

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Anemia na Doença Renal Crônica -
Alfaepoetina

Nº 230
Fevereiro/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica - Alfaepoetina pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 47ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica - Alfaepoetina segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2016, deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 19 referente à “Proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica- Alfaepoetina” foi disponibilizada entre os dias 17/08/2016 e 05/09/2016. Trata-se de atualização do PCDT publicado em 2010. Foram recebidas 4 contribuições, sendo todas de profissionais de saúde. As contribuições solicitaram melhoras na redação do texto tornando o mesmo mais compreensivo em alguns pontos e deixando algumas recomendações mais claras.



DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/10/2016 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Insuficiência Renal Crônica – Alfaepoetina atualizado. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 211/2016. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA - ALFAEPOETINA

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane, limitada aos últimos 10 anos, até a data de 31 de janeiro de 2010. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas envolvendo o tratamento farmacológico da anemia na doença renal crônica e cujos desfechos fossem clinicamente relevantes. Foram excluídos os estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica ou cujo fármaco não tivesse registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

No MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia: "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] AND "Anemia"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])). A busca resultou em 107 estudos, dos quais 24 foram julgados relevantes para o protocolo. Nova busca com a mesma estratégia, porém sem limite de data, identificou outros quatro estudos que foram incluídos tendo em vista a sua importância histórica.

No Embase, foi utilizada a estratégia 'chronic kidney failure'/exp AND 'drug therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim. A busca identificou 86 estudos que foram analisados individualmente. Foram incluídos três estudos adicionais em relação àqueles já identificados na busca do PubMed.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se a expressão "chronic kidney failure anemia", foram localizadas três revisões sistemáticas, incluídas na elaboração do protocolo.

Foi consultado ainda o UpToDate®, versão 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com> e livros-texto de Nefrologia.

Em 11/01/2016, foi realizada atualização da busca, utilizando-se os critérios de inclusão e exclusão da busca inicial. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia



“"kidney failure, chronic"[MeSH Terms] AND "anemia"[MeSH Terms] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2010/02/01"[PDAT]: "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))”, localizando-se 55 estudos. Foram selecionados nove estudos para leitura na íntegra, sendo que nenhum foi incluído.

Na base Embase utilizou-se os termos de busca “"chronic kidney disease'/de AND 'therapy'/exp AND ('anemia'/exp OR 'anemia'/de) AND ([systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-2010]/sd AND [1-2-2010]/sd”, tendo sido localizados 132 estudos; destes, foram selecionados 11 para leitura; sendo que somente um estudo foi incluído.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se os termos “kidney failure, chronic” AND “anemia”, foram localizadas quatro revisões sistemáticas sobre o tema publicadas a partir de 2010; destas, uma foi selecionada para leitura. Essa busca não resultou na inclusão de novos estudos.

A publicação eletrônica UpToDate® versão 19.3, a página da agência *americana Food and Drug Administration* (FDA) e artigos de conhecimento dos autores também foram consultados a respeito do tema, resultando na inclusão de cinco referências.

Para responder as demandas da consulta pública foram incluídas 7 novas referências de conhecimento dos autores.

2. INTRODUÇÃO

A anemia é definida como um estado de deficiência de massa eritrocitária e de hemoglobina, resultando em aporte insuficiente de oxigênio para órgãos e tecidos. Os valores normais de hematócrito e hemoglobina variam em relação a idade, gênero, raça e outros fatores. Utilizando-se a definição clássica de anemia pela Organização Mundial de Saúde (hemoglobina inferior a 13 g/dL em homens e mulheres na pós-menopausa e inferior a 12 g/dL em mulheres pré-menopausa), essa condição estará presente em até 90% dos pacientes com doença renal crônica (DRC), com taxa de filtração glomerular inferior a 25-30 mL/min (1-3).



A anemia na DRC pode se desenvolver em decorrência de qualquer uma das condições hematológicas que afetam a população em geral; entretanto, sua causa mais comum é a deficiência de eritropoetina, sobretudo naqueles com doença mais avançada. Essa glicoproteína, produzida pelos rins atua na medula óssea estimulando as células progenitoras da série eritroide. Os maiores estímulos para a sua produção são a presença de anemia e hipóxia tecidual. Em pacientes com DRC, ocorre deficiência relativa de sua produção, ou seja, os níveis produzidos estão aquém do esperado para o grau de anemia apresentado. Isso decorre da perda progressiva de néfrons ao longo da história natural da DRC (4, 5).

Além da menor produção de eritrócitos, em decorrência dos níveis insuficientes de eritropoetina, pacientes com DRC apresentam também uma menor meia-vida eritrocitária, decorrente de um pequeno grau de hemólise. Tal alteração pode ser parcialmente corrigida com a suplementação de eritropoetina exógena (alfaepoetina) (5).

A manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para adequada resposta ao tratamento com alfaepoetina, sendo a deficiência de ferro ou a sua reduzida disponibilidade as principais causas de falha ao tratamento. Estima-se que pacientes em hemodiálise percam em média 2 g de ferro por ano pelo método dialítico em si, além de outras perdas (gastrointestinais, coletas de sangue frequentes, etc.), justificando a necessidade de avaliação sistemática e de reposição apropriada (6).

A presença de anemia acarreta uma série de consequências ao paciente com DRC. A qualidade de vida é afetada, uma vez que, sintomas como fadiga, dispneia, prejuízo na capacidade cognitiva, entre outros, decorrem da anemia. Há ainda uma maior predisposição a eventos cardiovasculares (7-9), com aumento da mortalidade cardiovascular (10) e, possivelmente, aumento da mortalidade geral (11, 12). O maior número de eventos acaba por levar a um maior número de hospitalizações, com aumento de custos ao sistema de saúde (4, 5).

O tratamento da anemia com o uso de alfaepoetina praticamente suprimiu a necessidade de transfusões sanguíneas e os riscos a elas associados e, além disso, promoveu benefícios, como a melhora na qualidade de vida e no desempenho físico e cognitivo e a redução do número de hospitalizações (13). Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que a manutenção de um alvo de hemoglobina acima de 13 g/dL está associado a um



aumento da morbimortalidade (14). Diante disso, a faixa terapêutica atualmente recomendada para hemoglobina situa-se entre 10 e 12 g/dL.

No Brasil, estima-se, a partir dos dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS, que, em 2008 e 2009, respectivamente 72.730 e 75.822 pacientes submeteram-se a diálise, em torno de 90% dos quais a hemodiálise. O uso de alfaepoetina fez parte do tratamento de mais de 80% desses pacientes.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N18.0 Doença renal em estágio final
- N18.8 Outra insuficiência renal crônica

4. DIAGNÓSTICO

A presença de anemia deve ser sistematicamente avaliada em pacientes com DRC, sobretudo naqueles pacientes com sinais/sintomas sugestivos, como fadiga, dispnéia, descoramento de mucosas, taquicardia, entre outros. Uma avaliação clínica completa deve ser realizada a fim de excluir outras causas de anemia.

O diagnóstico de anemia se dá pela presença de hemoglobina inferior a 13 g/dL em homens e mulheres na pós-menopausa e inferior a 12 g/dL em mulheres na pré-menopausa. A avaliação laboratorial deve incluir hemograma completo, dosagem de ferritina e saturação da transferrina. A necessidade de exames adicionais, para diagnóstico diferencial de outras doenças que cursam com anemia, dependerá da avaliação clínica individualizada.

Em pacientes com anemia decorrente da DRC, o hemograma costuma revelar anemia do tipo doença crônica, ou seja, normocítica e normocrômica. As reservas de ferro devem ser avaliadas e corrigidas conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Anemia na DRC – Reposição de Ferro.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes adultos, de ambos os sexos, que apresentarem diagnóstico de DRC e todas as condições a seguir:



- Estágios 3 a 5 (filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m² conforme definido por normas e diretrizes reconhecidas).(3, 15, 16)

- Anemia, com hemoglobina sérica menor ou igual a 10 g/dL tanto para homens quanto para mulheres;

- Reservas adequadas de ferro, definidas por ferritina sérica maior que 100 ng/dL e saturação da transferrina maior que 20% em pacientes em tratamento conservador ou diálise peritoneal e ferritina sérica maior que 200 ng/dL e saturação da transferrina maior que 20% em pacientes em tratamento com hemodiálise.

Também serão incluídos deste protocolo os pacientes pediátricos com DRC e portadores de hemoglobina abaixo de 11 g/dL, quando outras causas de anemia forem excluídas e os estoques de ferro estiverem adequados.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem:

- Hipersensibilidade/intolerância ao medicamento proposto ou a um de seus componentes;

- Hipertensão arterial sistêmica não controlada (níveis acima de 140/90 mmHg) mesmo com uso de três anti-hipertensivos;

- Anemia de outras etiologias.

7. CASOS ESPECIAIS

Os riscos e benefícios do uso de alfaepoetina em gestantes com DRC devem ser criteriosamente avaliados antes de sua utilização. Há evidências de que o medicamento causa anormalidades em animais, mas o risco em humanos ainda não está definido. O benefício do medicamento, porém, pode justificar o risco na gravidez. Não se sabe se o medicamento é excretado no leite materno.

O uso de alfaepoetina para tratamento da anemia em pacientes com câncer está associado com aumento nas taxas de recidiva de tumores sólidos e potencial aumento da mortalidade relacionada à doença. Diante disso, o uso desse medicamento em pacientes com anemia por DRC e diagnóstico de câncer exige muita cautela (17, 18).



8. TRATAMENTO

A suplementação de alfaepoetina em pacientes com DRC tem o potencial de reduzir de forma importante a necessidade de transfusões e os riscos a ela associados, além de contribuir para evitar a sobrecarga de ferro, reduzir a massa ventricular esquerda e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (13).

Os benefícios do tratamento foram avaliados em metanálise publicada por Jones et al. (19). Além do aumento dos níveis de hemoglobina e consequente melhoria da qualidade de vida e redução da necessidade de transfusões, os pacientes tratados ainda tiveram uma substancial redução na taxa de hospitalizações.

Existem diferentes agentes estimuladores da eritropoese (AEE), como alfaepoetina, betaepoetina, darbepoetina e ativadores contínuos do receptor da eritropoetina, sendo a posologia a principal diferença entre eles. A alfaepoetina, por ser o representante mais bem estudado, com maior experiência de uso clínico e perfil de segurança em longo prazo conhecido, permanece como agente de escolha no tratamento da anemia na DRC. Quando comparada à alfaepoetina, a darbepoetina não mostrou vantagens em termos de eficácia (20, 21).

Pacientes em tratamento conservador e em diálise peritoneal

Pacientes com DRC em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal beneficiam-se do uso de alfaepoetina para correção da anemia. Estudo publicado por Revicki et al. (22) comparou seu uso contra observação em 83 pacientes com DRC em tratamento conservador. A anemia foi corrigida em 79% dos pacientes que receberam alfaepoetina e em 0% dos controles. Houve ainda melhora significativa no desempenho físico e cognitivo, além de outros itens relacionados à qualidade de vida.

O impacto da correção da anemia na qualidade de vida de pacientes com DRC em tratamento conservador foi avaliado em estudo publicado por Alexander et al. (23). Os autores demonstraram que a correção da anemia se correlacionou com melhoras estatisticamente e clinicamente significativas em escores de qualidade de vida. Uma revisão sistemática da Cochrane (24) buscou avaliar a eficácia da alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com DRC em tratamento conservador. Os autores concluíram que o



tratamento corrige a anemia, evita transfusões, melhora a qualidade de vida e a capacidade física.

Apesar de a anemia ser um conhecido fator de risco para a progressão da DRC, persiste motivo de debate se a sua correção poderia retardar a necessidade de hemodiálise. Em estudo publicado por Gouva et al. (25) incluindo 88 pacientes com DRC em tratamento conservador, o uso precoce de alfaepoetina (definido como início de alfaepoetina com hemoglobina entre 9-11 g/dL) associou-se com um retardo na progressão da doença e na necessidade de diálise em relação ao grupo que iniciou alfaepoetina tardiamente (início quando hemoglobina menor que 9 g/dL). Por outro lado, no estudo CREATE (26), que randomizou 603 pacientes com DRC estágios 3 e 4 em grupos com alvos de hemoglobina entre 11-12,5 g/dL (grupo intervenção) ou 10,5-11,5 g/dL (grupo controle), não houve diferença em relação à progressão da doença e mais pacientes no grupo intervenção necessitaram de diálise. A massa ventricular esquerda também não parece diferir quando a alfaepoetina é iniciada mais precocemente (27, 28).

No estudo TREAT, que incluiu 4.038 pacientes com DRC em tratamento conservador portadores de diabetes mellitus tipo 2, o uso de darbepoetina alfa (alvo de hemoglobina de 13 mg/dL ou placebo, com uso de darbepoetina alfa de resgate se hemoglobina menor que 9 mg/dL) não mostrou diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de DRC terminal ou de eventos cardiovasculares e mortalidade. Houve, entretanto, um aumento estatístico de incidência de acidente vascular cerebral no grupo tratado, em comparação ao grupo placebo (*hazard ratio* 1,92, intervalo de confiança de 95% 1,38-2,68; $p < 0,001$). Adicionalmente, os autores relataram que entre pacientes com história de câncer no início do estudo ocorreram 60 mortes em 188 pacientes randomizados para darbepoetina e 37 mortes em 160 pacientes do grupo placebo ($p=0,13$) (18).

A frequência de administração de alfaepoetina em pacientes com DRC em tratamento conservador foi motivo do estudo PROMPT (29). Os pacientes foram randomizados para um dos quatro braços de tratamento com alfaepoetina subcutânea: 10.000 unidades internacionais (UI) uma vez por semana; 20.000 UI a cada 2 semanas; 30.000 UI a cada 3 semanas e 40.000 UI a cada 4 semanas. O desfecho primário foi o nível de hemoglobina ao final das 16 semanas de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de hemoglobina e às medidas de qualidade de vida ao final do



tratamento. Cerca de 90% dos pacientes dos grupos que receberam alfaepoetina a cada 1 ou 2 semanas e 75% daqueles dos grupos que receberam a cada 3 ou 4 semanas mantiveram hemoglobina superior a 11 g/dL ao final do estudo. Os autores concluíram que uma menor frequência de administração de alfaepoetina pode ser efetiva e flexibilizar o tratamento da anemia nesse grupo de pacientes.

Em outro estudo, publicado por Pergola et al. (30), a administração de alfaepoetina semanalmente ou a cada 2 semanas mostrou-se igualmente eficaz em pacientes com DRC estágios 3 ou 4.

Pacientes em hemodiálise

Os benefícios do uso de alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com DRC em hemodiálise foram claramente demonstrados no clássico estudo publicado por Eschbach et al. (13). Os 333 pacientes incluídos, com hematócrito inferior a 30% e reservas adequadas de ferro, virtualmente eliminaram a necessidade de transfusões sanguíneas após 2 meses de tratamento com alfaepoetina, uma vez que tiveram sua anemia corrigida. A dose média de alfaepoetina, administrada por via intravenosa no estudo, foi de 75 UI/kg, três vezes por semana. Os pacientes tiveram ainda melhora significativa na qualidade de vida. A frequência de administração de alfaepoetina em pacientes em hemodiálise foi estudada por Lee et al. (31). Os 84 pacientes foram randomizados em dois grupos: o grupo intervenção, que recebia alfaepoetina uma vez por semana por via subcutânea; e o grupo controle, que recebia alfaepoetina duas ou três vezes por semana (conforme uso prévio), por via subcutânea. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de hemoglobina e doses de alfaepoetina após 12 semanas, desfechos principais do estudo. Tais resultados sugerem que o uso de dose única semanal de alfaepoetina pode ser uma opção no tratamento de manutenção desse grupo de pacientes.

Uma revisão sistemática da Cochrane, publicada anteriormente ao estudo de Lee et al., avaliou o impacto de diferentes frequências de administração subcutânea de alfaepoetina na correção da anemia em pacientes em diálise (32). Os níveis de hemoglobina foram semelhantes, independentemente da frequência do uso da alfaepoetina (uma, duas ou três vezes por semana). A dose única semanal associou-se com necessidade adicional de 12 UI/kg de alfaepoetina. Não houve diferença em relação à ocorrência de efeitos adversos.



Uma revisão dos dados do estudo *Normal Hematocrit Cardiac Trial* publicada por Coyne, em 2010, entretanto, mostrou que a administração de eritropoietina em pacientes em hemodiálise está associada a riscos. No estudo de Besarab et al., de 1998, foram avaliados 1.233 pacientes em hemodiálise com cardiopatia clinicamente evidente, tratados com eritropoietina alfa por 14 meses, tendo como alvo níveis de hemoglobina de 10 a 11 g/dL ou a normalização da hemoglobina (13 a 15 g/dL) (33). O estudo foi terminado precocemente devido a um aumento do número de mortes, embora não estatisticamente significativo. A revisão de Coyne, entretanto, mostrou que havia muitas inconsistências no relato anterior do estudo e que havia, sim, um aumento significativo do risco de morte (risco relativo 1,27, intervalo de confiança de 95% 1,04-1,54) nos pacientes tratados com eritropoietina alfa com o objetivo de normalizar os níveis de hemoglobina, sem que houvesse benefício consistente na qualidade de vida dos pacientes (34). Esses dados foram posteriormente incorporados aos dados de outros estudos e nas recomendações de segurança do FDA sobre uso de epoetina a pacientes com doença renal crônica.

Reservas de ferro

A manutenção de reservas adequadas de ferro associa-se à necessidade de menores doses de alfaepoetina para correção da anemia. Em vista disso, todos os pacientes devem ser avaliados e conduzidos de acordo com o PCDT de Anemia na DRC – Reposição de Ferro.

Via de administração

A melhor via de administração de alfaepoetina permanece motivo de debate, sobretudo nos pacientes em hemodiálise. Pacientes em tratamento conservador e em programa de diálise peritoneal são tratados preferencialmente pela via subcutânea. Kaufman et al. (35), em estudo comparando as vias de administração subcutânea e intravenosa de alfaepoetina, observou que o uso subcutâneo foi capaz de manter os níveis de hemoglobina utilizando uma dose de alfaepoetina 30% menor do que aquela utilizada por via intravenosa, o que gerou significativa redução de custos ao tratamento. A taxa relatada de desconforto no local da aplicação foi muito baixa, com 86% dos pacientes que receberam alfaepoetina por via subcutânea graduando o desconforto relacionado como leve ou ausente.



Estudo publicado por Messa et al. (36) avaliou a eficácia da administração intravenosa em relação à subcutânea no tratamento da anemia em pacientes em hemodiálise; concluiu-se que a administração intravenosa semanal foi inferior à subcutânea semanal e à intravenosa dividida em três doses semanais.

Na pediatria, a via preferencial de administração de AEE é a subcutânea, sendo que a via intravenosa favorece por conveniência os pacientes em hemodiálise. A via intraperitoneal não é recomendada. (37)

Níveis Alvo de Hemoglobina

Por muito tempo, os estudos sobre o uso de AEE para o tratamento da anemia em pacientes com DRC avaliaram os níveis de hemoglobina e a necessidade de transfusões como os desfechos primários de interesse. Nos últimos anos, desfechos clinicamente mais relevantes, como mortalidade, eventos cardiovasculares, trombose de acessos vasculares e qualidade de vida, passaram a ser considerados em qualquer intervenção relativa ao tratamento da anemia em pacientes com DRC (38).

A metanálise publicada por Phrommintikul et al. (14) incluindo mais de 5.000 pacientes provenientes de nove ensaios clínicos, entre eles os recentes estudos CREATE (26) e CHOIR (39), buscou avaliar a relação entre o nível alvo de hemoglobina e eventos cardiovasculares e mortalidade geral e atualizou os resultados de revisão sistemática prévia da Cochrane (40). Os autores verificaram que a manutenção de níveis mais elevados de hemoglobina (entre 12 e 16 g/dL) associou-se com aumento da mortalidade geral, bem como com aumento do risco para trombose de fístula arteriovenosa e hipertensão de difícil controle. Não houve diferença em relação à ocorrência de infartos do miocárdio ou hipertrofia ventricular esquerda.

Em 2010, Palmer et al. publicaram nova metanálise, incluindo o resultado de 27 estudos (10.452 pacientes), inclusive o estudo TREAT (41). Os autores concluíram que um nível mais alto de hemoglobina (13 g/dL) estava associado a um aumento no risco de acidente vascular cerebral, hipertensão e trombose do acesso vascular, quando comparado



com alvos terapêuticos mais baixos (média do grupo 10,1 g/dL de hemoglobina), achados consistentes tanto em pacientes em diálise como em pacientes pré-dialíticos.

Em outra metanálise, publicada por Clement et al. (42), não foram observadas vantagens clinicamente relevantes em relação à qualidade de vida na manutenção da hemoglobina em níveis superiores a 12 g/dL. Visando a avaliar especificamente o impacto do nível de hemoglobina na hipertrofia ventricular esquerda, Parfrey et al. publicaram metanálise demonstrando ausência de benefício em manter níveis acima de 12 g/dL quando comparado a níveis convencionais (43).

Diante desses resultados, pode-se concluir que buscar a correção completa da anemia não traz benefícios adicionais em relação ao controle sintomático e à qualidade de vida e pode levar a aumento da morbimortalidade. Com base nesses dados, recomenda-se que seja utilizada menor dose individualizada eficaz e capaz de obter controle sintomático, evitando a necessidade de transfusões de sangue; adicionalmente, recomenda-se que a hemoglobina não ultrapasse o valor de 12 g/dL (44-46).

O nível alvo de hemoglobina para crianças e adolescentes em tratamento com AEE deve ser entre 11 e 12 g/dL em qualquer estágio da DRC. Os níveis de hemoglobina não devem ultrapassar 13 g/dL.(37)

8.1 FÁRMACO

- Alfaepoetina: frasco-ampola com 1.000 UI, 2.000 UI, 3.000 UI, 4.000 UI e 10.000 UI.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Adultos

Pacientes adultos em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal podem ser tratados inicialmente com uma das seguintes opções, ajustadas posteriormente de acordo com a resposta terapêutica:

- 50-100 UI/kg, via SC, divididas em uma a três aplicações por semana;
- 10.000 UI, via SC, uma vez por semana;
- 20.000 UI, via SC, uma vez a cada 2 semanas;

Pacientes em hemodiálise podem ser tratados inicialmente com uma das seguintes opções, ajustadas posteriormente de acordo com a resposta terapêutica:

- 50-100 UI/kg, via SC, divididas em uma a três aplicações por semana;



- 50-100 UI/kg, via SC, divididas em três aplicações por semana.

Diversos nomogramas para ajuste de dose de alfaepoetina foram descritos em pacientes com DRC (47-49). A maioria, contudo, não foi validada de forma prospectiva. Inexistem comparações diretas entre diferentes estratégias de ajuste de dose. Sugere-se que os pacientes tenham a sua hemoglobina monitorizada a cada 2 semanas após cada ajuste de dose até a estabilização e, a partir de então, a cada 4 semanas. As doses devem ser corrigidas conforme o nível de hemoglobina e desde que as reservas de ferro estejam adequadas:

- Se, após 4 semanas de tratamento, a elevação de hemoglobina for inferior a 0,3 g/dL por semana: aumentar a dose em 25%, respeitando-se o limite da dose máxima, que é de 300 UI/kg/semana por via subcutânea e 450 UI/kg/semana por via intravenosa.

- Se, após 4 semanas de tratamento, a elevação de hemoglobina estiver no intervalo de 0,3-0,5 g/dL por semana: manter a dose em uso.

- Se após 4 semanas, a elevação de hemoglobina for maior que 0,5 g/dL por semana ou o nível de hemoglobina estiver entre 12 e 13 g/dL: reduzir a dose em 25 a 50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada, que é de 50 UI/kg/semana via SC.

- Suspender temporariamente o tratamento se o nível de hemoglobina estiver superior a 13 g/dL. Quanto ao reinício, não há recomendação específica; entretanto, deve-se aguardar a queda da hemoglobina, quando hemoglobina estiver entre 10 e 12 g/dL, para reiniciar eritropoetina com dose menor.

Antes de cada ajuste de dose de alfaepoetina, os níveis séricos de ferritina e saturação da transferrina devem ser avaliados e mantidos de acordo com o PCDT de Anemia – Reposição de Ferro

Crianças

- 100 a 200 UI/Kg/dose. Pacientes em hemodiálise pela via intravenosa (IV) 2 a 3 vezes por semana e em diálise peritoneal uso SC 1 a 2 vezes na semana.

A escolha da dose inicial deve levar em consideração o quadro clínico, o grau de anemia e a idade da criança. Doses de 200 UI/kg/semana podem elevar a hemoglobina em 0,75-1 g/dL no primeiro mês, na presença de reservas de ferro adequadas, determinando



um aumento gradativo até atingir a Hb alvo (entre 11 e 12 g/dL). Caso não haja resposta da Hb, a dose de AEE pode ser aumentada em 25%.

A maioria responde a doses entre 100 e 200 UI/kg/semana embora crianças menores de 5 anos utilizem doses superiores a 300UI/Kg/semana.(50,51)

8.3. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser mantido de forma contínua com vistas à manutenção da hemoglobina em níveis estáveis e compatíveis com os objetivos do tratamento.

Em adultos, recomenda-se redução de dose se a hemoglobina for igual ou superior a 12 g/dL, conforme esquemas de administração, e suspensão temporária quando superior a 13 g/dL, reiniciando-se quando estiver entre 10 e 12 g/dL. Deve ser considerada a suspensão do tratamento na ocorrência de evento adverso grave, conforme item Monitorização.

A resposta inadequada é um problema comum em crianças e adultos. O aumento das doses para atingir a Hb alvo tem sido associado a efeitos adversos em adultos, porém não há estudos que demonstrem esta associação em crianças.

Em crianças, aumentos de Hb de 0,5 a 1 g/dL são esperados após o primeiro mês de tratamento, considerando que o perfil de ferro esteja adequado (ferritina \geq 200 ng/dL e saturação da transferrina $>$ 20%). Quando este aumento não ocorrer, a dose de alfaepoetina pode ser aumentada em 25%. Caso o perfil de ferro esteja abaixo do indicado é necessário suplementação de ferro. Incrementos na hemoglobina superiores a 2 g/dL no mês deverão ser evitados. Ao atingir a Hb alvo (entre 11 e 12 g/dL), as doses/frequência devem ser ajustadas, evitando-se a suspensão do medicamento.

8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento com alfaepoetina tem como benefícios a correção da anemia, com consequente redução da necessidade de transfusões, melhora sintomática e da qualidade de vida, redução no número de hospitalizações, melhora da capacidade cognitiva e do desempenho físico.

9. MONITORIZAÇÃO



A resposta ao tratamento deve ser acompanhada por meio de dosagens de hemoglobina a cada 2 semanas até a estabilização dos seus níveis, e após cada ajuste de dose. Quando houver nível de hemoglobina estável após duas medidas consecutivas, a frequência de aferição pode ser mensal. Deve-se atentar para a necessidade de monitorização concomitante das reservas de ferro, conforme o PCDT Anemia na DRC – Reposição de Ferro.

Tendo em vista que o uso de alfaepoetina está associado com o desenvolvimento de hipertensão arterial de difícil controle, os pacientes devem ter sua pressão arterial aferida pelo menos quinzenalmente, independentemente da história prévia de hipertensão arterial sistêmica. Deve ser considerada a suspensão da alfaepoetina na presença de hipertensão arterial estágio 2 (pressão sistólica maior ou igual a 160 mmHg ou pressão diastólica maior ou igual a 100 mmHg) refratária ao tratamento com três diferentes fármacos em dose alvo, uma vez que essa situação pode estar relacionada com aumento da mortalidade (14).

A aplasia pura da série eritroide é um evento raro que pode decorrer do uso de AEE. A condição clínica caracteriza-se por anemia grave, baixa contagem de reticulócitos ausência de precursores eritroides na medula óssea, na presença de normalidade das outras séries (leucócitos e plaquetas), e decorre da produção de anticorpos neutralizantes da eritropoetina, seja endógena ou exógena. Sua ocorrência é estimada em 1,6 por 10.000 pacientes/ano com o uso de alfaepoetina por via subcutânea, havendo raros relatos de caso com o uso intravenoso. Recomenda-se que sejam avaliados para essa condição os pacientes em uso de alfaepoetina há pelo menos 4 semanas que desenvolvam:

- Queda da hemoglobina maior do que 0,5-1 g/dL por semana na ausência de transfusões ou a necessidade de transfusão de pelo menos uma unidade de hemácias por semana para manter os níveis de hemoglobina e;
- Contagens normais de leucócitos e plaquetas e;
- Contagem absoluta de reticulócitos inferior a 10.000/microlitros.

Na ocorrência de aplasia pura da série eritroide, o uso de alfaepoetina deve ser suspenso e tratamento específico instituído, conforme PCDT da Aplasia pura adquirida da série vermelha.

A resposta inadequada é um problema comum em crianças e adultos. O aumento das doses para atingir a Hb alvo tem sido associado a efeitos adversos em adultos, porém não



há estudos que demonstrem esta associação em crianças. Considera-se resposta inadequada ao tratamento a persistência de anemia (nível de hemoglobina inferior a 10 g/dL) ou a necessidade de doses muito altas de alfaepoetina (300 UI/kg/semana por via subcutânea e 450 UI/kg/semana por via intravenosa). Tais pacientes devem ser inicialmente avaliados em relação à sua adequada reserva de ferro, de acordo com o PCDT Anemia em Pacientes com DRC – Reposição de Ferro, pois essa é a causa mais comum.

Nos pacientes com reservas de ferro adequadas, outras causas devem ser afastadas, como outras anemias carenciais (deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico), hiperparatireoidismo secundário não controlado, terapia dialítica inadequada, doenças inflamatórias/infecciosas crônicas, neoplasias (sólidas e hematológicas), mielofibrose, síndromes mielodisplásicas, hemoglobinopatias, intoxicação por alumínio, aplasia pura da série eritroide. Nesses casos, tratamento específico deve ser instituído (4, 52).

As crianças com oxalose e cistinose apresentam anemia resistente aos AEE e podem receber doses superiores a 12.000 UI/semana com o objetivo de reduzir a necessidade transfusional. (53)

A deficiência de vitaminas ocorre em crianças renais crônicas pelas dietas inadequadas, absorção prejudicada por outros medicamentos e pelas perdas na diálise. Essas podem ser repostas por via oral, porém não há comprovação que favoreçam a resposta aos AEE. A vitamina B6 está envolvida na biossíntese do heme e pode estar deficiente no eritrócito, mesmo com níveis plasmáticos normais. Nesses casos, a suplementação, via oral, de 100-150 mg/semana é necessária. A deficiência de folato deve ser corrigida quando necessário.

Recentemente, a deficiência de vitamina D3 foi citada como fator de resistência dos AEE. Um estudo prospectivo avaliou dois grupos de crianças ambos com insuficiência de vitamina D3 e doses semelhantes de AEE. Um grupo recebeu ergocalciferol e, ao final do estudo, a dose de AEE no grupo tratado diminuiu significativamente, quando comparada ao grupo controle. A deficiência de vitamina D3 deve ser rotineiramente avaliada e tratada quando necessário.(54)

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR



Os pacientes devem ser acompanhados em serviços especializados de hemodiálise/nefrologia. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses do medicamento prescritas e dispensadas e da adequação de uso.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int.* 2001;59(2):725-31.
2. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):803-12.
3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
4. Berns JS. Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients [Internet]. UpToDate; 2009. [acesso em 31 Jan 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/erythropoietin-for-the-anemia-of-chronic-kidney-disease-in-hemodialysis-patients>.
5. Fishbane S. Hematologic aspects of kidney disease. In: Brenner BM. *Brenner and Rector's The Kidney.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1728-38.
6. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med.* 1977;87(6):710-3.
7. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003;64(2):610-5.
8. Jurkowitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the



prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2919-25.

9. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):27-33.

10. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1928-36.

11. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):121-32.

12. Levin A. The relationship of haemoglobin level and survival: direct or indirect effects? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 5:8-13.

13. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med.* 1989;111(12):992-1000.

14. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369(9559):381-8.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.:37 p.: il.;

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150.



17. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD003407.
18. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-32.
19. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2004;65(3):757-67.
20. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(6):2167-75.
21. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD010590.
22. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4):548-54.
23. Alexander M, Kewalramani R, Agodoa I, Globe D. Association of anemia correction with health related quality of life in patients not on dialysis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2997-3008.
24. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD003266.
25. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004;66(2):753-60.
26. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-84.
27. Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-



label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(3):784-93.

28. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):148-56.

29. Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. *Clin Nephrol.* 2005;64(2):113-23.

30. Pergola PE, Gartenberg G, Fu M, Wolfson M, Rao S, Bowers P. A randomized controlled study of weekly and biweekly dosing of epoetin alfa in CKD Patients with anemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1731-40.

31. Lee YK, Kim SG, Seo JW, Oh JE, Yoon JW, Koo JR, et al. A comparison between once-weekly and twice- or thrice-weekly subcutaneous injection of epoetin alfa: results from a randomized controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3240-6.

32. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Vale L, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003895.

33. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339(9):584-90.

34. Coyne DW. The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. *Kidney Int.* 2012;82(2):235-41.

35. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 1998;339(9):578-83.

36. Messa P, Nicolini MA, Cesana B, Brezzi B, Zattera T, Magnasco A, et al. Efficacy prospective study of different frequencies of Epo administration by i.v. and s.c. routes in renal replacement therapy patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):431-6.



37. Bandeira MFS, Garcia CD. Recomendações para o tratamento da anemia no paciente pediátrico. J Bras Nefrol 2014;36(1 Supl. 1):36-45.
38. Manns BY, Tonelli M. The new FDA labeling for ESA--implications for patients and providers. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(2)348-53.
39. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.
40. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006(4):CD003967.
41. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2010;153(1):23-33.
42. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2009;169(12):1104-12.
43. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(4):755-62.
44. Berns JS. Anemia of chronic kidney disease: Target hemoglobin/hematocrit for patients treated with erythropoietic agents [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 14 Set 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/anemia-of-chronic-kidney-disease-target-hemoglobin-hematocrit-for-patients-treated-with-erythropoietic-agents>.
45. FDA. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [acesso em 14 Set 2014]. Disponível em:<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109375.htm>.
46. Information for Healthcare Professionals: Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) [Aranesp (darbepoetin), Epogen (epoetin alfa), and Procrit (epoetin alfa)] Acessado em :< <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126481.htm> FDA: 08/14/2013]. [PARA DOSE INDIVIDUALIZADA]



47. Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1463-70.
48. Brimble KS, Rabbat CG, McKenna P, Lambert K, Carlisle EJ. Protocolized anemia management with erythropoietin in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2654-61.
49. Patterson P, Allon M. Prospective evaluation of an anemia treatment algorithm in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(4):635-41.
50. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:635-41.
51. Jander A, Wierciński R, Bałasz-Chmielewska I, Miklaszewska M, Zachwieja K, Borzecka H, et al. Anaemia treatment in chronically dialysed children: a multicentre nationwide observational study. *Scand J Urol Nephro*. 2012;46:375-80.
52. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):794-800.
53. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cistinosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 971-7.
54. Rianthavorn P, Boonyapapong P. Ergocalciferol decreases erythropoietin resistance in children with chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1261-6.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALFAEPOETINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento **alfaepoetina**, indicado para o tratamento da **anemia na doença renal crônica**.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- correção da anemia e conseqüente redução da necessidade de transfusões;
- melhora sintomática e da qualidade de vida;
- redução no número de hospitalizações;
- melhora da capacidade cognitiva e desempenho físico.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da alfaepoetina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico.

- os efeitos adversos mais comumente relatados são os seguintes: tonturas, sonolência, febre, dores de cabeça, dores nas juntas e nos músculos, fraqueza e aumento da pressão arterial. Também podem ocorrer problemas graves no coração, como infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais (derrame), além da formação de trombos. Ausência da produção de células vermelhas do sangue foi relatada raramente após meses a anos de tratamento com alfaepoetina.

- reações no local da injeção, como queimação e dor, podem ocorrer, mas mais frequentemente em pacientes que receberam o medicamento por via subcutânea que por via intravenosa.

- o medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) a ele ou aos componentes da fórmula e em casos de pressão alta não controlada.

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.



Estou ciente de que esse medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido, inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		