

O *CROSSTALK* RIM-MEDULA ÓSSEA NO ENVELHECIMENTO: INTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E O ESPECTRO DA ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA GERIÁTRICA

KIDNEY-BONE MARROW CROSSTALK IN AGING: PATHOPHYSIOLOGICAL INTERACTIONS AND THE SPECTRUM OF ANEMIA IN GERIATRIC CHRONIC KIDNEY DISEASE

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.061-042>

Gregório Otto Bento de Oliveira
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Rosimeire Faria do Carmo
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

Grazieli Aparecida Huppes
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Luciana Gobbi
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Lidiane Ferreira da Silva
Universität Klinikum Bonn – Deutschland. GER

Antônio Alves Urani
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

Janis Pollyane Machado Lopes Magalhaes
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

Pablo Fernandes Balieiro
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

Carlos José Eduardo Loiola de Sousa
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Camille Silva Florencio
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Resumo

O envelhecimento populacional global é um fenômeno demográfico consolidado, trazendo consigo um aumento expressivo na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis. Entre estas, a Doença Renal Crônica (DRC) assume protagonismo na população idosa, decorrente tanto da senescência renal fisiológica quanto do acúmulo de comorbidades como hipertensão arterial e diabetes mellitus ao longo da vida. A progressão da disfunção renal neste grupo etário gera um impacto sistêmico profundo, com repercussões

diretas e significativas sobre a homeostase hematológica. A alteração mais frequente e clinicamente relevante é a anemia, de etiologia multifatorial, sendo a deficiência relativa na produção de eritropoetina pelo rim lesado o mecanismo central, agravado por estados inflamatórios crônicos ("*inflammaging*") que levam ao sequestro de ferro, além da redução da sobrevida eritrocitária no ambiente urêmico. Além da série vermelha, a uremia pode induzir disfunções qualitativas plaquetárias, aumentando o risco hemorrágico, e alterações na resposta leucocitária, contribuindo para a imunossenescência. A presença dessas alterações hematológicas no idoso com DRC está associada a piores desfechos, incluindo maior risco cardiovascular, declínio cognitivo e fragilidade física. Portanto, o reconhecimento precoce e o manejo integrado da interface rim-hematopoiese são essenciais para a manutenção da qualidade de vida e redução da morbimortalidade nesta população vulnerável.

Palavras-chave: Anemia; Alterações Hematológicas; Doença Renal Crônica; Idosos; Senescência.

Abstract

Global population aging is an established demographic phenomenon, bringing with it a significant rise in the prevalence of chronic non-communicable diseases. Among these, Chronic Kidney Disease (CKD) plays a prominent role in the elderly population, stemming from both physiological renal senescence and the lifelong accumulation of comorbidities such as arterial hypertension and diabetes mellitus. The progression of renal dysfunction in this age group exerts a profound systemic impact, with direct and significant repercussions on hematological homeostasis. The most frequent and clinically relevant alteration is anemia—a condition of multifactorial etiology—where the central mechanism is a relative deficiency in erythropoietin production by the damaged kidney; this is exacerbated by chronic inflammatory states ("*inflammaging*") leading to iron sequestration, as well as reduced erythrocyte survival within the uremic environment. Beyond the red blood cell lineage, uremia can induce qualitative platelet dysfunctions—increasing bleeding risk—and alter leukocyte responses, thereby contributing to immunosenescence. The presence of these hematological abnormalities in elderly patients with CKD is associated with poorer outcomes, including heightened cardiovascular risk, cognitive decline, and physical frailty. Therefore, early recognition and integrated management of the kidney-hematopoiesis interface are essential for maintaining quality of life and reducing morbidity and mortality in this vulnerable population.

Keywords: Anemia; Chronic Kidney Disease; Elderly; Hematological Abnormalities; Senescence.

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida é uma das maiores conquistas da humanidade, resultando em uma transição demográfica acelerada, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil. No entanto, a longevidade é frequentemente acompanhada por um declínio das reservas fisiológicas e pela emergência de múltiplas condições crônicas. O processo de envelhecimento biológico, ou senescência, impõe alterações estruturais e funcionais a todos os sistemas orgânicos. Nesse contexto, o organismo idoso torna-se um ambiente propício para interações fisiopatológicas complexas, no qual, a falência de um órgão pode precipitar ou agravar a disfunção de outros sistemas. A compreensão dessas interações é fundamental para a prática clínica geriátrica, exigindo uma abordagem que transcenda a visão fragmentada por especialidades e foque na integralidade do paciente idoso.

Entre os sistemas mais afetados pelo envelhecimento destaca-se o sistema renal. Após os 40 anos, inicia-se um declínio fisiológico da taxa de filtração glomerular (TFG), associado à perda de massa renal, glomeruloesclerose e alterações vasculares. Em idosos, esse declínio natural é frequentemente exacerbado pela presença de comorbidades de alta prevalência, como a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus, além do uso crônico de nefrotóxicos, como anti-inflamatórios. Consequentemente, a Doença Renal Crônica (DRC) atinge taxas de prevalência alarmantes na população acima de 65 anos. A DRC no idoso não é apenas uma falha na excreção de metabólitos; é uma condição inflamatória sistêmica e catabólica que altera profundamente o meio interno, impactando diretamente a função de outros órgãos vitais, incluindo a medula óssea.

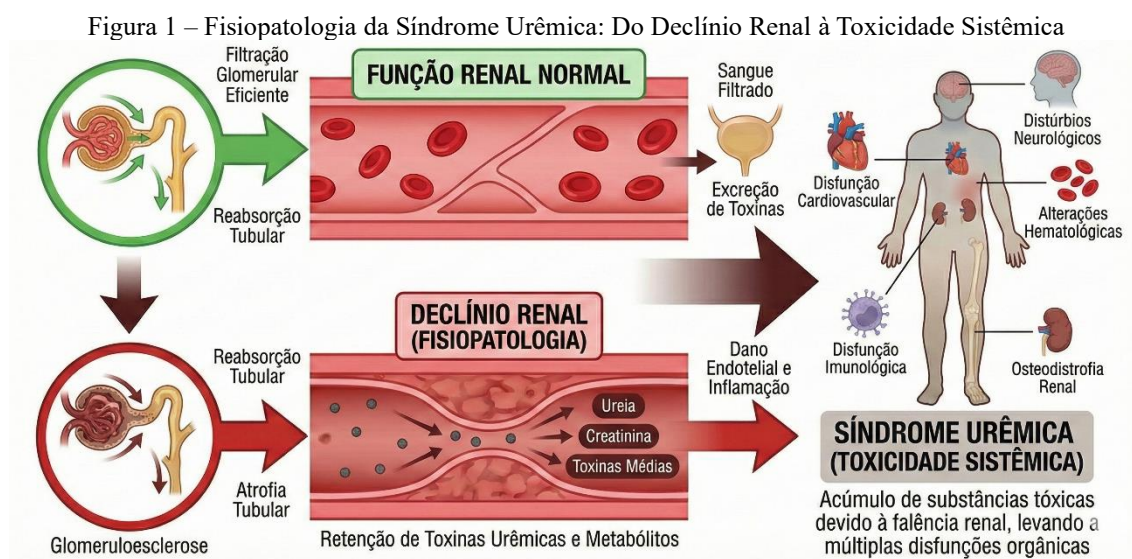
A relação entre o rim e o sistema hematopoiético é intrínseca e bidirecional, tornando-se crítica na vigência da doença renal. O rim é o principal produtor de eritropoetina (EPO), hormônio essencial para a estimulação da eritropoiese na medula óssea. À medida que a massa renal funcional declina no idoso com DRC, a produção de EPO torna-se insuficiente para suprir a demanda, resultando na anemia da doença crônica. Além do déficit de EPO, a DRC no idoso é caracterizada por um estado inflamatório crônico de baixo grau, com elevação de citocinas como a interleucina-6, que estimula a produção hepática de hepcidina. A hepcidina elevada bloqueia a absorção intestinal de ferro e impede sua liberação pelos estoques do sistema reticuloendotelial, gerando uma deficiência funcional de ferro que agrava o quadro anêmico, mesmo que os estoques corporais totais do mineral estejam normais ou aumentados.

Embora a anemia seja a manifestação hematológica mais evidente e estudada, o ambiente urêmico da DRC afeta todas as linhagens celulares sanguíneas no idoso. As toxinas urêmicas, que se acumulam devido à falha de filtração, interferem na função plaquetária, prejudicando a adesão e agregação, o que pode levar a uma diátese hemorrágica paradoxal, mesmo com contagens plaquetárias normais. Simultaneamente, a uremia e a inflamação crônica contribuem para a desregulação da função leucocitária, exacerbando o

fenômeno da imunossenescência e aumentando a suscetibilidade a infecções, que são uma causa líder de mortalidade nesses pacientes. Portanto, as alterações hematológicas no idoso com doença renal constituem marcadores de gravidade e estão diretamente implicadas na aceleração do declínio funcional e na mortalidade cardiovascular.

2 DO DECLÍNIO RENAL À TOXICIDADE SANGUÍNEA: A SÍNDROME URÊMICA

A Doença Renal Crônica (DRC) constitui um desafio crescente para a saúde pública, definida pela perda progressiva e irreversível da função dos rins, seja por lesão estrutural ou diminuição da taxa de filtração glomerular por um período superior a três meses. Esta condição não se restringe ao órgão excretor, mas assume um caráter sistêmico, afetando a homeostase de todo o organismo. A prevalência da DRC tem aumentado substancialmente, impulsionada pelo envelhecimento populacional e pela ascensão de comorbidades como hipertensão e diabetes mellitus. O declínio da função renal resulta no acúmulo de substâncias tóxicas no sangue, a chamada síndrome urêmica, que gera complicações graves e eleva significativamente a morbimortalidade, exigindo abordagens terapêuticas complexas como a diálise e o transplante, **Figura 1** (Romão Jr, 2004; Riella, 2010).



Fonte: Adaptada. Romão JR, 2004; Riella, 2010., (Google e Gemini, 2026)

Conforme a função renal se deteriora, o ambiente tóxico gerado pela uremia impacta diretamente o sistema hematopoiético, responsável pela produção das células sanguíneas. O sangue periférico reflete precocemente as alterações metabólicas e endócrinas decorrentes da falência renal. Essas modificações são multifacetadas e não resultam de uma única causa, mas da interação entre a perda da capacidade reguladora do rim e o efeito nocivo das toxinas urêmicas sobre a medula óssea e sobre a sobrevivência das células circulantes. Portanto, a avaliação das alterações hematológicas é fundamental no manejo clínico do paciente

com nefropatia, pois essas desordens agravam o quadro clínico e pioram o prognóstico (Beutler *et al.*, 2005; Hoffbrand *et al.*, 2004).

Dentre as complicações hematológicas observadas na doença renal, a anemia é a mais frequente e precoce, instalando-se muitas vezes antes que outros sintomas da uremia se tornem evidentes. A etiologia da anemia na DRC é complexa e multifatorial, embora mecanismos centrais já estejam bem estabelecidos. A presença da anemia nesses pacientes está associada a um impacto negativo significativo na qualidade de vida, incluindo redução da capacidade aeróbica, prejuízo cognitivo, aumento do risco de eventos cardiovasculares e maior taxa de hospitalizações e mortalidade. O reconhecimento dessa condição é crucial para instituir tratamentos que visem não apenas elevar a hemoglobina, mas mitigar as suas consequências sistêmicas (Abensur, 2004; Canziani *et al.*, 2005).

O mecanismo fisiopatológico primordial para o desenvolvimento da anemia na DRC é a produção insuficiente do hormônio eritropoetina (EPO) pelos rins danificados. A EPO é essencial para estimular a medula óssea a produzir glóbulos vermelhos. Com a redução da massa renal funcional, processo acelerado na senescência, a síntese de EPO torna-se inadequada para a demanda. Sem esse estímulo, ocorre uma hipoproliferação dos precursores eritroides na medula, resultando tipicamente em uma anemia normocítica e normocrômica em seus estágios iniciais, refletindo a incapacidade central de produção (Draibe, 2003; Bregman; Draibe, 2004).

Paralelamente ao déficit de eritropoetina, distúrbios no metabolismo do ferro desempenham papel relevante na anemia da DRC. Frequentemente ocorre uma deficiência funcional de ferro, situação na qual, mesmo com estoques corporais normais ou aumentados, o mineral não fica disponível para a eritropoiese. Isso se deve ao estado inflamatório crônico da uremia, que eleva a hepcidina, bloqueando a absorção e liberação de ferro. Adicionalmente, pacientes renais perdem sangue cronicamente pelo trato gastrointestinal ou nos sistemas de diálise, espoliando as reservas de ferro e agravando o quadro anêmico (Lorenzi, 2003; Fraenkel, 2004).

Outro fator que contribui para a anemia no contexto da doença renal é a diminuição da vida média das hemácias. No ambiente plasmático urêmico, repleto de metabólitos tóxicos, o tempo de sobrevivência dos eritrócitos é reduzido em relação aos 120 dias normais. O "meio ambiente" hostil do plasma urêmico agride a membrana eritrocitária, alterando seu metabolismo e tornando as células mais frágeis e suscetíveis à hemólise precoce. Esse componente hemolítico, embora geralmente de intensidade leve a moderada, impõe uma carga extra a uma medula óssea já debilitada pela falta de EPO (Zago *et al.*, 2004; Draibe, 2003).

Além da série vermelha, a uremia afeta a hemostasia primária, resultando em uma diátese hemorrágica conhecida como "sangramento urêmico". Embora a contagem de plaquetas possa estar normal, sua função está qualitativamente comprometida. As toxinas urêmicas inibem a capacidade das plaquetas de

aderir ao endotélio vascular e de se agregarem entre si, etapas cruciais para a formação do tampão plaquetário. Consequentemente, o tempo de sangramento é prolongado, e os pacientes apresentam risco aumentado de hemorragias mucocutâneas e gastrointestinais, complicando procedimentos clínicos (Carvalho, 2003; Daugirdas *et al.*, 2003). O sistema imunológico é profundamente afetado na DRC, levando a um estado de imunodeficiência adquirida que é particularmente crítico em idosos, que já possuem imunossenescência fisiológica. A uremia deprime as funções dos leucócitos, incluindo a quimiotaxia (migração para focos infecciosos), a fagocitose e a capacidade bactericida. Esse comprometimento da resposta imune inata e adaptativa torna os pacientes renais crônicos altamente suscetíveis a infecções bacterianas, que representam uma das principais causas de mortalidade nessa população, evidenciando a gravidade das repercussões sistêmicas da falência renal (Kato *et al.*, 2008; Riella, 2010).

3 A INTERSECÇÃO ENTRE SENESCÊNCIA RENAL E HEMATOPOIESE: FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM IDOSOS

O envelhecimento populacional é um fenômeno global consolidado, trazendo consigo desafios significativos para os sistemas de saúde devido ao aumento da prevalência de doenças crônicas. No Brasil, considera-se idosa a pessoa com 60 anos ou mais, um segmento que cresce rapidamente. O processo de senescência, que compreende as alterações fisiológicas naturais do envelhecimento, afeta todos os órgãos, incluindo os rins. Após a quarta década de vida, inicia-se um declínio progressivo da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, além de alterações estruturais como a perda de massa renal e glomeruloesclerose. Essas mudanças tornam o rim do idoso mais vulnerável a agressores externos e internos, diminuindo sua reserva funcional e predispondo ao desenvolvimento de patologias renais mais graves quando associadas a comorbidades comuns nessa faixa etária (Carvalho Filho; Papaléo Netto, 2006).

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como a presença de lesão renal, estrutural ou funcional, por um período igual ou superior a três meses, com implicações para a saúde do indivíduo. Os critérios incluem marcadores de dano renal, como albuminúria, alterações no sedimento urinário, ou uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min/1,73m². Em idosos, a DRC atinge alta prevalência, frequentemente impulsionada por condições como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, que aceleram o dano renal já iniciado pela senescência. A progressão da DRC leva à acumulação de toxinas urêmicas e a uma série de distúrbios metabólicos e endócrinos, impactando sistemicamente o organismo e exigindo manejo complexo para evitar a falência renal terminal (Kdigo, 2013).

Uma das consequências sistêmicas mais precoces e frequentes da DRC são as alterações hematológicas, que refletem diretamente o ambiente urêmico e a perda das funções renais endócrinas. A hematopoiese, processo de formação das células sanguíneas na medula óssea, é finamente regulada e altamente sensível a perturbações metabólicas. Na presença de falência renal, observa-se um impacto

negativo sobre as diferentes linhagens celulares, sendo a série vermelha a mais afetada, resultando em anemia. Além disso, podem ocorrer disfunções na série branca (leucócitos) e na hemostasia (plaquetas), contribuindo para um estado de imunodeficiência relativa e maior tendência a sangramentos, respectivamente. A avaliação hematológica torna-se, portanto, crucial no acompanhamento do idoso com DRC (Beutler *et al.*, 2005).

A anemia é a complicação hematológica mais prevalente na DRC e sua etiologia é multifatorial, embora o mecanismo central seja a produção inadequada de eritropoetina (EPO). Os rins são a principal fonte produtora desse hormônio glicoproteico, essencial para estimular a proliferação e diferenciação dos precursores eritroides na medula óssea. À medida que a massa renal funcional declina com a progressão da doença e a senescência, a capacidade de síntese de EPO diminui proporcionalmente. Sem o estímulo eritropoético adequado, a medula óssea não consegue manter a massa de hemácias circulantes nos níveis normais, levando a uma anemia hipoproliferativa, geralmente normocítica e normocrômica em seus estágios iniciais (Abensur, 2004).

Além da deficiência de EPO, a anemia na DRC em idosos possui um forte componente inflamatório, sendo frequentemente classificada como anemia da doença crônica. O ambiente urêmico caracteriza-se por um estado de inflamação crônica de baixo grau, com elevação de citocinas pró-inflamatórias, notadamente a interleucina-6 (IL-6). A IL-6 estimula a produção hepática de hepcidina, um hormônio que regula o metabolismo do ferro. Níveis elevados de hepcidina inibem a absorção intestinal de ferro e bloqueiam a liberação do ferro armazenado nos macrófagos e hepatócitos. Isso resulta em uma deficiência funcional de ferro: embora o organismo possua estoques do mineral (refletidos em ferritina normal ou alta), ele não está disponível para a eritropoiese na medula óssea (Weiss; Goodnough, 2005).

Para investigar essas interações, um estudo transversal e comparativo foi conduzido em um hospital universitário, avaliando idosos (≥ 60 anos) com DRC em tratamento conservador (estágios 3 a 5 não dialítico) e comparando-os com um grupo controle de idosos sem DRC. O objetivo foi analisar o perfil hematológico, incluindo hemograma completo, contagem de reticulócitos e biomarcadores do metabolismo do ferro e inflamação (ferro sérico, ferritina, índice de saturação da transferrina). A metodologia buscou isolar o efeito da doença renal crônica sobre os parâmetros sanguíneos já naturalmente alterados pelo processo de envelhecimento (Travassos, 2019).

Os resultados desse estudo demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Os idosos com DRC apresentaram níveis médios de hemoglobina, hematócrito e contagem de hemácias inferiores aos idosos sem a doença. A prevalência de anemia foi marcadamente maior no grupo com DRC (66,7%) em comparação ao grupo controle (12,8%). Além disso, o grupo com nefropatia apresentou níveis séricos de ferro e saturação de transferrina mais baixos, enquanto os valores de ferritina (um marcador de

estoque de ferro, mas também uma proteína de fase aguda inflamatória) foram significativamente mais elevados. Não foram observadas diferenças significativas nas contagens de leucócitos e plaquetas entre os grupos estudados (travassos, 2019).

A presença de Doença Renal Crônica em idosos agrava substancialmente o perfil hematológico, sendo a anemia a manifestação mais evidente. Os achados de níveis elevados de ferritina concomitantes com anemia no grupo com DRC corroboram a fisiopatologia da anemia de doença crônica, onde a inflamação desempenha papel central ao sequestrar o ferro, somando-se à deficiência de eritropoetina. Portanto, a anemia no idoso com DRC não é apenas uma consequência da falta de produção hormonal renal, mas um reflexo de um ambiente sistêmico inflamado e urêmico, que exige uma abordagem terapêutica integrada que considere esses múltiplos mecanismos (Travassos, 2019).

4 A INTER-RELAÇÃO ENTRE SENESCÊNCIA, NEFROPATIA E ANEMIA: FISIOPATOLOGIA E EVIDÊNCIAS NO IDOSO SOB TRATAMENTO CONSERVADOR

A transição demográfica global, marcada pelo aumento expressivo da população idosa, impõe desafios singulares aos sistemas de saúde, notadamente devido à maior prevalência de condições crônicas e degenerativas. O processo de envelhecimento biológico, ou **senescência**, acarreta alterações fisiológicas em todos os sistemas orgânicos, sendo o aparelho renal particularmente afetado. A partir da quarta década de vida, observa-se um declínio progressivo e natural da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, associado à perda de massa nefrônica e glomerulosclerose. Essas mudanças estruturais e funcionais reduzem a reserva fisiológica renal do idoso, tornando-o mais suscetível a injúrias e facilitando o estabelecimento de nefropatias quando exposto a comorbidades comuns nessa faixa etária, como a hipertensão arterial e o diabetes mellitus (Carvalho Filho; Papaléo Netto, 2006).

Nesse contexto de vulnerabilidade fisiológica, a **Doença Renal Crônica (DRC)** emerge como uma condição de alta prevalência na população geriátrica. A DRC é definida por diretrizes internacionais como a presença de lesão renal, estrutural ou funcional, persistente por um período igual ou superior a três meses, com implicações para a saúde. Os critérios diagnósticos incluem marcadores de dano renal (como albuminúria) ou uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min/1,73m². A fisiopatologia envolve a perda irreversível de néfrons, levando à incapacidade dos rins de depurar toxinas urêmicas e manter a homeostase hidroeletrolítica e endócrina. O ambiente urêmico resultante gera repercussões sistêmicas graves, acelerando processos inflamatórios e catabólicos já presentes no organismo envelhecido (Kdigo, 2013).

Entre as múltiplas consequências sistêmicas da falência renal progressiva, as **alterações hematológicas** são notáveis pela sua frequência e impacto clínico precoce. O sistema hematopoiético, responsável pela produção das células sanguíneas na medula óssea, é altamente sensível às toxinas

acumuladas na uremia e aos desequilíbrios metabólicos. Embora a uremia possa afetar a função plaquetária (predispondo a sangramentos) e a competência leucocitária (contribuindo para a imunossenescência), o comprometimento da série vermelha é a manifestação mais evidente. A **anemia** na DRC não é apenas um achado laboratorial, mas um fator que agrava a morbidade, reduz significativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida, e associa-se independentemente a um maior risco cardiovascular e mortalidade em **idosos** (Beutler *et al.*, 2005).

A gênese da anemia na DRC é multifatorial, mas o mecanismo central e preponderante é a deficiência relativa na produção de eritropoetina (EPO). Os rins são a principal fonte desse hormônio glicoproteico, essencial para a viabilidade, proliferação e diferenciação dos progenitores eritroides na medula óssea. Com a progressão da doença renal e a destruição do parênquima funcional, a capacidade de síntese de EPO torna-se insuficiente para atender à demanda eritropoética. Isso resulta em uma anemia caracteristicamente hipoproliferativa, na qual a medula óssea, sem o estímulo hormonal adequado, não consegue repor a massa de hemácias circulantes, configurando um quadro inicial geralmente normocítico e normocrômico (Draibe, 2003).

Além do déficit hormonal, a anemia na DRC possui um componente inflamatório crucial, sendo frequentemente análoga à anemia da doença crônica. O estado urêmico induz uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau, mediada por citocinas como a interleucina-6 (IL-6). A IL-6 é um potente estimulador da síntese hepática de hepcidina, o hormônio regulador mestre do metabolismo do ferro. Níveis elevados de hepcidina no plasma inibem a absorção intestinal de ferro e, mais importante, bloqueiam a exportação do ferro armazenado nos macrófagos do sistema reticuloendotelial. Consequentemente, desenvolve-se uma deficiência funcional de ferro: o organismo dispõe de estoques do mineral (refletidos por ferritina normal ou alta), mas este ferro encontra-se "sequestrado" e indisponível para a eritropoiese na medula óssea (Weiss; Goodnough, 2005).

Para investigar o perfil dessa condição em um cenário clínico real, um estudo transversal foi realizado focando especificamente em pacientes **idosos** (60 anos ou mais) portadores de DRC em tratamento conservador. O estudo, desenvolvido em um ambulatório de nefrologia de um hospital universitário, buscou caracterizar os aspectos sociodemográficos, clínicos e laboratoriais dessa população antes da necessidade de terapia renal substitutiva (diálise). A análise de pacientes nessa fase é estratégica, pois intervenções adequadas no manejo da anemia e outras complicações podem retardar a progressão da doença e melhorar o prognóstico global. A caracterização da amostra estudada evidenciou um perfil de idosos com múltiplas comorbidades associadas à DRC, com destaque para a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus, frequentemente coexistentes. Essas condições de base, além de serem causas primárias da lesão renal, contribuem *per se* para o estado inflamatório crônico e para a disfunção endotelial,

potencializando as alterações hematológicas. A presença dessas doenças em um organismo já marcado pela senescência torna a anemia um fenômeno complexo, resultado da interação entre falência renal, inflamação sistêmica e envelhecimento medular (Almeida, 2015).

Os resultados laboratoriais da pesquisa confirmaram uma alta prevalência de anemia na população idosa em tratamento conservador. Houve uma correlação estatística significativa e inversa entre a função renal e os níveis de hemoglobina: quanto menor a Taxa de Filtração Glomerular (TFG), menores os níveis hematemétricos e maior a gravidade da anemia. Observou-se um aumento progressivo na frequência da anemia à medida que os pacientes avançavam dos estágios 3 para 4 e 5 da DRC. Esses dados reforçam que a perda da massa renal funcional é o determinante primordial para o desenvolvimento da anemia, validando a hemoglobina como um biomarcador de gravidade e progressão da nefropatia. A análise detalhada do perfil do ferro nesses idosos anêmicos revelou padrões compatíveis com o bloqueio inflamatório. Uma proporção considerável dos pacientes apresentava níveis séricos de ferritina (marcador de estoque, mas também proteína de fase aguda) normais ou elevados, concomitantes a um baixo índice de saturação da transferrina (indicando baixa disponibilidade de ferro circulante). Esse achado corrobora a fisiopatologia da deficiência funcional de ferro mediada pela hepcidina no ambiente urêmico. Portanto, o diagnóstico e manejo da anemia no idoso com DRC exigem a diferenciação cuidadosa entre ferropenia real (por perdas) e o bloqueio funcional inflamatório, para evitar condutas terapêuticas inadequadas (Almeida, 2015).

5 O IMPACTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA SOBRE O SISTEMA HEMATOPOIÉTICO NA SENESCÊNCIA

O processo de senescência biológica impõe modificações estruturais e funcionais a todos os órgãos e sistemas, e o aparelho renal é particularmente afetado por essas mudanças progressivas. A partir da quarta década de vida, inicia-se um declínio natural da reserva funcional renal, caracterizado macroscopicamente pela redução do volume e peso dos rins, e microscopicamente pelo surgimento de glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial, além de alterações vasculares como a arteriosclerose. Essas transformações culminam em uma diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. Consequentemente, o rim do idoso torna-se menos capaz de manter a homeostase do meio interno sob condições de sobrecarga fisiológica, tornando-o mais vulnerável a agressões agudas e crônicas (Carvalho Filho; Papaléo Netto, 2006; ZATZ, 2007).

Nesse cenário de fragilidade fisiológica renal, a Doença Renal Crônica (DRC) emerge como uma condição de alta prevalência e morbimortalidade na população geriátrica. A DRC é definida como a presença de lesão renal, seja estrutural ou funcional, que persiste por um período igual ou superior a três meses, com implicações diretas para a saúde do indivíduo. Em idosos, a prevalência elevada é frequentemente impulsionada pela coexistência de doenças crônico-degenerativas, notadamente a

hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus, que atuam como fatores de risco independentes e aceleradores da perda de função renal já iniciada pela senescência. A natureza insidiosa e progressiva da DRC leva à destruição irreversível dos néfrons, resultando na retenção de compostos nitrogenados e toxinas urêmicas, o que impacta sistemicamente o organismo e deteriora a qualidade de vida (Kdoqi, 2002; Romão Jr, 2004).

À medida que a função renal declina, o ambiente sistêmico torna-se hostil para diversos tecidos, e o sistema hematopoiético é um dos primeiros a ser afetado de forma clinicamente relevante. As alterações hematológicas são complicações frequentes e precoces na DRC, refletindo a incapacidade do rim insuficiente em manter suas funções endócrinas e metabólicas cruciais para a homeostase sanguínea. O tecido hematopoiético na medula óssea é altamente sensível à presença de toxinas circulantes, aos desequilíbrios hidroeletrólíticos e ao estado inflamatório crônico que caracteriza a síndrome urêmica. Em pacientes idosos, essas alterações hematológicas secundárias à nefropatia somam-se às modificações próprias da hematopoiese decorrentes da idade avançada, resultando em um quadro clínico mais complexo e de manejo desafiador (Hoffbrand et al., 2004; Beutler et al., 2005).

Dentre o espectro de manifestações hematológicas na DRC, a anemia destaca-se como a complicação mais prevalente e com maior impacto na qualidade de vida do idoso. A presença de anemia nesta população não é um achado trivial; ela está associada a uma série de desfechos adversos que agravam o prognóstico global. A redução da capacidade de transporte de oxigênio leva à diminuição da capacidade funcional e da tolerância ao exercício, contribui para o declínio cognitivo, aumenta o risco de quedas e fraturas, e impõe uma sobrecarga hemodinâmica significativa ao sistema cardiovascular. Em idosos renais crônicos, a anemia é um fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva e mortalidade cardiovascular (Abensur, 2004; Canziani et al., 2006).

A fisiopatologia da anemia na DRC é reconhecidamente multifatorial, porém o mecanismo central e preponderante é a deficiência relativa na produção de eritropoetina (EPO). Os rins, especificamente as células peritubulares intersticiais, são a principal fonte de síntese desse hormônio glicoproteico, que é o estimulador essencial para a proliferação e diferenciação dos progenitores eritroides na medula óssea. Com a progressão da doença renal e a consequente destruição da massa nefrônica funcional, a capacidade de produção de EPO torna-se insuficiente para atender à demanda biológica de renovação dos glóbulos vermelhos. O resultado é uma anemia caracteristicamente hipoproliferativa, na qual a medula óssea, por falta de estímulo hormonal adequado, não consegue repor a massa eritrocitária circulante (Draibe, 2003; Bregman; Draibe, 2004).

Além do déficit hormonal, o metabolismo do ferro desempenha um papel crucial na gênese da anemia da DRC, sendo este processo fortemente influenciado pelo estado inflamatório crônico inerente à uremia. A inflamação sistêmica estimula a produção hepática de hepcidina, um peptídeo que atua como o principal regulador da homeostase do ferro. Níveis elevados de hepcidina promovem a degradação da ferroportina, inibindo a absorção intestinal de ferro e, criticamente, bloqueando a liberação do ferro armazenado nos macrófagos do sistema reticuloendotelial. Isso leva a uma condição de "deficiência funcional de ferro", muito comum em idosos inflamados: o organismo possui estoques de ferro (com ferritina normal ou alta), mas o mineral está indisponível para a eritropoiese, configurando a anemia da doença crônica (Weiss; Goodnough, 2005; Fraenkel, 2004).

Adicionalmente à falta de EPO e ao bloqueio do ferro, outros fatores contribuem para a gravidade da anemia no ambiente urêmico. Observa-se uma redução significativa na sobrevida média das hemácias, que é inferior aos 120 dias habituais. Isso ocorre devido a agressões à membrana eritrocitária causadas pelo "ambiente tóxico" do plasma urêmico e por alterações no metabolismo interno das hemácias. Além disso, a uremia per se exerce um efeito inibitório direto sobre a medula óssea. Toxinas urêmicas acumuladas, como as poliaminas, e o hiperparatireoidismo secundário grave podem suprimir a eritropoiese, agravando o quadro anêmico e dificultando a resposta ao tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese (Zago et al., 2004; Lorenzi, 2006).

Embora o comprometimento da série vermelha seja o mais evidente, a uremia afeta globalmente a hematopoiese no idoso. Alterações na hemostasia primária são comuns, caracterizadas não pela redução do número de plaquetas, mas por sua disfunção qualitativa induzida por toxinas, predispondo a sangramentos mucocutâneos e gastrointestinais. Simultaneamente, ocorrem distúrbios na função leucocitária, prejudicando a quimiotaxia e a fagocitose, o que agrava o estado de imunossenescência já presente no idoso e aumenta a suscetibilidade a infecções graves, uma das principais causas de óbito nessa população (Lorenzi, 2006; Kato et al., 2008).

Um estudo comparativo realizado em um hospital universitário no nordeste brasileiro corroborou a relevância dessas alterações. A pesquisa avaliou especificamente idosos (≥ 60 anos) portadores de DRC em tratamento conservador e os comparou a um grupo controle de idosos sem a doença. Os resultados demonstraram que, mesmo antes da fase dialítica, os idosos com DRC apresentavam níveis médios de hemoglobina, hematócrito e contagem de hemácias estatisticamente inferiores aos do grupo controle. Além disso, o estudo evidenciou o perfil de ferro característico da inflamação, com níveis mais elevados de ferritina concomitantes com menor saturação de transferrina no grupo renal crônico, confirmando a complexidade da anemia nessa população geriátrica (Travassos, 2019).

6 ANÁLISE INTEGRADA DA COVID-19 EM AMBIENTE HOSPITALAR: DA IMUNOPATOGENIA À ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO POR BIOMARCADORES EM DIFERENTES PERFIS ETÁRIOS

O surgimento do SARS-CoV-2 no final de 2019 marcou o início de uma crise sanitária sem precedentes na história recente, desafiando a comunidade científica a decifrar, em tempo recorde, a biologia de um novo coronavírus de RNA envelopado. A disseminação global do patógeno expôs a fragilidade dos sistemas de saúde e a complexidade de uma doença que transcende o sistema respiratório, afetando múltiplos órgãos. A transmissão, ocorrendo predominantemente por gotículas respiratórias, aerossóis e contato direto, permitiu que o vírus alcançasse uma escala pandêmica rapidamente. A nomenclatura COVID-19 passou a fazer parte do cotidiano, trazendo consigo um turbilhão de informações que exigiam validação científica rigorosa. O entendimento inicial de que se tratava apenas de uma pneumonia viral evoluiu para a compreensão de uma doença sistêmica, capaz de provocar quadros neurológicos, entéricos e hepáticos. Esse contexto exigiu estudos locais que pudessem mapear o comportamento da doença em populações específicas, como a do Distrito Federal, para ajustar protocolos de manejo clínico (Zhu et al., 2020; Di Gennaro et al., 2020; Reis; Oliveira Filho; Borges, 2022).

A fisiopatologia da infecção é um processo complexo que se inicia com a ligação das proteínas estruturais do vírus, especificamente a proteína *Spike*, aos receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) presentes nas células do hospedeiro. Essa interação não apenas facilita a entrada viral, mas desencadeia uma resposta imunológica exacerbada e muitas vezes desregulada. O fenômeno, conhecido como "tempestade de citocinas", envolve a liberação maciça de mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6), por macrófagos alveolares e células endoteliais. Essa hiperinflamação é responsável por grande parte dos danos teciduais observados nos casos graves, incluindo a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Além disso, proteínas não estruturais do vírus atuam bloqueando a resposta imune inata, permitindo a replicação viral acelerada antes que o organismo consiga montar uma defesa eficaz. A compreensão desses mecanismos moleculares é vital para interpretar as alterações clínicas e laboratoriais observadas nos pacientes hospitalizados (Tay; Poh; Rénia, 2020; Allegra et al., 2020).

Para investigar como esses processos fisiopatológicos se manifestam clinicamente na população de Brasília, foi conduzido um estudo longitudinal retrospectivo no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), referência no atendimento à pandemia. A pesquisa envolveu uma triagem massiva e criteriosa de 11.031 prontuários eletrônicos de pacientes admitidos entre março de 2020 e janeiro de 2021. Deste universo, foram selecionados 93 pacientes que atendiam a critérios rígidos de inclusão, garantindo a consistência dos dados para análise estatística. O estudo concentrou-se na comparação de perfis hematológicos, bioquímicos e funcionais entre o momento da admissão e a alta hospitalar, além de estratificar os resultados entre adultos

e idosos. A metodologia, aprovada por comitê de ética, permitiu traçar um panorama fiel da evolução clínica em enfermaria, preenchendo uma lacuna de conhecimento sobre casos que, embora graves o suficiente para internação, não necessitaram de terapia intensiva imediata (Reis; Oliveira Filho; Borges, 2022).

Os dados demográficos levantados no estudo corroboram padrões observados mundialmente, apontando para uma maior prevalência e gravidade da doença no sexo masculino. Homens representaram a maioria das internações analisadas, um fenômeno que a literatura científica tenta explicar através de uma combinação de fatores biológicos, comportamentais e culturais. Estudos sugerem que as mulheres possuem uma resposta imune inata e adaptativa mais robusta, o que lhes confere maior proteção contra infecções virais. Em contrapartida, os homens tendem a apresentar maior carga de comorbidades e comportamentos de risco, além de possíveis influências hormonais na expressão da ECA2. A letalidade, consistentemente maior no sexo masculino, reforça a necessidade de uma abordagem de gênero na estratificação de risco, alertando as equipes de saúde para a vigilância redobrada em pacientes homens, especialmente aqueles com idade avançada (Zarulli et al., 2020; Zhu et al., 2020).

A idade avançada consolidou-se como um dos fatores de risco mais determinantes para o prognóstico da COVID-19, com os idosos sendo desproporcionalmente afetados em comparação aos adultos jovens. O conceito de imunossenescência é central para explicar essa vulnerabilidade; trata-se do envelhecimento natural do sistema imunológico, caracterizado pelo declínio na produção de novas células de defesa e pela menor eficiência na resposta a novos antígenos. Esse estado de "pausa" imunológica diminui a capacidade do organismo idoso de combater a replicação viral inicial, facilitando a progressão para formas graves. Além disso, instituições de longa permanência e o próprio isolamento social impuseram desafios adicionais ao cuidado dessa população. O estudo no HRAN confirmou que, embora todas as faixas etárias sejam suscetíveis, os idosos apresentam maior fragilidade fisiológica, exigindo tempos de internação prolongados e cuidados mais intensivos para superar a infecção (Figueiredo et al., 2020; Nunes, 2020; Granda et al., 2021).

A análise das comorbidades revelou que a presença de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) atua como um catalisador para a gravidade da COVID-19. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi a condição pré-existente mais frequente, afetando mais de 60% da amostra, seguida pelo Diabetes Mellitus e obesidade. A presença dessas doenças não é apenas uma coincidência epidemiológica, mas interfere diretamente na patogênese da infecção. A condição crônica de saúde compromete a reserva funcional dos órgãos e mantém o organismo em um estado inflamatório basal, o que facilita a ação viral. Pacientes com múltiplas comorbidades apresentam um risco de óbito significativamente aumentado, chegando a ser nove vezes maior em comparação a indivíduos saudáveis. Esse dado ressalta a importância de controlar rigorosamente as doenças de base como parte da estratégia terapêutica durante a internação por COVID-19 (Brandão et al., 2020; Galvão; Roncalli, 2020).

Aprofundando a relação entre comorbidades e o vírus, entende-se que a fisiopatologia envolve mecanismos moleculares específicos. No caso da hipertensão e do diabetes, observa-se frequentemente uma superexpressão dos receptores ECA2, muitas vezes induzida pelo uso crônico de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina. Esse aumento na disponibilidade de "portas de entrada" celulares favorece a carga viral elevada. Já na obesidade, o tecido adiposo atua como um órgão endócrino que secreta citocinas pró-inflamatórias, gerando um estado de meta-inflamação. Quando o SARS-CoV-2 infecta um organismo obeso, essa inflamação pré-existente soma-se à resposta aguda, potencializando o dano pulmonar e sistêmico. Além disso, a obesidade pode comprometer a mecânica ventilatória, agravando o quadro de hipoxemia (Cen et al., 2020; Guan et al., 2020; Barros et al., 2020; Silva et al., 2021).

O quadro clínico apresentado pelos pacientes na admissão seguiu o padrão clássico descrito na literatura, com a dispneia sendo o sintoma cardinal que motivou a hospitalização, presente em dois terços dos casos. Tosse, febre e mialgia completaram o espectro sintomatológico predominante. Um dado crucial observado foi o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a busca por auxílio médico, que girou em torno de sete dias. Esse período coincide com a fase inflamatória da doença, momento em que muitos pacientes evoluem com a chamada "hipóxia silenciosa" e agravamento súbito. As orientações sanitárias vigentes à época, que recomendavam procurar o hospital apenas em caso de falta de ar, podem ter contribuído para que os pacientes chegassem à emergência já com comprometimento pulmonar estabelecido. A identificação desses padrões temporais e sintomáticos é fundamental para alertar a população sobre a necessidade de monitoramento da saturação de oxigênio antes mesmo do aparecimento da dispneia franca (Mesenburg et al., 2021; Chen et al., 2020; Bhatraju et al., 2020; Wang et al., 2020).

No âmbito hematológico, as alterações nos leucócitos forneceram *insights* valiosos sobre a dinâmica imunológica. A linfopenia (redução dos linfócitos) na admissão destacou-se como um marcador de gravidade, revertendo-se significativamente no momento da alta. A redução dessas células de defesa pode ser explicada por três mecanismos principais: a invasão direta do vírus nos linfócitos através do receptor ECA2, levando à lise celular; a apoptose induzida pela tempestade de citocinas; e a atrofia dos órgãos linfoides secundários. Em contrapartida, a neutrofilia (aumento dos neutrófilos) observada inicialmente sugere uma resposta inflamatória inespecífica intensa. A normalização desses parâmetros na alta hospitalar indica que a recuperação da contagem de linfócitos é um sinal robusto de que o organismo superou a fase crítica da infecção e restabeleceu a homeostase imunológica (Paula et al., 2021; Rahman et al., 2021; Allegra et al., 2020; Reis; Oliveira Filho; Borges, 2022).

A Relação Neutrófilo/Linfócito (RNL) emergiu como um biomarcador prognóstico de baixo custo e alta aplicabilidade clínica. O estudo evidenciou que valores elevados de RNL na admissão estão

associados a quadros inflamatórios mais graves e pior prognóstico, enquanto a sua redução ao longo da internação correlaciona-se com a melhora clínica. Diversas pesquisas apontam que uma RNL elevada reflete o desequilíbrio entre a imunidade inata hiperativa (neutrófilos) e a imunidade adaptativa deficiente (linfócitos). Pontos de corte específicos para esse índice têm sido propostos na literatura para prever a necessidade de ventilação mecânica ou o risco de mortalidade. A monitorização seriada da RNL permite, portanto, que as equipes médicas identifiquem precocemente os pacientes que, apesar de estáveis clinicamente, apresentam deterioração imunológica subjacente (Basbus et al., 2020; Cai et al., 2021; Ma et al., 2020; Téllez et al., 2020).

Um dos achados mais distintos do estudo foi a diferença significativa na função renal entre adultos e idosos, avaliada pela ureia sérica e pela Relação Ureia/Creatinina (RUC). Os idosos apresentaram níveis consideravelmente mais elevados desses marcadores, o que denota não apenas a fragilidade renal inerente ao envelhecimento (nefrosclerose), mas também um estado de catabolismo proteico acentuado e desidratação. A RUC elevada tem sido associada em diversos estudos a internações prolongadas e maior mortalidade em doenças críticas. Enquanto a creatinina reflete a filtração glomerular, a ureia é influenciada pelo estado de hidratação e pelo metabolismo proteico, tornando a RUC um indicador sensível de estresse fisiológico. A disparidade encontrada reforça a necessidade de protocolos de nefroproteção agressivos na população geriátrica com COVID-19, visando prevenir a lesão renal aguda (Liu et al., 2021; Haines; Zolfaghari; Wan, 2017; Solimando et al., 2020).

Além das séries branca e renal, a análise das plaquetas e eosinófilos revelou padrões de recuperação importantes. A trombocitopenia (baixa contagem de plaquetas) observada na admissão, com posterior normalização na alta, alinha-se com a literatura que descreve o consumo de plaquetas na formação de microtrombos e na resposta inflamatória pulmonar. Da mesma forma, a eosinopenia (baixa de eosinófilos) mostrou-se um indicador de infecção ativa, com a elevação dos seus níveis servindo como um sinal precoce de recuperação virológica e clínica. A monitorização desses elementos oferece uma visão complementar do estado coagulativo e inflamatório do paciente, auxiliando na decisão de alta hospitalar segura. O aumento das plaquetas durante a internação sugere a interrupção do processo de coagulação intravascular disseminada subclínica, comum na COVID-19 (Lippi; Plebani; Henry, 2020; Eastin, 2020; Liu et al., 2021).

A avaliação da funcionalidade através da *ICU Mobility Scale* (IMS) trouxe uma perspectiva otimista, demonstrando que não houve diferença significativa na mobilidade entre adultos e idosos no momento da alta. Isso sugere que, apesar da maior gravidade bioquímica e clínica nos idosos, o suporte hospitalar em enfermaria foi capaz de preservar a funcionalidade motora de forma comparável aos adultos mais jovens, dentro deste recorte amostral. A conclusão do estudo reitera que o perfil do paciente hospitalizado no DF é predominantemente masculino, idoso e portador de comorbidades, e que marcadores laboratoriais simples como a Relação Ureia/Creatinina e a Relação Neutrófilo/Linfócito são ferramentas poderosas para prever

a evolução clínica. A integração desses dados biológicos com escalas funcionais deve compor o padrão ouro de avaliação, garantindo uma assistência que vislumbra não apenas a sobrevivência, mas a qualidade de vida pós-alta (Kawaguchi, 2017; Pereira, 2021).

7 A DINÂMICA DA ESTABILIDADE MEMBRANAR ERITROCITÁRIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM IDOSOS SOB TRATAMENTO CONSERVADOR

A Doença Renal Crônica (DRC) consolidou-se como um desafio de saúde pública global, afetando uma parcela significativa da população adulta e apresentando uma prevalência crescente associada ao aumento da expectativa de vida e ao diagnóstico de comorbidades como hipertensão e diabetes. A patologia é caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função renal, diagnosticada primariamente pela redução na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) ou pela presença de lesão parenquimatosa por um período superior a três meses. Nos idosos, esse cenário é agravado pelo processo natural de senescência renal, que envolve alterações estruturais como a esclerose glomerular e a atrofia tubular, resultando em um declínio fisiológico da capacidade de filtração. O estadiamento da doença é fundamental para definir a conduta terapêutica. Nos estágios iniciais e moderados, prioriza-se o tratamento conservador, uma abordagem multidisciplinar que visa retardar a progressão da disfunção renal, controlar sintomas e evitar a necessidade precoce de Terapia Renal Substitutiva (TRS), como a hemodiálise. A compreensão da fisiopatologia nesses estágios iniciais é crucial, pois as alterações metabólicas e celulares começam a se manifestar de maneira insidiosa antes mesmo do colapso funcional completo do órgão (Andrade, 2019; Fox et al., 2012).

Uma das consequências sistêmicas mais marcantes da DRC é a anemia, decorrente da deficiência na produção de eritropoetina (EPO) pelos rins insuficientes e da redução na sobrevivência dos eritrócitos. O ambiente urêmico, caracterizado pelo acúmulo de toxinas nitrogenadas, exerce um efeito deletério sobre as células sanguíneas, potencialmente alterando suas propriedades reológicas e estruturais. Embora a literatura médica documente amplamente a fragilidade osmótica aumentada em pacientes em estágio terminal ou em hemodiálise, devido ao estresse mecânico e oxidativo intenso, há uma lacuna no entendimento de como essas células se comportam nos estágios moderados da doença, especialmente na população geriátrica. O envelhecimento humano, por si só, já impõe modificações na deformabilidade celular e na composição lipídica da membrana. Portanto, investigar a estabilidade osmótica dos eritrócitos em idosos sob tratamento conservador torna-se essencial para distinguir os efeitos da senescência natural daqueles provocados pela fisiopatologia renal, permitindo uma visão mais clara sobre a qualidade e a longevidade dessas células em um ambiente de uremia leve a moderada (Andrade, 2019; Sato et al., 2012).

A integridade funcional do eritrócito depende intrinsecamente de sua membrana plasmática, uma estrutura dinâmica composta por uma bicamada lipídica associada a uma rede complexa de proteínas

integrais e do citoesqueleto, como a espectrina e a actina. Essa arquitetura, descrita pelo modelo do mosaico fluido, confere à célula propriedades vitais de deformabilidade, fluidez e estabilidade, permitindo que o glóbulo vermelho atravesse a microcirculação capilar sem sofrer lise. Alterações na proporção colesterol/fosfolipídios ou na conformação das proteínas transmembrana podem comprometer essa estabilidade, tornando a célula mais suscetível à destruição precoce. O teste de Fragilidade Osmótica Eritrocitária (FOE) apresenta-se como uma ferramenta biofísica robusta para avaliar essa integridade. Ao submeter as células a soluções com concentrações decrescentes de cloreto de sódio (NaCl), cria-se um gradiente osmótico que força o influxo de água na célula; a capacidade da membrana de distender-se até o ponto de ruptura fornece dados quantitativos sobre a saúde celular e a homogeneidade da população eritrocitária, sendo um indicador sensível de alterações estruturais sutis (Freitas et al., 2019).

Para elucidar essas questões, foi conduzido um estudo transversal controlado envolvendo homens idosos, divididos entre pacientes com DRC em estágio moderado sob tratamento conservador e um grupo controle saudável. A metodologia adotada foi rigorosa, excluindo fatores de confusão como diabetes descompensada, dislipidemias graves ou uso de medicamentos que alteram a fluidez da membrana, focando especificamente na interação entre o envelhecimento e a função renal reduzida. A caracterização da amostra revelou que, embora a idade média fosse similar entre os grupos (aproximadamente 70 anos), os perfis bioquímicos eram distintos, confirmando o estado patológico do grupo experimental. A coleta de sangue venoso permitiu não apenas a realização do hemograma completo e dosagens bioquímicas, mas também a execução do ensaio de fragilidade osmótica, cujos dados foram tratados matematicamente pela equação de Boltzmann. Essa abordagem analítica permite decompor a curva de hemólise em parâmetros precisos, como a concentração salina que causa 50% de hemólise (H₅₀) e a dispersão da população celular (dX), oferecendo um refinamento superior à simples observação visual das curvas de lise, **Tabela 1** (Andrade, 2019; Freitas et al., 2019).

Tabela 1 – Parâmetros da Curva de Hemólise

Parâmetro	Definição no Texto	Significado Fisiológico e Interpretação
H50	Concentração salina que causa 50% de hemólise.	Representa o ponto médio da fragilidade osmótica. Indica a concentração de sal na qual metade das células da amostra se rompeu. Serve como um indicador geral da resistência da população celular.
dX	Dispersão da população celular.	Reflete a heterogeneidade dos eritrócitos. Um valor de dX maior sugere que a população de células é mais variada (ex: mistura de células jovens e velhas com resistências diferentes), em vez de uniforme. O texto menciona que este parâmetro oferece um refinamento superior à simples observação visual.
H100	Concentração de sal onde a hemólise termina (100% de lise).	Indica o ponto de resistência máxima necessária para romper todas as células. No contexto do estudo citado, a diminuição deste parâmetro evidencia que os eritrócitos dos idosos com DRC são mais resistentes, pois suportam ambientes mais hipotônicos (com menos sal) antes de romperem totalmente.

Fonte: (Adaptada). Andrade, 2019

A análise detalhada dos dados bioquímicos e hematológicos forneceu o substrato para interpretar o comportamento biofísico das células. O grupo com DRC apresentou, como esperado, elevações significativas nos níveis de ureia e creatinina, marcadores clássicos da retenção nitrogenada. Contudo, um achado de particular relevância foi o perfil do metabolismo da hemoglobina e do ferro. Observou-se que os pacientes renais possuíam níveis significativamente menores de bilirrubina total e frações, além de uma contagem de reticulócitos tendendo a ser menor em comparação ao grupo controle. A bilirrubina é um produto direto do catabolismo do grupo heme; portanto, seus níveis reduzidos sugerem uma taxa de destruição eritrocitária (hemólise *in vivo*) diminuída ou uma eritropoiese deprimida. Adicionalmente, o perfil de ferro mostrou ferritina elevada com ferro sérico baixo, um padrão típico da anemia de doença crônica, na qual o estado inflamatório bloqueia a mobilização do ferro dos estoques para a medula óssea, limitando a produção de novas células jovens. Esses dados clínicos desenharam um cenário de renovação celular lenta e de um ambiente plasmático modificado pela uremia (Tanaka et al., 2014; Zumbrennen-Bullough e Babitt, 2014).

Os resultados dos testes de estabilidade osmótica revelaram um fenômeno contraintuitivo e de grande importância fisiopatológica: os eritrócitos dos idosos com DRC apresentaram maior resistência à lise osmótica em comparação aos idosos saudáveis. Isso foi evidenciado pela diminuição significativa do parâmetro H_{100} (a concentração de sal onde a hemólise termina), indicando que foi necessário um ambiente mais hipotônico (menos salino) para romper as membranas dessas células. Além disso, houve um aumento no parâmetro dX , sugerindo uma maior heterogeneidade na população celular, com uma extensão da curva para a região de maior resistência. Ao contrário do que se observa em estágios finais da doença, nos quais a fragilidade é alta, no tratamento conservador a membrana parece adquirir ou selecionar características que conferem maior estabilidade física *in vitro*. Essa "quebra de simetria" na curva de hemólise aponta para a predominância de uma subpopulação de células que suportam melhor o estresse osmótico, desafiando a noção de que a doença renal causa invariavelmente fragilidade membranar imediata (Huisjes et al., 2018).

A explicação para essa maior estabilidade reside provavelmente na dinâmica populacional dos eritrócitos. Sabe-se que células mais jovens (reticulócitos) e células envelhecidas possuem propriedades osmóticas distintas. A hipótese central sustentada pelos dados é a de que, nos pacientes renais em tratamento conservador, ocorre uma supressão da entrada de células jovens na circulação devido à deficiência relativa de eritropoetina e ao bloqueio do ferro. Simultaneamente, pode ocorrer o fenômeno de neocitólise, que é a destruição seletiva de eritrócitos jovens em situações de queda nos níveis de EPO. O resultado é que a corrente sanguínea passa a ser povoada majoritariamente por eritrócitos mais velhos e maduros que sobreviveram aos processos de depuração. Curiosamente, em certos contextos experimentais, células senescentes que perderam área de superfície e volume podem apresentar um comportamento de maior

resistência osmótica relativa antes de serem removidas pelo baço, ou a população sobrevivente representa aquelas intrinsecamente mais robustas. Portanto, a estabilidade observada não reflete necessariamente "saúde" celular, mas sim o resultado de uma seleção demográfica celular onde as células frágeis jovens foram eliminadas ou não produzidas (Huisjes et al., 2018).

Outro mecanismo fisiológico que contribui para essa estabilidade aumentada é o efeito osmoprotetor de solutos plasmáticos acumulados. Embora a ureia em concentrações extremas seja hemolítica, as elevações moderadas encontradas no tratamento conservador podem aumentar a osmolaridade do meio extracelular, protegendo a célula contra o influxo rápido de água durante o teste de fragilidade ou induzindo alterações conformacionais na membrana que aumentam sua rigidez. Diferentemente da hemodiálise, que submete o sangue a estresse de cisalhamento extracorpóreo e flutuações osmóticas violentas, o tratamento conservador mantém um ambiente interno mais estável, ainda que patológico. A ausência de diferenças significativas nos níveis de lipídios plasmáticos e na morfologia celular (VCM, HCM) entre os grupos reforça que a alteração de estabilidade não é puramente estrutural-lipídica, mas sim funcional e populacional, mediada pelo ambiente bioquímico da insuficiência renal moderada e pela cinética de renovação celular alterada. A doença renal crônica em estágios iniciais exerce uma influência predominante sobre a biologia do eritrócito, sobrepondo-se aos efeitos do envelhecimento natural. A constatação de que homens idosos com DRC sob tratamento conservador possuem eritrócitos osmoticamente mais estáveis lança luz sobre mecanismos adaptativos do organismo frente à anemia e à uremia leve. Essa estabilidade, paradoxalmente, sinaliza uma falha na renovação do sangue (eritropoiese ineficaz) e uma possível retenção de células envelhecidas na circulação. Tais achados têm implicações clínicas relevantes, sugerindo que a monitorização da anemia nesses pacientes deve ir além da dosagem de hemoglobina, considerando a dinâmica de reticulócitos e o status inflamatório. No contexto do tratamento conservador, o microambiente renal modificado promove uma seleção celular que resulta em maior resistência osmótica, um biomarcador biofísico que reflete a complexa interação entre a falência orgânica e a adaptação celular (Andrade, 2019).

REFERÊNCIAS

ABENSUR, H. Anemia na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 26-28, 2004.

ALLEGRA, A. et al. Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Therapeutic Implications. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 13, p. 4782, 2020.

ALMEIDA, A. L. M. **Prevalência de anemia e fatores associados em idosos portadores de doença renal crônica em tratamento conservador em um hospital universitário**. 2015. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

ANDRADE, L. T. **Estabilidade osmótica de eritrócitos em homens idosos com doença renal crônica em tratamento conservador**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2018.

BARROS, G. M. et al. Considerações sobre a relação entre a hipertensão e o prognóstico da COVID-19. **J. Health Biol. Sci.**, v. 8, n. 1, 2020.

BASBUS, L. et al. Índice neutrófilo-linfócito como factor pronóstico de COVID-19. **Medicina**, v. 80, supl. 3, p. 31-36, 2020.

BEUTLER, E. et al. **Hematologia de Williams**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2005.

BHATRAJU, P. K. et al. Covid-19 in critically Ill patients in the Seattle Region case series. **N Engl J Med**, v. 382, p. 2012-2022, 2020.

BRANDÃO, S. C. S. et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020.

BREGMAN, R.; DRAIBE, S. A. Tratamento da anemia na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 29-31, 2004.

CAI, J. et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio Determines Clinical Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients with COVID-19. **Cell metabolism**, v. 33, n. 2, p. 258-269, 2021.

CANZIANI, M. E. F. et al. Anemia na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 28, n. 2, p. 86-90, 2006.

CANZIANI, M. E. F. *et al.* Anemia na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 27, n. 1, p. 23-27, 2005.

CARVALHO FILHO, E. T.; PAPALÉO NETTO, M. **Geriatria**: fundamentos, clínica e terapêutica. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

CARVALHO, J. F. **Diátese hemorrágica na uremia**. 2003. Tese (Doutorado em Nefrologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

CEN, Y. et al. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019-a multi-centre observational study. **Clin Microbiol Infect.**, v. 26, n. 9, p. 1242-1247, 2020.

CHEN, T. et al. Clinical characteristics and outcomes of elderly patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered retrospective study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**, v. 75, n. 9, p. 1788-1795, 2020.

DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Manual de diálise**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

- DI GENNARO, F. et al. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 8, p. 2690, 2020.
- DRAIBE, S. A. Anemia na insuficiência renal crônica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 4, p. 368-369, 2003.
- EASTIN, T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The Jour Emergen Med**, v. 58, n. 4, p. 711-712, 2020.
- FIGUEIREDO, M. N. et al. Espectro Clínico da Covid-19 em Idosos: revisão integrativa da literatura. **The Bazil Journ Develop**, v. 6, n. 9, 2020.
- FOX, C. S. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. **Lancet**, v. 380, n. 9854, p. 1662-1673, 2012.
- FRAENKEL, M. Inflamação e eritropoiese. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 4, p. 284-290, 2004.
- FREITAS, M. A. R. et al. The role of the erythrocyte in the outcome of pregnancy with preeclampsia. **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0212763, 2019.
- GALVÃO, M. H. R.; RONCALLI, A. G. Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.
- GRANDA, E. C. et al. COVID-19 em idosos: por que eles são mais vulneráveis ao novo coronavírus?. **Brazil Jour Develop**, v. 7, n. 4, p. 42572-42581, 2021.
- GUAN, W. J. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **Eur Respir J.**, v. 55, n. 5, 2020.
- HAINES, R. W.; ZOLFAGHARI, P.; WAN, Y. Elevated urea-to-creatinine ratio provides a biochemical signature of muscle catabolism and persistent critical illness after major trauma. **Intensive Care Med**, p. 1718-1731, 2017.
- HOFFBRAND, A. V. et al. **Fundamentos em hematologia**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- HUISJES, R. et al. Squeezing for Life - Properties of Red Blood Cell Deformability. **Front Physiol**, v. 9, p. 656, 2018.
- KATO, S. et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 5, p. 1526-1533, 2008.
- KAWAGUCHI, Y. M. F. **Validação cultural e confiabilidade das versões em português das escalas de mobilidade na UTI: Perme Intensive Care Unit Mobility Score e Intensive Care Unit Mobility Scale (IMS)**. 2017. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 1-150, 2013.

KDOQI. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 2, supl. 1, p. S1-S266, 2002.

LIMA VERDE, F. E.; CUNHA, F. V. M.; CITÓ, A. M. G. L. Alterações hematológicas em pacientes portadores de doença renal crônica. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 5, n. 1, p. 70–82, fev. 2014.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. **Clin Chim Acta.**, v. 506, p. 145-148, 2020.

LIU, X. et al. Diagnostic Performance of a Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio-based Nomogram for Predicting In-hospital Mortality in COVID-19 Patients. **Risk Manag Healthc Policy**, v. 14, p. 117-128, 2021.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MA, A. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. **Critical care**, v. 24, n. 1, p. 288, 2020.

MESENBURG, M. A. et al. Prevalência de sintomas característicos de covid-19 no Rio Grande do Sul: resultados de um estudo de base populacional com 18 mil participantes. **Rev Saude Publica**, v. 55, n. 82, 2021.

NUNES, V. **COVID-19 e o cuidado de idosos: recomendações para instituições de longa permanência**. Natal: EDUFRN, 2020.

PAULA, H. I. et al. Alterações Hematológicas no Covid 19. **Brasília Med.**, v. 58, p. 1-6, 2021.

PEREIRA, F. E. A pandemia de Covid-19 na UTI. **Horizontes Antropológicos**, v. 27, n. 59, p. 49-70, 2021.

RAHMAN, A. et al. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 104, n. 4, p. 1188-1201, 2021.

REIS, Kimberly Neves; OLIVEIRA FILHO, João Martins de; BORGES, Flávio da Silva. Alterações hematológicas, bioquímicas e funcionais entre adultos e idosos internados com Covid-19 em Brasília-DF. **HRJ**, [S. l.], v. 3, n. 15, p. 1-18, 2022.

RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

ROMÃO JR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 1-3, 2004.

SATO, Y. et al. Shortened red blood cell lifespan is related to the dose of erythropoiesis-stimulating agents requirement in patients on hemodialysis. **Ther Apher Dial**, v. 16, n. 6, p. 522-528, 2012.

SILVA, G. M. et al. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paul Enferm.**, 2021.

SOLIMANDO, A. G. et al. Short-Term variations in neutrophil to lymphocyte and urea to creatinine ratios anticipate intensive care unit admission of COVID-19 Patients in the Emergency Department. **Front Med (Lausanne)**, v. 7, 2020.

TANAKA, M. et al. Low serum bilirubin concentration is a predictor of chronic kidney disease. **Atherosclerosis**, v. 234, n. 2, p. 421-425, 2014.

TAY, M. Z.; POH, C. M.; RÉNIA, L. The Trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol**, p. 363-374, 2020.

TÉLLEZ, S. A. et al. The Neutrophil-to-Monocyte Ratio and Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio at Admission Predict In-Hospital Mortality in Mexican Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection (Covid-19). **Microorganisms**, v. 8, n. 10, p. 1560, 2020.

TRAVASSOS, P. N. C. **Alterações hematológicas em idosos com doença renal crônica em um hospital universitário: um estudo comparativo**. 2019. 83 f. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

WANG, Z. et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**, 2020.

WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of chronic disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 1011-1023, 2005.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004.

ZARULLI, V. et al. Women live longer than men even during severe famines and epidemics. **Proc Natl Acad Sci**, v. 115, n. 3, p. 832-840, 2020.

ZATZ, R. **Fisiopatologia renal**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

ZUMBRENNEN-BULLOUGH, K.; BABITT, J. L. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 29, n. 2, p. 263-273, 2014.