

## **A insidiosa anemia por doença crônica - Uma revisão integrativa**

**The insidiousness of chronic disease anemia - A integrative review**

**Anemia insidiosa debida a enfermedades crónicas - Una revisión integradora**

Recebido: 26/09/2024 | Revisado: 03/10/2024 | Aceitado: 04/10/2024 | Publicado: 09/10/2024

**Maria Clara Mansur de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5484-2222>  
Centro Universitário de Valença, Brasil  
Email: [mariaclmansurm@gmail.com](mailto:mariaclmansurm@gmail.com)

**Ana Carolina Magalhães Chagas e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-702X>  
Centro Universitário de Valença, Brasil  
Email: [anacarolmchagas@gmail.com](mailto:anacarolmchagas@gmail.com)

**Drielly Rodrigues de Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9865-2792>  
Centro Universitário de Valença, Brasil  
Email: [driellydemoraes@hotmail.com](mailto:driellydemoraes@hotmail.com)

**Camila Reis Campos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2856-8496>  
Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil  
Email: [camila.campos@aluno.unifenas.br](mailto:camila.campos@aluno.unifenas.br)

### **Resumo**

**Introdução:** A Anemia por Doença Crônica (ADC) é um tipo de anemia associada a doenças inflamatórias, infecciosas, autoimunes ou neoplásicas, caracterizada pela redução da produção de hemácias e alterações no metabolismo do ferro. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo revisar as abordagens contemporâneas e multidisciplinares no diagnóstico e no tratamento da anemia provocada por doenças crônicas destacando os avanços recentes e as lacunas científicas. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca das características clínicas gerais sobre a anemia desencadeada por doenças de curso crônico. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “Anemia”; “Doença Crônica”; “Propedêutica”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** Os estudos demonstraram que a fisiopatologia envolve o aumento da produção de hepcidina, levando à restrição do ferro disponível para a eritropoiese. O manejo inclui o controle da doença subjacente e, em alguns casos, a utilização de agentes estimuladores da eritropoiese ou suplementação de ferro intravenoso. **Conclusão:** A anemia por doença crônica representa um desafio clínico por sua íntima relação com doenças subjacentes de difícil controle, como as inflamatórias e neoplásicas. O sucesso do tratamento depende da eficácia no manejo da condição primária e da adequação da terapia para a anemia. A individualização do tratamento é essencial para minimizar os riscos associados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Anemia; Doença crônica; Propedêutica.

### **Abstract**

**Introduction:** Anemia due to Chronic Disease (ADC) is a type of anemia associated with inflammatory, infectious, autoimmune or neoplastic diseases, characterized by reduced red blood cell production and alterations in iron metabolism. **Objective:** This study aims to review contemporary and multidisciplinary approaches to the diagnosis and treatment of anemia caused by chronic diseases, highlighting recent advances and scientific gaps. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review on the general clinical characteristics of anemia triggered by chronic diseases. The PICO strategy was used to develop the guiding question. In addition, the descriptors “Anemia”; “Chronic Disease”; “Propaedeutics” were cross-referenced in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar and Virtual Health Library (VHL) databases. **Results and Discussion:** The studies showed that the pathophysiology involves increased production of hepcidin, leading to a restriction of the iron available for erythropoiesis. Management includes control of the underlying disease and, in some cases, the use of erythropoiesis-stimulating agents or intravenous iron supplementation. **Conclusion:** Anemia due to chronic disease represents a clinical challenge due to its close relationship with underlying diseases that are difficult to control, such as inflammatory and neoplastic diseases. Successful treatment depends on effective management of the

primary condition and the appropriateness of anemia therapy. Individualization of treatment is essential to minimize the associated risks and improve patients' quality of life.

**Keywords:** Anemia; Chronic disease; Propaedeutics.

### Resumen

**Introducción:** La Anemia Debida a Enfermedades crónicas (ADC) es un tipo de anemia asociada a enfermedades inflamatorias, infecciosas, autoinmunes o neoplásicas, caracterizada por una reducción en la producción de glóbulos rojos y alteraciones en el metabolismo del hierro. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo revisar los enfoques contemporáneos y multidisciplinarios para el diagnóstico y tratamiento de la anemia causada por enfermedades crónicas, destacando los avances recientes y las lagunas científicas. **Materiales y métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica integradora sobre las características clínicas generales de la anemia causada por enfermedades crónicas. Se utilizó la estrategia PICO para desarrollar la pregunta guía. Además, se cruzaron los descriptores “Anemia”; “Enfermedad Crónica”; “Propedéutica” en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y Virtual Health Library (BVS). **Resultados y discusión:** Los estudios mostraron que la fisiopatología implica un aumento de la producción de hepcidina, lo que conduce a una restricción del hierro disponible para la eritropoyesis. El tratamiento incluye el control de la enfermedad subyacente y, en algunos casos, el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis o la administración de suplementos de hierro por vía intravenosa. **Conclusión:** La anemia debida a enfermedades crónicas representa un reto clínico debido a su estrecha relación con enfermedades subyacentes difíciles de controlar, como las enfermedades inflamatorias y neoplásicas. El éxito del tratamiento depende de la gestión eficaz de la enfermedad primaria y de la idoneidad del tratamiento de la anemia. La individualización del tratamiento es esencial para minimizar los riesgos asociados y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Anemia; Enfermedad crónica; Propedéutica.

## 1. Introdução

A anemia provocada por doença crônica (ADC), também conhecida como anemia de inflamação, configura-se como uma das mais prevalentes formas de anemia em pacientes que convivem com doenças inflamatórias, infecciosas, neoplásicas e outras condições crônicas. Sua fisiopatologia é complexa e envolve um estado inflamatório prolongado, o qual leva a alterações significativas no metabolismo do ferro, inibindo a sua liberação pelas reservas corporais e prejudicando sua utilização na eritropoiese. Ademais, ocorre uma diminuição na produção de eritropoetina e uma redução da sobrevivência dos eritrócitos, o que culmina na redução da massa de hemoglobina circulante. A distinção da ADC em relação a outras formas de anemia, como a ferropriva, reside principalmente na presença de níveis normais ou até elevados de ferro corporal, mas com sua utilização eficaz bloqueada pelo sistema reticuloendotelial, um aspecto crítico que demonstra a relação intrínseca entre a inflamação e o distúrbio hematológico (Weiss et al., 2019).

Epidemiologicamente, a ADC é a segunda causa mais comum de anemia no mundo, perdendo apenas para a anemia ferropriva. Estudos indicam que cerca de 30% a 40% dos pacientes com doenças crônicas, como insuficiência renal crônica, artrite reumatoide, câncer e infecções crônicas, apresentam algum grau de anemia de inflamação. Estima-se que, globalmente, mais de 1 bilhão de pessoas sejam afetadas por essa condição, sendo que sua prevalência aumenta proporcionalmente com a idade e com o agravamento das comorbidades subjacentes. Em pacientes com insuficiência renal crônica, por exemplo, até 60% desenvolvem ADC, refletindo a sua estreita associação com doenças de longa duração e estados inflamatórios persistentes. Ademais, essa condição acomete desproporcionalmente a população idosa, em que a prevalência da anemia em geral atinge até 50% em indivíduos acima de 85 anos (Rakhmanova et al., 2023).

No âmbito clínico, os sintomas da ADC frequentemente se sobrepõem aos das doenças subjacentes, dificultando um diagnóstico imediato. Os pacientes, além de manifestarem sinais clássicos de anemia, como fadiga intensa, palidez e dispneia, frequentemente apresentam uma evolução mais insidiosa da condição, já que os sintomas são, muitas vezes, atribuídos à progressão da doença de base. Em particular, a coexistência de estados inflamatórios crônicos contribui para a subvalorização da anemia como um problema independente, atrasando sua abordagem terapêutica. O diagnóstico da ADC, ainda que desafiador, depende fundamentalmente da exclusão de outras causas de anemia. A presença de níveis elevados de marcadores inflamatórios,

como a proteína C-reativa (PCR) e a ferritina, associados a uma baixa saturação de transferrina e a um ferro sérico reduzido, são os principais achados laboratoriais que diferenciam a ADC da anemia ferropriva. Esses aspectos clínico-diagnósticos são cruciais, especialmente porque a terapia dirigida à doença subjacente nem sempre resulta na resolução da anemia, exigindo intervenções terapêuticas específicas (Fraenkel et al., 2017; Ganz, 2019).

Diante desse contexto, a investigação aprofundada sobre a anemia provocada por doença crônica revela-se de extrema importância. Primeiramente, a ADC não apenas agrava o estado funcional dos pacientes, mas também está diretamente relacionada ao aumento da morbidade e mortalidade, principalmente em populações com doenças crônicas graves. Pacientes com ADC têm menor resposta imunológica, pior desempenho físico e maior risco de hospitalização. Além disso, o controle inadequado dessa forma de anemia pode, frequentemente, contribuir para a deterioração do quadro clínico geral, como é evidenciado em pacientes com insuficiência renal ou doenças neoplásicas, em que a anemia está associada a piores prognósticos (Ganz, 2019).

O objetivo desta revisão, portanto, é identificar na literatura existente conhecimentos sedimentados acerca da anemia de doença crônica, sobretudo, em relação aos aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos, com o intuito de expandir e facilitar a abordagem dessa condição nos centros médicos de atendimento, haja vista sua grande incidência e prevalência ao redor do mundo.

## 2. Metodologia

É um dos objetivos da revisão integrativa da literatura analisar, compreender e sintetizar, de forma crítica, estudos já publicados sobre determinado tema, permitindo uma visualização ampliada de conhecimentos previamente sedimentados. Esse tipo de estudo acadêmico permite identificar lacunas, analisar o que já foi consolidado e buscar novas formas de se abordar o tema em questão, com base em evidências científicas. No presente estudo, será utilizada essa forma de revisão integrativa para dissertar sobre a anemia por doença crônica, reunindo estudos recentes que abordam sua fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento, com o objetivo de oferecer uma análise atualizada e aprofundada sobre o tema (Brum et al., 2015).

Para responder à questão norteadora "O que a literatura especializada em saúde dos últimos 10 anos revela sobre os aspectos clínicos, epidemiológicos, propedêuticos e terapêuticos anemia por doença crônica?", foi realizada uma pesquisa nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), abrangendo a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a Scientific Electronic Library Online (SciELO), a Cochrane e a USA National Library of Medicine (PubMed). A busca por artigos focou no desfecho proposto, utilizando descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), permitindo a utilização de uma terminologia padronizada em português, inglês e espanhol. Os descritores selecionados foram: anemia, doença crônica e propedêutica. O cruzamento das palavras-chave foi realizado por meio dos operadores booleanos "and", "or", "not", "e", "ou", "não", "y", "o bien" e "no".

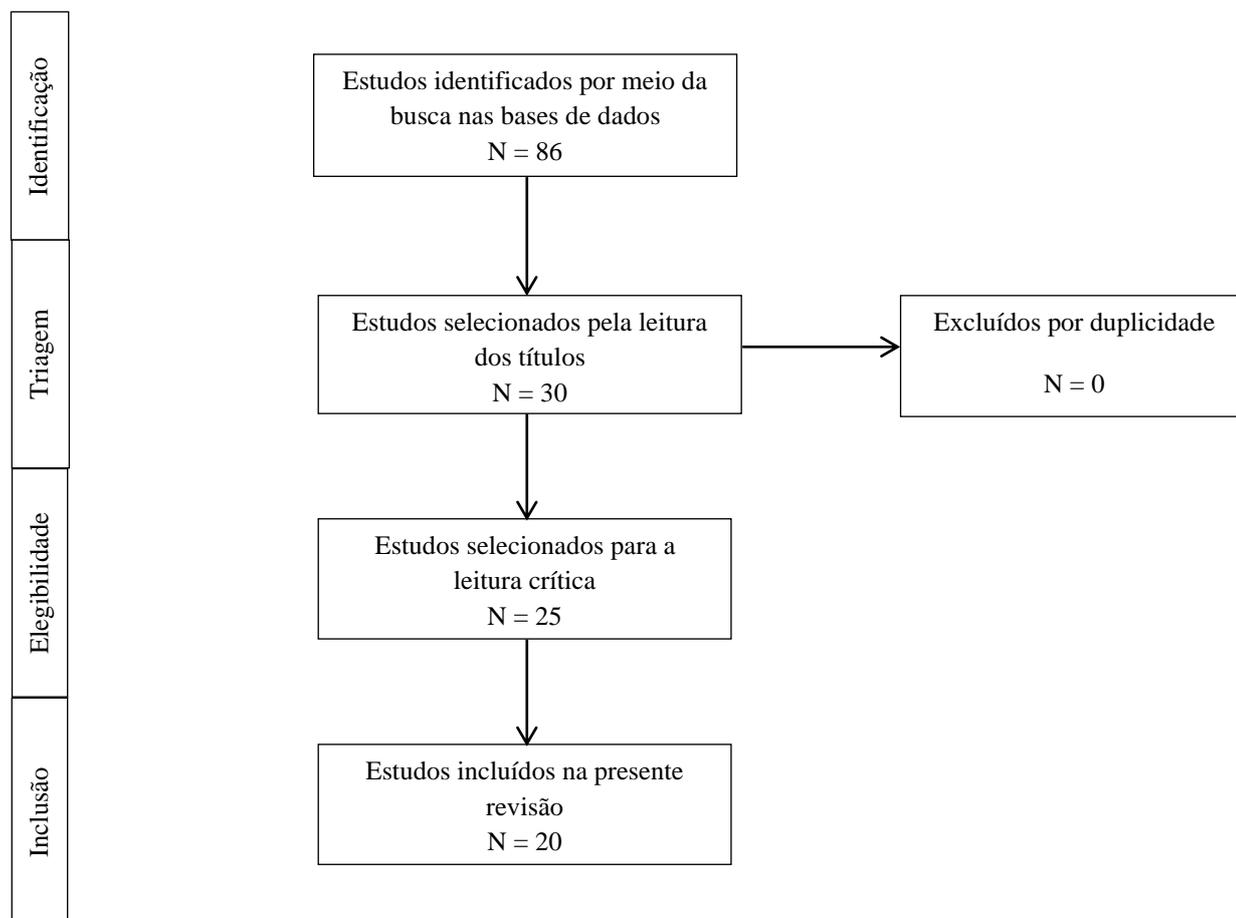
A busca foi realizada durante o mês de Setembro do ano de 2024. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês, espanhol e português, publicados nos anos de 2014 a 2024, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, que não foram submetidos a revisão por pares, que não tiveram enfoque na anemia por doença crônica, sobretudo em relação aos aspectos clínicos e prognósticos, portanto, foram excluídos por não obedecerem aos critérios.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 86 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 30 artigos foram selecionados. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente

aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 10 artigos não foram utilizados por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados.

A seguir, a Figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

**Figura 1** - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores, com dados da pesquisa (2024).

### 3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e a metodologia do estudo realizado.

**Tabela 1** – Visão geral dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sobre a anemia provocada por doenças crônicas.

Estudo	Título	Metodologia do Estudo
1. Begum et al., (2019)	Anemia of Inflammation with An Emphasis on Chronic Kidney Disease	Revisão de Literatura
2. Boshuizen et al., (2019)	Development of a model for anemia of inflammation that is relevant to critical care	Revisão de Literatura

3. Farinha et al., (2022)	Anemia da Doença Renal Crônica: O Estado da Arte	Revisão de Literatura
4. Filho et al., (2022)	A relação dos mecanismos fisiopatológicos entre a anemia e a doença renal crônica	Revisão de Literatura
5. Fraenkel et al., (2017)	Anemia of Inflammation: A Review	Revisão de Literatura
6. Ganz, (2019)	Anemia of Inflammation	Revisão de Literatura
7. Gaspar et al., (2014)	Anemia in malignancies: Pathogenetic and diagnostic considerations	Revisão de Literatura
8. Gluba-Brzózka et al., (2020)	The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients	Revisão de Literatura
9. Ismaiel et al., (2020)	Anemia of Chronic Disease: Epidemiology and Pathophysiological Mechanisms – Literature Review	Revisão de Literatura
10. Junior et al., (2019)	Anemia de doença crônica na doença renal crônica	Revisão de Literatura
11. Kim et al., (2014)	A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin	Revisão de Literatura
12. Lezhenko et al., (2019)	Pathogenetic role of nitrosative and oxidative stress in the development of anemia of inflammation in Young children	Revisão de Literatura
13. Marques et al., (2022)	The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation	Revisão de Literatura
14. Melo et al., (2020)	Anemia da doença crônica: uma revisão da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento	Revisão de Literatura
15. Nemeth et al., (2014)	Anemia of Inflammation	Revisão de Literatura
16. Nita et al., (2021)	Role of Hepcidin in Anemia of Chronic Disease In Rheumatoid Arthritis	Revisão de Literatura
17. Rakhmanova et al., (2019)	Anemia Of Chronic Disease in The Elderly	Revisão de Literatura
18. Wang et al., (2016)	Hepcidin regulation in the anemia of inflammation	Revisão de Literatura
19. Weiss et al., (2019)	Anemia of inflammation	Revisão de Literatura
20. Wicinski et al., (2020)	Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics— Better Treatment?	Revisão de Literatura

Fonte: Elaborado pelos autores, com dados da pesquisa (2024).

O presente estudo avaliou 20 trabalhos sobre a anemia por doença crônica, os quais evidenciaram aspectos fisiopatológicos e clínicos das doenças que foram estudados e utilizados como embasamento teórico para a ampliação dos

conhecimentos acerca da temática supracitada. Ademais, é de suma importância que essa doença seja abordada de forma ampla, uma vez que ela se destaca como uma condição prevalente nos centros de atendimento médico, o que reforça a importância de ser uma patologia dominada pelo profissional de saúde.

### 3.1 Etiologias e Fisiopatologia

A anemia provocada por doença crônica (ADC) é uma condição multifatorial, cuja etiologia está intimamente relacionada à presença de estados inflamatórios ou infecciosos crônicos, além de doenças neoplásicas e autoimunes. Essas condições promovem uma série de alterações no metabolismo do ferro, na produção de eritropoetina e na resposta medular à eritropoiese, culminando na redução da produção de glóbulos vermelhos. As doenças que mais frequentemente desencadeiam a ADC incluem a insuficiência renal crônica, doenças autoimunes como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, infecções persistentes, como tuberculose e endocardite, além de neoplasias sólidas e hematológicas, como linfomas e carcinomas. Nesses contextos, o processo inflamatório crônico gera uma cascata de eventos fisiopatológicos que afeta diretamente o equilíbrio hematológico (Weiss et al., 2019).

O mecanismo central da fisiopatologia da ADC está relacionado à ativação da resposta inflamatória sistêmica, que envolve citocinas pró-inflamatórias, especialmente a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-1 (IL-1). Essas citocinas desempenham um papel crucial ao estimularem a produção de hepcidina, um hormônio regulador do ferro, sintetizado principalmente pelo fígado. A hepcidina, em condições normais, regula a absorção intestinal de ferro e a liberação de ferro armazenado nos macrófagos. Contudo, em situações inflamatórias, sua produção é acentuadamente aumentada, o que inibe a ferroportina, uma proteína que facilita a liberação de ferro dos enterócitos e dos macrófagos. Consequentemente, o ferro fica retido nas reservas de macrófagos e células hepáticas, o que resulta em uma diminuição do ferro sérico disponível para a eritropoiese, mesmo com reservas corporais normais ou elevadas. Esse bloqueio funcional da disponibilização do ferro é um dos pilares da fisiopatologia da ADC e explica a característica distintiva dessa anemia: a presença de ferritina elevada e ferro sérico baixo (Boshuizen et al., 2019; Fraenkel et al., 2017).

Além do metabolismo alterado do ferro, há uma redução significativa na resposta eritropoiética. A inflamação crônica interfere na produção de eritropoetina (EPO), um hormônio produzido nos rins que estimula a medula óssea a produzir glóbulos vermelhos. Sob condições normais de anemia, os níveis de EPO aumentam para compensar a diminuição da oxigenação tecidual, induzindo a proliferação de precursores eritroides. No entanto, na ADC, esse mecanismo de compensação é prejudicado. As citocinas inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a IL-1, suprimem diretamente a produção de eritropoetina pelos rins, além de reduzir a sensibilidade da medula óssea a esse hormônio. Assim, mesmo em condições de hipoxia relativa, a medula não responde adequadamente, exacerbando o quadro anêmico (Farinha et al., 2022; Wang et al., 2016).

Outro aspecto relevante da fisiopatologia da ADC é a diminuição da sobrevivência dos eritrócitos circulantes. O processo inflamatório crônico resulta em um aumento do estresse oxidativo e da ativação de macrófagos, o que contribui para uma hemólise extravascular leve, mas clinicamente significativa. Os glóbulos vermelhos, sob essas condições, têm sua vida útil reduzida de aproximadamente 120 dias para cerca de 70 a 90 dias, o que agrava ainda mais o quadro de anemia. Embora essa hemólise não seja tão pronunciada quanto em outras formas de anemia hemolítica, ela desempenha um papel importante na manutenção dos baixos níveis de hemoglobina observados na ADC. Adicionalmente, as alterações no metabolismo do ferro e na eritropoiese são acompanhadas por uma redução na produção de hemoglobina. As citocinas inflamatórias afetam a produção de globina, a proteína que compõe a hemoglobina, reduzindo assim a capacidade de síntese de hemoglobina pela medula óssea. Este fenômeno, associado à escassez de ferro biodisponível, cria um ciclo vicioso em que a produção de glóbulos vermelhos é prejudicada em todos os níveis, desde a eritropoiese até a síntese de hemoglobina e a sobrevivência dos eritrócitos (Lezhenko et al., 2019; Marques et al., 2022).

### 3.2 Quadro Clínico

Em relação aos aspectos clínicos, o quadro da anemia provocada por doença crônica (ADC) tende a ser insidioso e, muitas vezes, mascarado pelos sintomas da doença subjacente que origina a condição inflamatória crônica. Os sinais e sintomas da ADC são tipicamente menos graves e evoluem de forma mais lenta em comparação com outras formas de anemia, como a anemia ferropriva. Isso se deve ao fato de que, apesar da diminuição da hemoglobina, o organismo se adapta progressivamente à hipoxia tecidual, permitindo que o paciente suporte níveis mais baixos de hemoglobina sem manifestações clínicas agudas. Ainda assim, os sintomas gerais de anemia, como fadiga, fraqueza, dispneia aos esforços e palidez, estão presentes e podem comprometer significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Boshuizen et al., 2019; Rakhmanova et al., 2023).

A redução na oxigenação tecidual leva a uma diminuição no metabolismo aeróbico, causando uma sensação de cansaço mesmo após pequenos esforços. Essa fadiga, frequentemente descrita como debilitante, afeta a realização de atividades diárias, sendo um dos principais fatores que comprometem a funcionalidade do paciente, especialmente aqueles com comorbidades que já limitam sua capacidade física. A dispneia, ou falta de ar aos esforços, também é uma manifestação comum. Embora essa sintomatologia seja frequente em pacientes com doenças pulmonares ou cardiovasculares crônicas, a anemia pode agravar substancialmente a percepção de falta de ar, uma vez que a diminuição da hemoglobina reduz a capacidade do sangue de transportar oxigênio adequadamente para os tecidos, obrigando o sistema respiratório a compensar o déficit. Além disso, pacientes podem relatar tonturas e palpitações, que são desencadeadas pela tentativa compensatória do sistema cardiovascular de aumentar o débito cardíaco em resposta à menor disponibilidade de oxigênio circulante. Esse aumento da frequência cardíaca pode resultar em uma sensação de palpitações ou batimentos cardíacos acelerados, especialmente durante o esforço físico (Melo et al., 2020; Nemeth et al., 2019).

Apesar desses sintomas clássicos de anemia, o quadro clínico da ADC pode ser subestimado, já que muitos pacientes apresentam concomitantemente doenças inflamatórias ou infecciosas graves, como artrite reumatoide, insuficiência renal crônica ou infecções crônicas, que possuem manifestações clínicas dominantes e potencialmente mascaradoras da anemia. Nesses casos, o quadro inflamatório crônico pode ser tão pronunciado que os sintomas da anemia passam despercebidos, sendo atribuídos à piora da doença de base. Por exemplo, em pacientes com insuficiência renal crônica, é comum que a dispneia e a fadiga sejam vistas como consequências diretas da progressão da insuficiência renal, dificultando o reconhecimento da anemia como uma entidade independente que também requer tratamento (Begum et al., 2019; Nita et al., 2021).

Outro fator que contribui para a apresentação clínica mais leve da ADC é o fato de que os níveis de hemoglobina geralmente não caem de forma abrupta, permitindo que o corpo se adapte ao déficit progressivo de oxigênio. Esse fenômeno adaptativo, embora mantenha o paciente relativamente funcional por mais tempo, acaba mascarando o impacto total da anemia. O cérebro e o coração, órgãos mais sensíveis à hipoxia, são os principais alvos dessa adaptação crônica, o que justifica a presença de sintomas cognitivos, como falta de concentração e perda de memória, em pacientes com ADC, além de um aumento no risco de eventos cardiovasculares. Outro aspecto clínico relevante é o efeito da ADC sobre o sistema imune. A anemia crônica, associada a um estado inflamatório prolongado, pode comprometer a função imune, tornando os pacientes mais suscetíveis a infecções. Esse risco é particularmente relevante em pacientes com doenças inflamatórias ou autoimunes, nos quais a anemia não só piora a capacidade de combate às infecções, como também pode dificultar a resposta terapêutica a tratamentos como imunossuppressores ou antibióticos. Essa imunossupressão secundária à anemia, embora menos reconhecida, é uma complicação potencialmente grave, sobretudo em populações vulneráveis, como idosos e pacientes imunocomprometidos (Filho et al., 2022; Gaspar et al., 2014).

### 3.3 Diagnóstico

O diagnóstico da anemia provocada por doença crônica (ADC) envolve uma abordagem multifatorial, uma vez que sua detecção depende da combinação de achados clínicos e laboratoriais, além da avaliação detalhada da condição inflamatória ou infecciosa subjacente. Como a ADC ocorre em associação com doenças crônicas inflamatórias, autoimunes, infecciosas ou neoplásicas, o desafio diagnóstico reside não apenas na identificação da anemia em si, mas na diferenciação das suas causas, especialmente em relação à anemia ferropriva, que pode coexistir em algumas situações. Dessa forma, a propedêutica diagnóstica precisa ser meticulosa, envolvendo anamnese, exames laboratoriais e, em casos selecionados, investigações mais profundas para avaliar a fisiopatologia subjacente (Filho et al., 2022; Gaspar et al., 2014).

O primeiro passo no diagnóstico da ADC é a suspeita clínica, geralmente estabelecida diante de um paciente com uma doença crônica estabelecida e sintomas sugestivos de anemia, como fadiga, fraqueza e dispnéia. No entanto, como esses sintomas são inespecíficos, uma investigação laboratorial detalhada é essencial. No hemograma, a anemia da ADC geralmente se apresenta como normocítica e normocrômica, com uma hemoglobina ligeiramente reduzida, mas raramente inferior a 9 g/dL. Contudo, em estágios mais avançados ou em condições crônicas de longa duração, a anemia pode tornar-se microcítica e hipocrômica, mimetizando a anemia ferropriva. A contagem de reticulócitos, geralmente baixa, reflete a inibição da eritropoiese pela inflamação crônica (Nemeth et al., 2014).

A avaliação dos marcadores de ferro é fundamental para a confirmação diagnóstica e diferenciação entre a ADC e a anemia ferropriva. A ferritina sérica, que reflete as reservas de ferro corporais, está tipicamente normal ou elevada na ADC, uma vez que o ferro se encontra "aprisionado" nos macrófagos devido à ação da hepcidina, o hormônio responsável pela regulação do ferro em situações de inflamação. Esse dado contrasta com a anemia ferropriva, na qual a ferritina está geralmente diminuída. Entretanto, é importante ressaltar que a ferritina também é um reagente de fase aguda, elevando-se em resposta à inflamação. Assim, a combinação de níveis elevados de ferritina com uma baixa saturação de transferrina (abaixo de 20%) e uma redução no ferro sérico é altamente sugestiva de ADC. A capacidade total de ligação do ferro (CTLF) geralmente encontra-se normal ou reduzida, ao contrário da anemia ferropriva, onde tende a estar aumentada (Nemeth et al., 2014; Nita et al., 2021).

Além dos parâmetros relacionados ao metabolismo do ferro, outros marcadores laboratoriais podem ser úteis no diagnóstico diferencial. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) estão frequentemente elevadas em pacientes com ADC, refletindo a presença de um estado inflamatório crônico. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), também podem ser detectados e corroboram a fisiopatologia subjacente da anemia. Contudo, esses marcadores inflamatórios, embora úteis, não são específicos para a ADC, sendo importantes para monitorar a atividade da doença inflamatória de base (Nemeth et al., 2014; Nita et al., 2021).

Ao aprofundar a propedêutica diagnóstica, é necessário considerar as principais etiologias da ADC, já que cada uma delas apresenta peculiaridades que podem guiar a investigação. Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), por exemplo, além das alterações relacionadas ao metabolismo do ferro, a dosagem de eritropoetina (EPO) sérica tem um papel relevante no diagnóstico diferencial. Pacientes com IRC frequentemente apresentam níveis reduzidos de EPO, o que contribui diretamente para a anemia, e a administração exógena de agentes estimuladores de eritropoiese pode ser parte do manejo terapêutico. Nesse contexto, a exclusão de outras causas de anemia, como a anemia ferropriva, é crucial, especialmente porque a IRC pode coexistir com deficiência de ferro, exacerbando o quadro clínico (Begum et al., 2019; Gluba-Brzózka et al., 2020).

Nas doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico, o diagnóstico da ADC pode ser desafiador, pois essas condições frequentemente cursam com inflamação sistêmica crônica e múltiplas comorbidades que complicam a avaliação. A presença de marcadores sorológicos específicos, como o fator reumatoide (FR) e os anticorpos antinucleares (ANA), pode confirmar a natureza autoimune da doença subjacente. No entanto, a correlação entre os níveis de ferritina elevada e a baixa saturação de transferrina, associada à anemia normocítica, sugere fortemente a presença de ADC.

Nesses casos, a resposta terapêutica à imunossupressão pode reduzir a inflamação e melhorar indiretamente o quadro anêmico. Em doenças neoplásicas, particularmente nos linfomas e em neoplasias sólidas avançadas, a inflamação sistêmica induzida pelo tumor também pode levar à ADC. Aqui, o diagnóstico diferencial deve incluir a possibilidade de infiltração medular pelo tumor, o que pode resultar em pancitopenia, e a anemia pode não ser apenas secundária à inflamação, mas também a outros fatores, como deficiência de nutrientes ou efeitos adversos de tratamentos quimioterápicos. A biópsia de medula óssea pode ser necessária em casos suspeitos, revelando infiltração tumoral ou alterações consistentes com anemia hipoproliferativa (Kim et al., 2014; Ismaiel et al., 2020).

### 3.4 Tratamento

O tratamento da anemia provocada por doença crônica (ADC) envolve uma abordagem multifacetada, pois o manejo bem-sucedido depende da correção da condição subjacente, além de estratégias específicas para tratar a anemia propriamente dita. De forma geral, o tratamento de ADC visa melhorar a qualidade de vida do paciente, reduzir os sintomas de anemia e, em casos mais graves, evitar complicações decorrentes da hipoxemia tecidual prolongada. A abordagem terapêutica, portanto, deve ser individualizada, considerando a etiologia subjacente, a gravidade da anemia, e a presença de comorbidades (Junior et al., 2019).

Inicialmente, o foco do tratamento da ADC deve ser na otimização da terapia para a doença crônica subjacente, seja ela de origem inflamatória, infecciosa, autoimune ou neoplásica. Ao controlar a inflamação crônica, que é o principal fator fisiopatológico da anemia, há uma diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que são responsáveis por inibir a eritropoiese e aumentar a produção de hepcidina, o regulador negativo do ferro. Dessa forma, o controle da doença de base frequentemente leva a uma melhora significativa do quadro anêmico, reduzindo a necessidade de intervenções específicas voltadas diretamente para a anemia (Melo et al., 2020).

Contudo, em muitos casos, o tratamento da anemia é necessário, especialmente quando a melhora da condição subjacente é lenta ou insuficiente. A suplementação de ferro, por via oral ou intravenosa, é geralmente ineficaz na ADC, devido à disfunção no metabolismo do ferro. O aumento da hepcidina, típico da inflamação crônica, impede a liberação de ferro dos estoques reticuloendoteliais e diminui a absorção intestinal do mineral. Assim, ao contrário da anemia ferropriva, onde a suplementação de ferro é o tratamento de escolha, na ADC o ferro administrado pode não ser adequadamente utilizado, sendo necessário considerar outras abordagens terapêuticas (Wicinski et al., 2020).

A administração de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE), como a eritropoetina recombinante humana (rhEPO) e o darbepoetina-alfa, é frequentemente indicada em pacientes com ADC, especialmente aqueles com doenças crônicas que afetam diretamente a produção de eritropoetina, como a insuficiência renal crônica (IRC). Nessas situações, a deficiência de eritropoetina é um dos principais mecanismos da anemia, e a terapia com AEE pode corrigir efetivamente a anemia, reduzindo a necessidade de transfusões sanguíneas. No entanto, essa terapia não é isenta de riscos, pois o uso de AEE pode estar associado a eventos tromboembólicos, hipertensão e, em alguns casos, piora da sobrevida em pacientes oncológicos (Wicinski et al., 2020).

No contexto da insuficiência renal crônica, o tratamento da anemia é essencial para reduzir a morbidade cardiovascular associada à hipoxemia crônica. Além da administração de eritropoetina, pacientes com IRC muitas vezes se beneficiam da suplementação de ferro intravenoso, que pode ser utilizada de forma concomitante aos AEE para otimizar a resposta eritropoiética. Estudos demonstram que a combinação de AEE com ferro intravenoso pode reduzir a necessidade de doses mais altas de eritropoetina, minimizando os efeitos adversos relacionados ao tratamento. Além disso, o controle rigoroso da pressão arterial, associado à monitoração da função renal e dos níveis de hemoglobina, é fundamental para garantir a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo (Junior et al., 2019).

Nas doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico, o tratamento da anemia envolve o controle rigoroso da atividade inflamatória com imunossupressores e agentes biológicos. A modulação da inflamação com o uso de metotrexato, leflunomida ou agentes anti-TNF, por exemplo, pode não apenas melhorar o controle da doença de base, mas também reduzir a produção de citocinas que inibem a eritropoiese e aumentam a produção de hepcidina. Nesses pacientes, o uso de AEE pode ser considerado, especialmente em casos refratários ao controle inflamatório, mas a monitoração regular da resposta ao tratamento e dos potenciais efeitos adversos é imprescindível. Em casos mais graves, a transfusão sanguínea pode ser necessária, especialmente quando a anemia é sintomática ou se desenvolve rapidamente (Nita et al., 2021).

No caso de doenças neoplásicas, o tratamento da ADC depende da natureza da neoplasia e da resposta ao tratamento oncológico. A quimioterapia pode exacerbar a anemia ao inibir a medula óssea, e a transfusão sanguínea é muitas vezes utilizada para correção rápida da anemia em pacientes com sintomas graves ou comorbidades que limitam a oxigenação tecidual. Embora os AEE sejam utilizados em algumas situações, estudos demonstraram que o uso de eritropoetina em pacientes oncológicos pode estar associado a um pior prognóstico, incluindo aumento do risco de progressão tumoral. Para pacientes com doenças inflamatórias crônicas infecciosas, como tuberculose ou osteomielite, o tratamento da anemia envolve a erradicação da infecção subjacente. O uso de antibióticos de longo prazo, associado ao suporte nutricional adequado, pode ser suficiente para reverter a anemia nesses pacientes, à medida que a inflamação sistêmica diminui. No entanto, em casos graves ou refratários, a transfusão sanguínea pode ser necessária, especialmente se houver risco de descompensação cardiovascular devido à hipoxemia crônica (Melo et al., 2020; Nemeth et al., 2014).

#### 4. Conclusão

Elucida-se, portanto, que a anemia provocada por doença crônica (ADC) resulta de processos inflamatórios, infecciosos, autoimunes ou neoplásicos que interferem na eritropoiese e no metabolismo do ferro. A fisiopatologia envolve a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , que aumentam a síntese de hepcidina, inibindo a liberação e a absorção de ferro. Clinicamente, a ADC é caracterizada por fadiga, palidez e dispneia leve, sendo importante diferenciá-la de outras formas de anemia através de exames laboratoriais, como hemograma e ferritina. O diagnóstico baseia-se na identificação da doença de base e nos níveis de hemoglobina reduzidos, com ferro sérico baixo e ferritina elevada.

O tratamento da ADC inclui a correção da doença subjacente, como o controle da inflamação ou infecção, e, quando necessário, o uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) ou transfusões sanguíneas em casos graves. A suplementação de ferro, geralmente intravenosa, pode ser indicada em casos selecionados, mas a resposta é limitada pela alta hepcidina. No contexto da insuficiência renal crônica, a combinação de AEE com ferro intravenoso é eficaz, enquanto, em doenças neoplásicas, o uso de eritropoetina é cauteloso devido aos riscos. A terapêutica, portanto, deve ser individualizada, considerando a gravidade da anemia e a resposta à doença subjacente.

Essa análise reforça a importância de conduzir estudos com elevado rigor científico sobre essa doença, adotando uma perspectiva mais abrangente e multidisciplinar. Além disso, é imprescindível investigar a fundo os mecanismos anatômicos, fisiopatológicos e os aspectos terapêuticos envolvidos, já que esses fatores são cruciais para a plena compreensão dos casos. No futuro, a realização de estudos prospectivos e pesquisas epidemiológicas detalhadas será essencial para avaliar melhor os resultados em diferentes cenários clínicos. Isso permitirá o desenvolvimento de novas abordagens para o manejo da anemia desencadeada por doenças crônicas, com o objetivo de garantir um cuidado integral, eficaz e humanizado para os pacientes.

#### Referências

Begum, S., & Latunde-Dada, G. O. (2019). Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease. *Nutrients*, 11(10), 2424.

- Boshuizen, M., van Bruggen, R., Zaat, S. A., Schultz, M. J., Aguilera, E., Motos, A., ... & Juffermans, N. P. (2019). Development of a model for anemia of inflammation that is relevant to critical care. *Intensive Care Medicine Experimental*, 7, 1-11.
- Brum, C. D., Zuge, S. S., Rangel, R. F., Freitas, H. D., & Pieszak, G. M. (2015). Revisão narrativa da literatura: aspectos conceituais e metodológicos na construção do conhecimento da enfermagem. *Metodologias da pesquisa para a enfermagem e saúde: da teoria à prática*. Porto Alegre: Morió.
- Farinha, A., Nunes, A. R., Mairós, J., & Fonseca, C. (2022). Anemia da doença renal crônica: o estado da arte. *Acta Médica Portuguesa*, 35(10), 758-764.
- Filho, A. M. D. S. F., Hirai, K. E., Sekioka, N. M. L., & Batista, N. T. (2022). A relação dos mecanismos fisiopatológicos entre a anemia e a doença renal crônica. *RBAC*, 54(4), 360-367.
- Fraenkel, P. G. (2017). Anemia of inflammation: a review. *Medical Clinics*, 101(2), 285-296.
- Ganz, T. (2019). Anemia of inflammation. *New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148-1157.
- Gaspar, B. L., Sharma, P., & Das, R. (2015). Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology*, 20(1), 18-25.
- Gluba-Brzózka, A., Franczyk, B., Olszewski, R., & Rysz, J. (2020). The influence of inflammation on anemia in CKD patients. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 725.
- Ismail, A., & Srouji, N. (2020). AI Anemia of Chronic Disease: Epidemiology and Pathophysiological Mechanisms—Literature Review. *Glob. J. Med. Ther.*, 2, 8-16.
- Junior, W. V., Zica, C. L. A., Oliveira, T. S., de Gouveia, I. P. P., de Oliveira, R. R., & de Oliveira Vasconcelos, M. (2019). Anemia de doença crônica na doença renal crônica. *Conexão Ciência (Online)*, 14(2), 57-65.
- Kim, A., Fung, E., Parikh, S. G., Valore, E. V., Gabayan, V., Nemeth, E., & Ganz, T. (2014). A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(8), 1129-1136.
- Lezhenko, H. O., Abramov, A. V., & Pohribna, A. O. (2019). Pathogenetic role of nitrosative and oxidative stress in the development of anemia of inflammation in young children. *Здоровье ребенка*, 14(8), 459-463.
- Marques, O., Weiss, G., & Muckenthaler, M. U. (2022). The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 140(19), 2011-2023.
- Melo, E. R., Figueiredo, S. A., Oliveira, R. T., Agripino, E. C. B., da Silva, M. H. S. N., Domingues, H. D. C. A., & Barbosa, J. M. A. X. (2020). Anemia da doença crônica: uma revisão da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 98941-98947.
- Nemeth, E., & Ganz, T. (2014). Anemia of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics*, 28(4), 671-681.
- Nita, E., Bairaktari, E., Kolios, G., Migkos, M. P., Somarakis, G. P., Markatseli, T., ... & Voulgari, P. V. (2021). Role of hepcidin in anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Journal of Laboratory Physicians*, 13(04), 317-322.
- Rakhmanova, U. U., & Sharipov, Y. R. (2023). Anemia of chronic disease in the elderly (literature review). *O'zbekistonda Fanlararo Innovatsiyalar Va Ilmiy Tadqiqotlar Jurnal*, 2(20), 198-202.
- Wang, C. Y., & Babitt, J. L. (2016). Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Current opinion in hematology*, 23(3), 189-197.
- Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133(1), 40-50.
- Wiciński, M., Liczner, G., Cadelski, K., Kołmierzak, T., Nowaczewska, M., & Malinowski, B. (2020). Anemia of chronic diseases: wider diagnostics—better treatment?. *Nutrients*, 12(6), 1784.