

## **ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA**

## **ANEMIA OF CHRONIC DISEASE**

**Janaina Cristina de Moraes Godoy**

**Artigo de conclusão de curso de pós-graduação “*lato sensu*” em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP, 2023.**

### **Resumo.**

Anemia de Doença Crônica (ADC) é uma patologia decorrente de lesão tecidual, na qual se enquadram as doenças inflamatórias crônicas, neoplásicas e traumáticas. É a segunda causa mais comum de anemia no mundo, ficando atrás da anemia ferropriva, sendo mais prevalente em pacientes hospitalizados e indivíduos senis. A síndrome caracteriza-se por anemia normocítica e normocrômica, de grau leve a moderado. Sua evolução é dependente da gravidade da doença subjacente. Dentre os vários mecanismos que envolvem a patogenia da anemia associada as doenças crônicas destacam-se os seguintes: diminuição da sobrevivência das hemácias, resposta medular ineficiente e distúrbio do metabolismo do ferro.

Este artigo tem o propósito de revisar o entendimento da patogenia, diagnóstico e tratamento da ADC.

Palavras chaves: Anemia, anemia de doença crônica, patogênese, inflamação, ferro.

### **Introdução.**

Definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia é uma condição clínica caracterizada pela redução dos níveis de hemoglobina no sangue a partir de um ou mais nutrientes essenciais, que compromete a capacidade do organismo de transportar oxigênio de forma eficiente para os tecidos, podendo causar uma série de efeitos adversos como: astenia, dispneia, prejuízo no crescimento e desenvolvimento neurológico.

Proposto pela primeira vez por pelo Dr. George E. Cartwright, em 1966, o termo Anemia da Doença Crônica (ADC) é usualmente empregado para conceituar a anemia decorrente de lesão tecidual, na qual se enquadram as doenças inflamatórias crônicas, neoplásicas e traumáticas. Contudo deve-se salientar que nem todos os distúrbios acima citados justificam a instalação e o emprego do termo ADC, ficando inapropriado e somente restrito as patologias que elevam, em nível plasmático, as citocinas de cunho inflamatório e que persistem por mais de um ou dois meses.

De modo geral a intensidade da anemia é de leve a moderada, com hemoglobina entre 9 e 12 g/dl. Normalmente de caráter normocítico e normocrômico, com depleção do ferro sérico, diminuição do índice de saturação da transferrina e aumento do depósito de ferro no macrófago na forma de ferritina. Seu tratamento é o da doença de base, pois este tipo de anemia não responde aos agentes hematínicos. Exclui-se desse grupo os distúrbios que desencadeiam anemia decorrente de hemorragias; doença hepática, renal e endógena; drogas e toxinas; deficiência de ferro e de vitaminas do complexo B (B9 e B12), ainda que coexista no mesmo paciente.

A ADC é a segunda causa mais comum de anemia no mundo, ficando atrás da anemia ferropriva, sendo mais prevalente em pacientes hospitalizados e indivíduos senis. Na Tabela 1. estão apresentados os distúrbios mais comuns associados a ADC. Apesar deste tipo de anemia se apresentar em doenças totalmente diferentes sua fisiopatologia é semelhante.

**Tabela 1.** Distúrbios relacionados a Anemia de Doença Crônica.

Doenças Neoplásicas	Carcinoma, Linfoma e Mieloma Múltiplo
Doenças Inflamatórias Crônicas	Lúpus Eritematoso Sistêmico, Febre Reumática, Doença de Crohn, Artrite Reumatóide, Sarcoidose
Infecções Crônicas (Fúngicas, Bacterianas, Virais)	Endocardite, Tuberculose, Abscesso Pulmonar, Doença Inflamatória Prévia, Endocardite, Osteomielite, Infecção Urinária Crônica, Meningite, Infecção Pelo HIV

Além do termo ADC, médicos e autores de periódicos utilizam as denominações anemia ferropênica com siderose reticulo endotelial, anemia por defeito de reutilização do ferro, anemia inflamatória e anemia citoquina-mediada para abordar a doença em artigos nacionais, internacionais e na prática clínica.

## Patogênese

Para compreender melhor a fisiopatogênica da ADC é importante entender a fisiologia e o metabolismo do ferro. O ferro é um elemento de extrema importância na síntese de DNA, na manutenção e equilíbrio dos processos biológicos e exerce papel central no metabolismo energético. Este metal está presente na hemoglobina e tem a função de transportar oxigênio e dióxido de carbono entre os tecidos. A homeostase do ferro é controlada pelos mecanismos de absorção intestinal proveniente da dieta e da reabsorção do mineral após a hemocaterese. A principal fonte de ferro do organismo descende da reciclagem de hemácias senescentes.

A quantidade de ferro absorvida é dependente de suas reservas, podendo variar de 5 a 50% do total ingerido. Em condições fisiológicas, devido ao eficiente processo de reciclagem do ferro, uma pequena quantidade do mineral é perdida a cada dia (1 a 1,5 mg) através da urina, suor, fezes e descamação celular. Esse valor é tão irrisório que pode ser facilmente compensado através da ingestão de carnes e vegetais.

O ferro absorvido no intestino e jejuno chega à circulação na forma inorgânica, podendo ser estocado na forma de ferritina nos enterócitos ou exportado ao lúmen do vaso pela ferroportina. A ferroportina é uma proteína receptora da hepcidina e o complexo hepcidina-ferroportina regula os níveis de ferro nos enterócitos, macrófagos e hepatócitos. Assim a homeostase do ferro requer a comunicação entre os diferentes locais de absorção, utilização e estoque. Na circulação a transferrina tem alta afinidade pelo  $Fe^{3+}$  e o transporta para diferentes sítios de depósitos ou órgãos que necessitam do elemento para seu metabolismo.

A patogênese da ADC é um distúrbio complexo e multifatorial de respostas metabólicas diante a estimulação imunológica, com participação central do sistema monocítico-macrofágico na ativação e liberação de citocinas pró-inflamatórias, especialmente da interleucina -1 e 2 (IL-1, IL-6), do fator de necrose tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) e do interferon gama (INF  $\gamma$ ) que atuam como supressores da eritropoiese.

Dentre os vários mecanismos patogênicos que desencadeiam a anemia associada as doenças crônicas destacam-se três: 1) diminuição da sobrevivência das hemácias; 2) resposta medular ineficiente à hemólise por supressão da eritropoetina induzida por mediadores da inflamação e, por fim, 3) distúrbio do metabolismo do ferro com hipoferremia na presença de níveis normais ou elevados de ferritina, com restrição da mobilização do ferro, principalmente

nos macrófagos, ocasionando insuficiência na síntese de hemoglobina. Este último é um mecanismo fundamental na patogênese da ADC.

Em 1932, as observações de Locke et al, sobre o distúrbio do metabolismo do ferro e infecções associadas a hipoferrêmia, possibilitaram parcial entendimento e associação entre a anemia e pacientes com infecções crônicas.

Em 1952, Cartwright e Wintrobe, propuseram que a hipoferrêmia é resultado do sequestro exacerbado do ferro pelo sistema reticulo endotelial e da redução da absorção intestinal dos sais de ferro. Já em 1971, Cartwright, submeteu ratos a ação de endotoxinas bacterianas e observações semelhantes foram encontradas.

### **Diminuição da sobrevida das hemácias**

Em situações fisiológicas o tempo médio de vida de uma hemácia é de 120 dias. Na presença da ADC a sobrevida do eritrócito pode ser significativamente reduzida (80 a 90 dias), em consequência a hiperatividade do sistema retículo endotelial (SRE) e liberação de interleucina I, desencadeada por processo infeccioso, neoplásico ou inflamatório.

A ativação do SRE induzida por endotoxinas bacterianas, vírus e fator de necrose tumoral (FNT) produz e estimula a liberação de IL-1. Esta atua como indutor apoptótico e estimulador fagocitário. Outros fatores como febre, liberação de hemolisinas e de toxinas bacterianas contribuem para a destruição prematura dos eritrócitos por rompimento da membrana plasmática.

### **Eritropoiese ineficiente**

Em indivíduos normais a medula óssea é capaz de aumentar de 6 a 8 vezes sua capacidade de produção eritróide. No entanto, na ADC a resposta medular compensatória está comprometida. Isto deve-se a ação da IL-1, IL-6, interferons e FNT que atuam como supressores das colônias eritróides.

A IL-6 estimula a produção de eritropoetina (EPO) no fígado e inibe a sua produção nos rins, como consequência, o aporte de EPO é insuficiente frente ao grau de anemia presente nas síndromes crônicas.

### **Distúrbio do metabolismo do ferro**

O ferro é um componente essencial para as funções fisiológicas dos organismos, como na síntese de DNA. Seu distúrbio está relacionado com a absorção, armazenamento e retenção do ferro no sistema mononuclear fagocitário.

Na ADC o ferro se mantém indisponível para eritropoiese sob a forma de depósito. Esse bloqueio deve-se a tempestade de citocinas pró-inflamatórias. A IL-1 aumenta a síntese de produção de ferritina e a captação de ferro pelos hepatócitos e macrófagos. A IL-6 eleva a expressão gênica da hepcidina, um importante regulador negativo de absorção de ferro e mediadora do aprisionamento do mineral pelos macrófagos e monócitos na restrição da disponibilidade de ferro para o desenvolvimento microbiano, como estratégia de proteção a atividade do patógeno.

O aumento de captação de ferro ou a exposição a exotoxinas bacterianas estimulam a produção de hepcidina aumentando a restrição de ferro nos macrófagos. Em resposta os enterócitos diminuem a expressão da ferroportina reduzindo a absorção do ferro da dieta, como resultado tem-se a diminuição de ferro plasmático e maior aprisionamento de ferro no SRE. Deste modo a eritropoiese fica prejudicada.

### **Conclusão.**

Conclui-se que a ADC é um distúrbio complexo e multifatorial de respostas metabólicas diante a estimulação imunológica de doenças subjacentes. Seu diagnóstico e tratamento requer a identificação da doença de base associado avaliação de marcadores bioquímicos.

### **Referências Bibliográficas.**

1. CARVALHO, M. C. de; BARACAT, E. C. E.; SGARBIERI, V. C. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. *Segurança Alimentar e Nutricional*, Campinas, SP, v. 13, n. 2, p. 54–63, 2015.
2. XIMENES, L. A. Anemia de doença crônica. *Anais da Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto*. 2007: 1-5.
3. CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia de Doença Crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 24, n. 2, p. 127–136, abr. 2002.
4. SOUSA, Gabriela; CARVALHO, Teresa; ALFAIATE, Teresa; MOURA, Antônio

Veiga; CRUZ, Lourdes; FERREIRA, Mário Rui; MIRALDO, Manuel. Coarctação da aorta: uma causa rara de hipertensão arterial. *Rev. Medicina Interna*, vol. 8, nº 1, 2001.

5. MELO, E. R.; FIGUEIREDO, S. A.; OLIVEIRA, R. T.; AGRIPINO, E. C. B.; DA SILVA, M. H. S. N.; DOMINGUES, H. da C. A.; BARBOSA, J. M. A. X.; ANDRADE, L. L. da S. P. de. Anemia da doença crônica: uma revisão da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento / Anemia of chronic disease: a review of pathophysiology, diagnosis and treatment. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 98941–98947, 2020.

6. DE SANTIS, G. C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. *Medicina (Ribeirão Preto)*, [S. l.], v. 52, n. 3, p. 239-251, 2019

7. GROTTO, H. Z. W.. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, n. 5, p. 390–397, set. 2008.

8. JACOBBER, Michele Leal Vieira. Anemia em pacientes com câncer: papel da atividade inflamatória sobre a eritropoiese e metabolismo do ferro. 2007. Tese de Doutorado.