
ARTIGO ORIGINAL

ANEMIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE EM USO DE ERITROPOETINA NO ANO DE 2012 NA CIDADE DE CRICIÚMA.**ANEMIA OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HEMODIALYSIS PACIENTES IN THE YEAR 2012 IN CRICIÚMA.**

Karina Giassi¹
Romulo César Pizzolatti²

RESUMO

Introdução: A anemia é uma importante complicação em pacientes com doença renal crônica submetidos à diálise, e seu manejo é essencial à sobrevida e qualidade de vida. **Objetivos:** Observar a adequação do manejo da anemia no doente renal crônico em terapia renal substitutiva na cidade de Criciúma, no ano de 2012. **Metodologia:** Caracteriza-se por ser um estudo transversal, observacional, retrospectivo, descritivo e quantitativo. Foram coletados dados de 126 pacientes em tratamento hemodialítico, no período de 2012, procedentes do Hospital São José e São João Batista, localizados em Criciúma/SC, recebendo eritropoetina com propósito de correção da anemia da doença renal crônica. **Resultados:** Dos 126 pacientes, 86 (68,3%) eram homens e 40 (31,7%) mulheres. A idade média observada foi de 58,86 ($\pm 15,02$) anos. A média percentual anual de pacientes com hemoglobina $\leq 10,9$ foi de 57,7%. Entre o primeiro ao quarto trimestre, cerca de 8 a 16 pacientes possuíam ferritina ≤ 200 ng/dl e índice de saturação de transferrina $\leq 20\%$. A frequência média anual do uso de eritropoetina nos homens e mulheres foi de 2,60x/mês e 2,62x/mês, respectivamente. Nos meses iniciais de 2012 a administração da eritropoetina foi menor em maiores faixas de idade (janeiro: $p=0,007$, fevereiro: $p=0,008$ e abril: $p=0,008$). **Conclusão:** Em nosso estudo a população foi composta predominantemente por homens acima de 55 anos, que apesar da terapêutica empregada não obtiveram controle da anemia. A minoria dos pacientes apresentou estoques de ferro inadequados. A hemoglobina não variou estatisticamente entre os sexos e diferentes idades. Em homens e mulheres não houve diferença estatística entre a frequência do uso de eritropoetina. Houve correspondência negativa entre idade e regularidade do uso da medicação.

Descritores: Anemia. Eritropoetina. Insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

Background: Anemia is an important complication in patients with chronic kidney disease on dialysis, and its management is essential to the survival and quality of life. **Objectives:** To observe the adequacy of management of anemia in chronic kidney disease on renal replacement therapy in the town of Criciúma, in the year 2012. **Objectives:** To observe the adequacy of management anemia of chronic kidney disease in

¹Graduanda em Medicina - Universidade do Extremo Sul Catarinense.

²Médico. Especialista em Nefrologia e Clínica Médica- Mestre em Ciências da Saúde. Professor da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

hemodialysis centers. **Methods:** It is characterized by being a cross-sectional, observational, retrospective, descriptive and quantitative. Data were collected from 126 patients on hemodialysis, during 2012, coming from Hospital São José e São João Batista, located in Criciúma / SC, receiving erythropoietin for the purpose of correction of anemia of chronic kidney disease **Results:** Of the 126 patients, 86 (68.3%) were men and 40 (31.7%) women. The observed mean age was 58.86 (\pm 15.02) years. The average annual percentage of patients with hemoglobin \leq 10.9 was 57.7%. Among the first to the fourth quarter, about 8 to 16 patients had serum ferritin \leq 200ng/dl and transferrin saturation \leq 20%. The annual average frequency of use of erythropoietin in men and women was 2.60 x / month and 2.62 x / month, respectively. In the initial months of 2012 the administration of erythropoietin was lower in higher age groups (January: p = 0.007, February: p = 0.008 and April: p = 0.008). **Conclusion:** In our study population was predominantly by men over 55, who despite treatment employed did not obtain control of anemia. A minority of patients had inadequate iron stores. The hemoglobin was not significantly different between the sexes and different ages. In men and women there was no difference between the frequency of use of erythropoietin. There was a negative correlation between age and regularity of medication use.

Keywords: Anemia. Erythropoietin. Renal insufficiency chronic.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é definida pela lesão do parênquima renal e/ou pela diminuição de função renal (clearance de creatinina $<$ 60ml/min/1,73m²) presentes por um período igual ou superior a três meses⁽¹⁾.

Independentemente da etiologia da doença de base, os principais desfechos em pacientes com doença renal crônica são as suas complicações (anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de cálcio e fósforo), o óbito e a necessidade de terapia renal substitutiva⁽²⁾.

A anemia, em geral, manifesta-se quando a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui para níveis menores que 70mL/min/1,73m² em homens e 50ml/min/1,73m² em mulheres, e sua intensidade e frequência tornam-se mais acentuadas com a piora da função renal⁽³⁾.

A prevalência de pacientes em diálise no Brasil tem apresentado aumento progressivo. Em 2010, segundo o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o número estimado de pacientes em programa de diálise crônica foi de 92.091. No ano de 2000, 42.695 pacientes perfaziam este cenário. As estimativas de prevalência e incidência para 2011 foram de 475 e 149 pacientes em diálise por milhão da população, respectivamente⁽⁴⁾.

A anemia na doença renal crônica contribui para a redução da capacidade física e cognitiva, fadiga, disfunção sexual, alterações da imunidade e do sono, sobretudo para o aumento do risco cardiovascular e menor qualidade de vida⁽⁵⁾.

A eritropoetina participa do processo de diferenciação e proliferação das células-tronco

hematopoiéticas na medula óssea, e sua síntese ocorre nos fibroblastos do interstício renal próximo aos túbulos renais ⁽⁵⁾. Com a perda de massa renal há prejuízo da produção da eritropoetina, resultando em anemia ⁽⁶⁾.

A introdução da eritropoetina na prática clínica alterou completamente o manejo dos pacientes com anemia da doença renal crônica. O sucesso da correção da anemia resultou em diminuição da morbidade e melhora da qualidade de vida destes indivíduos ⁽⁶⁾.

Atualmente devido estudos recentes terem demonstrado malefícios ao intentar maiores níveis de hemoglobina alvo, está ocorrendo um reexame do uso disseminado dos medicamentos estimuladores da eritropoiese ⁽⁷⁾.

O objetivo deste estudo é observar a adequação do manejo da anemia no doente renal crônico em terapia renal substitutiva na cidade de Criciúma, no ano de 2012.

MÉTODOS

O presente artigo caracteriza-se por ser um estudo transversal, observacional, retrospectivo, descritivo e quantitativo. Aprovado pelo Comitê de Ética do local onde foi realizada a pesquisa sob o protocolo 129037/2012.

A população deste estudo foi composta por 126 pacientes provenientes dos serviços de hemodiálise dos hospitais São José e São João Batista, no período de 2012. Os dados foram coletados no horário de funcionamento dos respectivos centros de diálise.

A variável dependente foi o uso da eritropoetina. As independentes foram: parâmetros hematimétricos (hemoglobina, ferritina e índice de saturação de transferrina), frequência do uso de eritropoetina, sexo e idade.

A eritropoetina alfa foi a medicação estimuladora da eritropoese utilizada nos hospitais São José e São João Batista.

Os valores da hemoglobina foram classificados em três grupos: hemoglobina baixa ($\leq 10,9$ mg/dl), hemoglobina alvo (entre 11-12g/dl), e hemoglobina alta (> 13 g/dl). A deficiência absoluta de ferro foi considerada quando ferritina ≤ 200 ng/dl e índice de saturação de transferrina $\leq 20\%$.

Os dados coletados foram organizados em planilhas do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0, onde foram calculadas médias e desvio padrão para as variáveis quantitativas e frequências e percentuais para as variáveis qualitativas. Os resultados foram resumidos e expressos em tabelas. Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$.

A comparação das médias mensais dos níveis de hemoglobina e eritropoetina entre as categorias da variável sexo foram realizadas através da aplicação do teste t de Student para amostras independentes, precedido pelos testes de Normalidade de Shapiro-Wilk e de Homogeneidade de variâncias de Levene.

A existência de correlação entre as variáveis – nível mensal de hemoglobina e eritropoetina com a variável idade foi investigada através do cálculo do coeficiente de correlação de Kendall (τ).

RESULTADOS

Entre os 126 pacientes avaliados 86 (68,3%) eram pertencentes ao sexo masculino, enquanto 40 (31,7%) eram mulheres. A idade dos pacientes variou de 16 a 91 anos, sendo que a idade média observada foi de 58,86 ($\pm 15,02$) anos, com diferença não significativa ($p = 0,266$) entre os sexos. Ao estratificar as idades em ≤ 18 anos, 19-64 anos, e ≥ 65 anos, o número de pacientes encontrado foi de 1 (0,8%), 78 (66,1%), e 39 (33,1%), respectivamente. O perfil descritivo da população encontra-se disponível na tabela 01.

No ano considerado, mês a mês, a média de pacientes com hemoglobina abaixo da faixa alvo ($\leq 10,9\text{g/dl}$) foi de 60 (57,7%). Proporção menor de indivíduos, 35 (33,7%), obteve níveis entre os limiares esperados (11-12g/dl). O número de pacientes com hemoglobina acima 13g/dl foi o menos encontrado, com apenas 9 (8,7%) dos pacientes ultrapassando tais índices.

No primeiro trimestre, dos 85 pacientes, oito (9,4%) possuíam deficiência absoluta de ferro (ferritina $\leq 200\text{ng/dl}$ e índice de saturação de transferrina $\leq 20\%$). Oito ($n=55$), dezesseis ($n=96$) e onze ($n=81$) pacientes compunham este cenário nos trimestres seguintes.

Quando aplicada a correlação de Kendall, em relação aos grupos etários, com a finalidade de observar existência da relação entre níveis de hemoglobina e idade, não houve significância estatística (todos os meses apresentaram $p > 0,05$).

Ao parear as variáveis, nível de hemoglobina (quantitativa) e gênero (qualitativa), de forma mensal, não foi apreciada diferença significativa, conforme o teste T de student. Deste modo, na população considerada, a hemoglobina não variou estatisticamente entre os sexos.

A totalidade utilizava eritropoetina como medicação estimuladora da eritropoiese. A frequência média anual foi de 2,62x/mês($\pm 0,37$) no sexo feminino, e 2,60x/mês($\pm 0,14$) no sexo masculino. Ao analisarmos mensalmente a frequência do uso de eritropoetina, não houve diferença significativa entre o sexo feminino e masculino, de acordo com o teste T de student.

Há evidências, de acordo com o coeficiente de correlação tau de Kendall, que há correspondência

negativa entre idade e regularidade do uso da medicação. Portanto, em maiores faixas de idade a eritropoetina foi acionado em menor número de vezes, sobretudo nos meses iniciais (janeiro: $p=0,007$, fevereiro: $p=0,008$ e abril: $p=0,008$), conforme observado em tabela 05.

DISCUSSÃO

Ao verificar a adequação do manejo da anemia no doente renal crônico em terapia renal substitutiva na cidade de Criciúma, nosso estudo verificou maior percentual de pacientes com valores de hemoglobina abaixo do alvo, comparativamente a dados nacionais ⁽⁴⁾.

Baseado no Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2011, o percentual de pacientes em diálise com idade ≤ 18 anos, entre 18 a 64 anos e entre 65 a 80 anos foi de 1,6%, 66,9%, 27,2%, respectivamente. Cinquenta e sete por cento dos pacientes eram do sexo masculino ⁽⁴⁾. Tal panorama foi aproximadamente o encontrado nos serviços de hemodiálise pesquisados em nosso estudo.

Os níveis de hemoglobina considerados diagnósticos da anemia da doença renal crônica possuem ampla variação nos estudos nacionais e internacionais, o que dificulta o pareamento de dados ^(1,3,5). De acordo com Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease (KDIGO) de 2012, em pacientes acima de 15 anos o diagnóstico deve ser considerado quando hemoglobina $<13,0$ g/dl em homens, e <12 g/dl em mulheres. No grupo estudado 59,5 ($\pm 9,12$) homens, e 29,83($\pm 4,95$) mulheres possuíam níveis abaixo do limite inferior considerado normal.

O tratamento com medicamentos estimuladores da eritropoiese visa atingir hemoglobina alvo entre 11-12g/dl⁽⁹⁾. De acordo com o Censo Brasileiro de Nefrologia de 2011, ao avaliar o nível de hemoglobina em 353 unidades de diálise crônica, a média proporcional de indivíduos com hemoglobina < 11 g/dL foi de 35(39,3%) ⁽⁴⁾. Em nossa pesquisa 60 (57,7%) pacientes não obtiveram controle da anemia. Portanto, no grupo analisado os valores estão aquém da média percentual esperada, comparativamente aos dados nacionais.

A manutenção dos níveis de hemoglobina acima de 13g/dl foi observada em nove (8,7%) pacientes analisados, e pode estar associado ao aumento do risco de cardiovascular (acidente vascular encefálico e hipertensão) e trombose do acesso vascular ^(1,11).

A deficiência de ferro absoluta foi observada em menos de 50% dos pacientes (variando entre 9,4 a 16,7% - de forma trimestral). Dados apontam que esta é a principal origem da resistência aos medicamentos estimuladores da eritropoiese ⁽¹⁰⁾. A manutenção dos estoques de ferro pode prevenir a necessidade do uso e reduzir a dose dos agentes estimuladores da eritropoiese⁽¹²⁾.

Em estudo, realizado em 2008, oitenta e três pacientes com doença renal crônica foram randomizados para receber eritropoetina alfa uma vez ou duas a três vezes/semana por 12 semanas. Entre os grupos não houve diferença estatística entre os níveis de hemoglobina, e a frequência em que a eritropoetina alfa era empregada ⁽¹³⁾. Em nossa amostra os níveis hemoglobina não variaram entre os sexos, assim como a frequência do uso de eritropoetina entre homens e mulheres não modificou de forma estatística.

A anemia foi mais provável em homens idosos (versus jovens) em análise transversal realizada no estudo *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), entre os anos de 1988 a 1994 nos Estados Unidos, composto por 15.971 pacientes com doença renal crônica ⁽¹⁴⁾. Há indicações que o processo fisiopatológico e etiológico nesse grupo possa ser distinto de indivíduos mais jovens, sendo essencial realizar mais pesquisas para identificar a relevância clínica e implicações terapêuticas de doses altas e baixas de eritropoetina no grupo dos mais idosos ⁽¹⁵⁾. Para melhor compreensão do encontro de correspondência negativa entre idade e regularidade do uso da eritropoetina, verificado em nosso estudo, é necessário investigar os fatores intervenientes, o período etário predominante, e as características do grupo dos idosos responsáveis para o menor uso de eritropoetina em maiores faixas de idade.

Em nosso estudo a população foi composta por homens acima de 55 anos, que apesar da terapêutica empregada não obtiveram controle da anemia. A minoria dos pacientes apresentou estoques de ferro inadequado (deficiência absoluta de ferro). A hemoglobina não variou estatisticamente entre os sexos e diferenças de idade. Em homens e mulheres não houve diferença estatística entre a frequência do uso de eritropoetina. Nos meses de janeiro, fevereiro, e abril a administração de eritropoetina foi menor em maiores faixas de idade,

Apesar das novas opções terapêuticas e estratégias de tratamento, a anemia permanece uma das maiores complicações da doença renal crônica, especialmente nos pacientes em hemodiálise com doença renal em estágio terminal. O sucesso do manejo da anemia possui papel central no cuidado dos pacientes e pode melhorar os resultados clínicos ⁽¹⁰⁾.

A anemia na doença renal crônica possui aspecto multifatorial, deste modo a inadequação da correção da anemia observada em nosso estudo pode dever-se as variações individuais e interamostrais observadas em diversas casuísticas, dificultando o pareamento de diferentes populações. O não preenchimento de dados, e o início da hemodiálise em meses posteriores de 2012, foram considerados vieses de nosso estudo.

REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2012 Feb; 39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Kirsztajn GM, Souza E, Romão Jr JE, Bastos MG, Meyer F, Andrada NC. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Diagnóstico. In: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2011:1-22.
3. Ribeiro-Alves MA, Gordan PA. Diagnóstico de Anemia em Pacientes Portadores de Doença Renal Crônica. *J. Bras. Nefrol.* 2007; 29(4):4-6.
4. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS; Lugon JR; Watanabe Y; Santos DN. Diálise Crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *J. Bras. Nefrol.* . 2012; 34(3): 272-77.
5. Abensur H, Canziani MEF. In: Riella CM. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010:837-43.
6. Abensur H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32:84-88.
7. Provatopoulou ST, Ziroyiannis PN. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. *Hippokratia.* 2011Apr;15(2):109-15.
8. Fishbane S, Nissenson AR. Anemia management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2010 Aug;(117):S3-9.
9. Bregman R, Pecoits-Filho R. Faixa ideal de hemoglobina. *J. Bras. Nefrol.* . 2007; 29(4):17-18.
10. Kanbay M, Perazella MA, Kasapoglu B, Koroglu M, Covic A. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management. *Blood Purif.* 2010;29(1):1-12.
11. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008 Sep;74(6):791-8.
12. Abensur H, Castro CM. Reposição de Ferro no Tratamento da Anemia. *J. Bras. Nefrol.* . 2007; 29: 9-11.
13. Lee YK, Kim SG, Seo JW, Oh JE, Yoon JW, Koo JR, Kim HJ, Noh JW. A comparison between once-weekly and twice- or thrice-weekly subcutaneous injection of epoetin alfa: results from a randomized controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Oct;23(10):3240-6.
14. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2002Feb;13(2):504-10.

15.den Elzen WP, Gussekloo J. Anaemia in older persons. Neth J Med. 2011 Jun;69(6):260-7.

Tabela 01 – Características da população

Variável	n(%) n=126
Sexo	
Masculino	86 (68,3)
Feminino	40 (31,7)
Idade média (±DP)	
Homens	59,90 ±14,65
Mulheres	56,59 ±15,75
Classificação de Hb anual	
≤10,9g/dl	60 (57,7)
11-12g/dl	35 (33,7)
>13g/dl	9 (8,7)
Anemia (±DP)	
Homens	59,5(±9,12)
Mulheres	29,83 (±4,95)

Tabela 02 – Inadequação das reservas de ferro

Trimestre	n(%)
1º	8/85(9,4)
2º	8/55(14,5)
3º	16/96(16,7)
4º	11/81(13,6)

Tabela 03 – Níveis de hemoglobina x idade, a cada mês de 2012

Mês	<10,9				11-2g/dl				Hb>13g/dl			
	N	SM(%)	n	SF (%)	N	SM(%)	n	SF (%)	n	SM(%)	n	SF (%)
Jan	24	50,0	14	60,9,	16	33,3	7	30,4	8	16,7	2	8,7
Fev	24	53,3	15	60,0	12	26,7	7	28,0	9	20,0	3	12,0
Mar	25	52,1	17	68,0	14	29,2	7	28,0	9	18,8	1	4,0
Abr	33	62,3	18	69,2	12	22,6	8	30,8	8	15,1	-	-
Mai	27	51,9	12	44,4	14	26,9	12	44,4	11	21,2	3	11,1
Jun	33	63,5	11	50,0	12	23,1	6	27,3	7	13,5	5	22,7
Jul	41	70,7	13	56,5	11	19,0	5	21,7	6	10,3	5	21,7
Ago	34	54,0	14	45,2	19	30,2	8	25,8	10	15,9	9	29,0
Set	32	57,1	18	58,1	15	26,8	6	19,4	9	16,1	7	22,6
Out	28	50,9	18	62,1	16	29,1	5	17,2	11	20,0	6	20,7
Nov	35	67,3	14	50,0	12	23,1	11	39,3	5	9,6	3	10,7
Dez	21	61,8	10	66,7	8	23,5	3	20,0	5	14,7	2	13,3

Tabela 04 – Nível de hemoglobina x sexo

Mês	Sexo- $\bar{x} \pm DP$		valor - p
	Feminino	Masculino	
Jan	10,92±01,89	11,10±1,37	0,657
Fev	11,11±1,96	10,95±1,52	0,703
Mar	11,52±4,30	10,80±1,47	0,372
Abr	10,59±2,16	10,63±1,43	0,923
Mai	11,14±2,12	11,10±2,23	0,935
Jun	10,70±1,97	11,22±1,95	0,241
Jul	10,39±1,77	11,13±1,94	0,069
Ago	12,41±11,63	10,93±1,94	0,464
Set	11,04±1,72	11,02±1,79	0,805
Out	10,55±1,87	11,01±1,21	0,915
Nov	10,48±1,96	10,37±1,47	0,167
Dez	11,06±1,85	11,02±1,79	0,847

Tabela 05 – Correlação entre nível de hemoglobina x idade

Mês	τ	valor – p
Jan	0,060	0,431
Fev	0,046	0,543
Mar	0,018	0,812
Abr	0,084	0,255
Mai	0,065	0,382
Jun	0,039	0,591
Jul	-0,007	0,922
Ago	-0,052	0,470
Set	0,001	0,992
Out	0,019	0,790
Nov	0,040	0,586
Dez	0,110	0,265

Tabela 06 – Sexo x uso de eritropoetina por mês

Mês	Sexo- $\bar{x} \pm DP$		valor – p
	Feminino	Masculino	
Jan	2,58±0,87	2,45±0,88	0,529
Fev	2,42±0,95	2,42±0,90	0,982
Mar	2,37±0,93	2,67±0,93	0,164
Abr	2,51±0,85	2,81±0,74	0,112
Mai	2,59±0,92	2,85±0,72	0,182
Jun	3,76±9,57	2,63±0,89	0,529
Jul	2,59±0,88	2,68±1,03	0,663
Ago	2,61±0,83	2,53±1,15	0,683
Set	2,55±0,89	2,50±1,12	0,790
Out	2,49±0,95	2,55±1,11	0,777
Nov	2,6±0,94	2,47±1,19	0,584
Dez	2,39±0,88	2,75±1,16	0,383

Tabela 07 – Correlação entre idade x uso de eritropoetina mensal

Mês	τ	valor – p
Jan	-0,242	0,007
Fev	-0,270	0,008
Mar	-0,184	0,030
Abr	-0,226	0,008
Mai	-0,199	0,022
Jun	-0,175	0,036
Jul	-0,064	0,450
Ago	-0,032	0,700
Set	0,044	0,590
Out	0,032	0,698
Nov	0,028	-0,753
Dez	-0,182	0,225