hemoglobina, hemeproteína, cuja principal função é o transporte de oxigênio dos pulmões para o tecido, mostram a importância de nível sérico adequado de aminoácidos para a síntese das cadeias polipeptídicas das cadeias globina dessa proteína.¹⁴

Preocupa o fato de os pacientes do grupo portador de ADFE terem recebido maior dose mensal de ferro que os do grupo sem ADFE, pois parece indicar que um equívoco na ferroterapia pode estar ocorrendo, já que os pacientes desse grupo, por apresentarem altos níveis de ferritina sérica, não deveriam ter

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES PORTADORES DE DRC COM DEFICIÊNCIA FUNCIONAL DE FERRO E SOBRECARGA DE FERRO

Variável	Deficiência funcional de ferro (n = 65)	Sobrecarga de ferro (n = 111)	p
Hematócrito (%) (média) (IC 95%)	32,84 (31,47-34,22)	34,66 (33,70-35,62)	0,0288
Hemoglobina g/dL (média) (IC 95%)	11,09 (10,64-11,54)	11,83 (11,52-12,14)	0,0063
Ferro sérico (mediana) (µg/dL) (IIQ)	47,40 (41,00-55,40)	90,70 (68,45-122,70)	< 0,0001 [§]
Ferritina (ng/mL) (mediana) (IIQ)	1010,0 (568,3-1360,0)	1030,0 (739,4-1455,0)	0,2295
% Sat. transferrina (mediana) (IIQ)	0,170 (0,150-0,185)	0,310 (0,240-0,481)	< 0,0001 [§]
Transferrina (mediana) (mg/dL) (IIQ)	208,0 (182,4-248,0)	233,3 (209,8-260,2)	0,0100 [§]
CTLF (mg/dL) (mediana) (IIQ)	260,0 (228,0-310,0)	291,6 (262,2-325,2)	0,0100 [§]
Uso de ferro parenteral	44 (67,7%)	70 (63,1%)	0,6477
Dose mensal de ferro parenteral (mg) (mediana) (IIQ)	400 (200,0-400,0)	200 (200,0-400,0)	0,0027
Dose mensal de EPO (UI)	32.000 (32.000-48.000)	32.000 (24.000-48.000)	0,7846
IL-6 (mediana) (pg/mL) (IIQ)	6,78 (4,54-11,81)	6,96 (3,53-12,02)	0,6270
Proteína C reativa (mediana) (mg/dL) (IIQ)	9,10 (3,40-16,10)	6,30 (3,05-12,60)	0,1169
AOPP (µM de equivalente de cloramina T) (mediana) (IIQ)	175,28 (142,78-224,52)	187,70 (145,33-272,04)	0,2050
NOx (µM) (mediana) (IIQ)	10,43 (8,36-15,16)	11,02 (8,08-15,91)	0,7256
Grupamento sulfidril (mM/mg de proteína) (média) (IC 95%)	265,39 (249,83-280,95)	272,93 (261,47-284,39)	0,4340
Glutationa total (mM/g de Hb)	7,12 (5,99-8,22)	6,98 (6,17-7,95)	0,5188
Glutationa reduzida (mM/g de Hb)	5,07 (4,37-5,90)	4,96 (4,28-5,64)	0,2786
Glutationa oxidada (mM/g de Hb) (mediana) (IIQ)	0,94 (0,67-1,22)	0,99 (0,83-1,23)	0,7360
Paraoxonase (U/mL) (mediana) (IIQ)	139,77 (105,48-164,76)	146,59 (124,25-175,49)	0,0919

Valores em mediana (intervalos interquartis), §: teste de Mann-Whitney

Abreviaturas: ADFE: anemia com deficiência funcional de ferro, IC: intervalo de confiança, IQI: intervalo interquartil, CTLF: capacidade total de ligação de ferro, EPO: eritropoetina, IL-6: interleucina-6, AOPP: produtos de oxidação proteica avançada, NOx: metabólitos do óxido nítrico.

recebido maiores doses de ferro parenteral quando comparados aos pacientes com anemia com algum grau de deficiência absoluta de ferro, pelo risco de hemossiderose. Ressalta-se que a conduta terapêutica desses pacientes é pautada nas diretrizes nacionais do Ministério da Saúde, Portaria nº 226, de 10 de maio de 2010, para tratamento de anemia em renais crônicos.

Embora vários trabalhos tenham demonstrado que a ADFE está ligada ao complexo desnutrição-inflamação,^{15,16} os resultados verificados no presente estudo não apontaram para essa associação. Tendo sido utilizado um amplo painel de biomarcadores de estresse oxidativo e de inflamação, bem como vários parâmetros nutricionais e com a definição da ADFE utilizada,^{15,16} sua presença esteve associada à marcadores de desnutrição, mas não de inflamação ou de estresse oxidativo aumentados. Diferenças nas populações, como, por exemplo, etnia, mutações e

polimorfismos em proteínas envolvidas no metabolismo do ferro, renda, nível socioeconômico, padrão alimentar, uso de suplementação vitamínica, prevalência de anorexia e de depressão nos serviços de hemodiálise, nas diretrizes de manejo da anemia e na definição de ADFE podem ter contribuído para esses resultados.

O presente estudo tem limitações como: ser um estudo transversal, com um número relativamente pequeno de pacientes, e não ter feito mensuração de cofatores para a síntese de hemoglobina, como vitamina B12 e ácido fólico. Como parâmetro balizador, um estudo feito previamente em pacientes desses mesmos dois centros de hemodiálise do presente trabalho mostrou que, sob a suplementação de vitaminas rotineiramente recomendadas, os valores médios de ácido fólico e medianos de vitamina B12 encontravam-se dentro das faixas de referência em 186 pacientes tratados por hemodiálise.^{15,16}

TABELA 3 CARACTERIZAÇÃO DAS CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE FERRITINA E A SATURAÇÃO DE FERRITINA (%) COM OS BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

Variáveis	Níveis de ferritina		Variáveis	Saturação de ferritina	
	Coefficiente de correlação de Spearman	<i>p</i>		Coefficiente de correlação de Spearman	<i>p</i>
AOPP	rS= 0,07	0,32	AOPP	rS=0,14	0,06
NOx	rS= - 0,18	0,01*	NOx	rS=-0,003	0,97
Grupamento sulfidril	rS= - 0,13	0,08	Grupamento sulfidril	rS=0,04	0,59
Glutaciona total	rS= 0,047	0,53	Glutaciona total	rS= 0,08	0,26
Glutaciona reduzida	rS= 0,058	0,45	Glutaciona reduzida	rS=0,01	0,88
Glutaciona oxidada	rS= -0,01	0,88	Glutaciona oxidada	rS= 0,13	0,08
Paraoxonase	rS= -0,01	0,88	Paraoxonase	rS=0,09	0,23

TABELA 4 REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA APRESENTANDO OS COEFICIENTES DE REGRESSÃO APÓS ANÁLISE BIVARIADA (COEFICIENTES NÃO AJUSTADOS) E ANÁLISE MULTIVARIADA (COEFICIENTES AJUSTADOS) DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO E OS NÍVEIS DE NOX NA POPULAÇÃO

Variáveis	Coeficientes não ajustados		Coeficientes ajustados	
	Beta	<i>p</i>	Beta	<i>p</i>
Idade	- 0,016	0,84	---	
IMC	0,03	0,67	---	
Sexo	0,11	0,13	0,14	0,07
Hipertensão	- 0,07	0,39	---	
Diabetes mellitus	- 0,003	0,96	---	
Tabagismo	0,11	0,16	0,13	0,08
Tempo em diálise	- 0,03	0,67	---	
Uso de estatinas	0,085	0,26	---	
Ferritina	0,02	0,78	---	
Saturação de ferritina	0,002	0,97	---	

Torna-se necessário a reflexão sobre a terapia com ferro endovenosa, no intuito de reduzir doses e evitar sobrecarga de ferro nestes pacientes.¹⁷

Estudos com número maior de pacientes, com mais marcadores de estresse oxidativo e de inflamação, bem como avaliação mais pormenorizada da desnutrição desses pacientes, são necessários para melhor entendimento e manejo da ADFE em pacientes em hemodiálise.

CONCLUSÃO

O estudo não mostrou correlações significativas entre ADFE e inflamação e estresse oxidativo, o que seria esperado segundo dados da literatura atual. Os pacientes apresentaram níveis elevados de marcadores

inflamatórios e de estresse oxidativo, provavelmente pela própria uremia, mas não foi evidenciado maior grau de inflamação ou de estresse oxidativo nos pacientes portadores de ADFE, cuja prevalência foi de 36,9%.

A associação entre ADFE e desnutrição, evidenciada pela presença de menores índices de IMC, albumina, transferrina, circunferência abdominal e média do braço nesse grupo parecem indicar que a desnutrição proteico-energética está envolvida nessa associação.

ADFE pode ser causada por produção acelerada de células vermelhas induzida pelo uso de ESA, assim como por baixos níveis de transferrina, secundários à desnutrição e/ou redução da mobilização de ferro dos estoques do sistema retículo-endotelial no contexto

de inflamação ou infecção.¹⁷ O estudo que esperava associar ADFE a um maior estado inflamatório e de estresse oxidativo encontrou dados consistentes que associam ADFE e desnutrição proteico-calórica.

O presente estudo tem limitações como, por exemplo, número relativamente reduzido de pacientes, falta da dosagem de ácido fólico e vitamina B12 e de marcadores hematimétricos. Por outro lado, foi realizado em pacientes em unidades com controle adequado de qualidade da água, da hemodiálise e dos níveis de hemoglobina, além de utilizar uma variedade relativamente ampla de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação.

O fato de os pacientes do grupo portador de ADFE terem recebido dose significativamente maior de ferro parenteral que o grupo sem ADFE é motivo de preocupação. Esse dado, considerando as diretrizes preconizadas pelo Ministério da Saúde, que não liberam o uso de Epo na vigência de saturação de transferrina < 25%, mesmo que os níveis de ferritina estejam acima de 500 ng/dL, leva ao questionamento de tal orientação, e pode abrir espaço para que as diretrizes adotadas em nosso país sejam revistas, visto que essa ferroterapia elevada pode acarretar hemossiderose.

Segundo a Portaria SAS/MS nº 226, de 10 de maio de 2010, o tratamento com ferro parenteral deverá ser interrompido temporariamente quando a saturação de transferrina for maior que 50% ou a ferritina sérica maior que 800 ng/dL, ou ainda maior que 1200 ng/dL em pacientes necessitando de doses de alfaeopetina maiores que 225UI/kg/semana ou 22.500UI/semana. Após o retorno dos valores de ferritina sérica para 500 ng/dL ou 800 ng/dL em paciente necessitando de altas doses de Epo ou da saturação de transferrina para valores menores que 50%, recomenda-se reiniciar o uso de ferro parenteral com a metade da dose anterior.

As diretrizes nacionais validam o uso indiscriminado da terapia com ferro parenteral, já que permitem o uso dessa medicação na vigência de saturação de transferrina baixa a despeito de níveis elevados de ferritina, o que justifica as altas doses de ferro parenteral utilizadas pelo grupo portador de ADFE.

A diretriz internacional mais recente (KDIGO 2012) preconiza que o uso de ferro parenteral seja suspenso mediante níveis de ferritina > 500 ng/dL, enquanto que as diretrizes nacionais da Portaria SAS/

MS nº 226, de 10 de maio de 2010, permitem uso de ferro parenteral para ferritina entre 500 - 1.200 ng/dL.

O estudo alerta para uma revisão das diretrizes nacionais e para um maior cuidado na prescrição de ferro parenteral.

REFERÊNCIAS

1. de Francisco AL, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *NDT Plus* 2009;2:i18-26.
2. Chawla LS, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2009;13:222-34.
3. Porto G, Oliveira S, Pinto JP. Hepcidina: a molécula-chave na regulação do metabolismo do ferro. *J Port Gastroenterol* 2012;19:26-32.
4. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW. Relationships among inflammation, nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:2240-9.
5. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11-145.
6. Navarro-González JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem* 1998;44:679-81.
7. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-13.
8. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Determination of paraoxonase 1 status without the use of toxic organophosphate substrates. *Circ Cardiovasc Genet* 2008;1:147-52.
9. Hu ML. Measurement of protein thiol group and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994;233:380-5.
10. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: application to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem* 1969;27:502-22.
11. Anderson ME. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods Enzymol* 1985;113:548-55.
12. Santos NSJ, Draibe AS, Kamimura MA, Cuppari L. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. *Rev Nutr* 2004;17:339-49.
13. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Ahern K, Nelson M, Koslowe R, et al. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:263-72.
14. Kruh J, Borsook H. Haemoglobin synthesis in rabbit reticulocytes in vitro. *J Biol Chem* 1956;220:905-915.
15. Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, Morais-Filho D, Largura A, Delfino VA, et al. Uremic Hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int* 2007;11:210-6.
16. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:28-31.
17. Del Vecchio L, Longhi S, Locatelli F. Safety concerns about intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2015;9:260-7.