



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Volume I

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde



PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Volume I

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília - DF
2010

2010. MINISTÉRIO DA SAÚDE.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

SÉRIE A. NORMAS E MANUAIS TÉCNICOS

TIRAGEM: 2ª EDIÇÃO - 15.000 EXEMPLARES

JOSÉ GOMES TEMPORÃO

Ministro de Estado da Saúde

ALBERTO BELTRAME

Secretário de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 9º andar

CEP:70058-900

Brasília - DF

Tel.: (61) 3315.2626

Fax: (61) 3226.3674

e-mail: dae@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sas

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

Unidade de Sustentabilidade Social

R. Javari, 182, B. Mooca

São Paulo - SP

Tel.: (11) 2081.6400

e-mail: livroprotocolos@haoc.com.br

Home Page: www.hospitalalemao.org.br

EDITORES

PAULO DORNELLES PICON

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

ALBERTO BELTRAME

EQUIPE DA COORDENAÇÃO EXECUTIVA

BÁRBARA CORRÊA KRUG

INDARA CARMANIM SACCILOTTO

ISABEL CRISTINA ANASTÁCIO MACEDO

KARINE MEDEIROS AMARAL

LILIANA RODRIGUES DO AMARAL

MÁRCIA GALDINO DA SILVA

MAURO MEDEIROS BORGES

SANDRA MARIA SCHMAEDECKE

VANESSA DE FARIA SANTOS KUSSLER

GRÁFICA EDITORA PALLOTTI

Estrada Ivo Afonso Dias, 297. B.Fazenda São Borja

CEP: 93032-550

São Leopoldo - RS

Tel.: (51) 3081.0801

CNPJ: 95.602.942/0016-32

www.graficapallotti.com.br

Normalização: Scibooks/Scientific

Revisão: Officium-Assessoria,
Seleção e Habilitação Ltda.

Produção Eletrônica: Kromak Images

Projeto Gráfico: Vanessa Fick

Diagramação: Jurandir Martins

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica – Alfaepoetina

Portaria SAS/MS nº 226, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados do Medline/Pubmed, Embase e Cochrane, limitada aos últimos 10 anos até 31 de janeiro de 2010. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas envolvendo o tratamento farmacológico da anemia na doença renal crônica, tendo sido excluídos 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 de busca “*Kidney Failure, Chronic*”[Mesh] AND “*Anemia*”[Mesh] AND (“*humans*”[Mesh Terms] AND (*Meta-Analysis*[ptyp] OR *Randomized Controlled Trial*[ptyp])). A pesquisa encontrou 107 estudos, dos quais 24 foram julgados relevantes para o protocolo. Nova busca com a mesma estratégia, porém sem limite de data, identificou outros 4 estudos que foram incluídos tendo em vista sua importância histórica.

No Embase, foi utilizada a estratégia de busca ‘*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. Os 86 estudos identificados foram analisados. Foram incluídos 3 estudos adicionais em relação àqueles já encontrados na busca do Pubmed.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se a expressão “*chronic kidney failure anemia*”, foram localizadas 3 revisões sistemáticas, incluídas na elaboração do protocolo. Estas buscas foram realizadas no dia 09/02/10.

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

2 INTRODUÇÃO

Anemia é definida como um estado de deficiência de massa eritrocitária e 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. O conceito clássico, segundo a Organização Mundial de Saúde, considera que há anemia quando a hemoglobina for < 13 g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa e < 12 g/dl em mulheres na pré-menopausa. Esta condição estará presente em até 90% dos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) e taxa de filtração glomerular < 25-30 ml/min^{1,2}.

A anemia na IRC pode se desenvolver em decorrência de qualquer uma das condições hematológicas que afetam a população geral. Porém a causa mais comum, sobretudo nos pacientes com doença mais avançada, é a deficiência de eritropoetina. Essa glicoproteína, produzida pelos rins, atua na medula óssea estimulando as células progenitoras da série eritroide. Os maiores estímulos para sua produção são anemia e hipóxia tecidual. Em pacientes com IRC, os níveis produzidos estão aquém do esperado para o grau de anemia apresentado deficiência relativa de sua produção. Isso decorre da perda progressiva de néfrons ao longo da história natural da IRC, com conseqüente limitação à produção de eritropoetina^{3,4}.

Além da menor produção de eritrócitos, em razão dos níveis insuficientes de eritropoetina, pacientes com IRC apresentam também menor meia-vida eritrocitária decorrente de um pequeno grau de hemólise. Tal alteração pode ser parcialmente corrigida com a suplementação de eritropoetina exógena⁴.

A manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para boa resposta ao tratamento com alfaepoetina, sendo a deficiência de ferro ou sua reduzida disponibilidade as principais causas

Consultores: Guilherme Geib, Pedro Renato Chocair, Carlos Alberto Prompt, Fernando Saldanha Thomé, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

de falha do tratamento. Estima-se que pacientes em hemodiálise percam em média 2 g de ferro por ano pelo método dialítico, além de perdas resultantes de outras causas (gastrointestinais, coletas de sangue frequentes, etc.), justificando-se a necessidade de avaliação sistemática e reposição apropriada⁵.

A presença de anemia acarreta uma série de consequências aos pacientes com IRC. A qualidade de vida é afetada, uma vez que da anemia decorrem, dentre outros, sintomas como fadiga, dispneia, prejuízo da capacidade cognitiva. Há ainda uma predisposição a eventos cardiovasculares⁶⁻⁸, com aumento da mortalidade relacionada⁹ e, possivelmente, aumento da mortalidade geral destes pacientes^{10,11}. O maior número de eventos acaba por levar a um maior número de hospitalizações com aumento de custos ao sistema de saúde^{3,4}.

A correção da anemia através do uso de alfaepoetina praticamente suprimiu a necessidade de transfusões sanguíneas e os riscos a elas associados e, além disso, promoveu benefícios em relação à melhora da qualidade de vida e do desempenho físico e cognitivo e a redução do número de hospitalizações¹². Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que a manutenção de um alvo de hemoglobina > 13 g/dl associou-se a aumento da morbimortalidade¹³. Diante disto, a faixa terapêutica atualmente recomendada para hemoglobina situa-se entre 10-12 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 e cerca de 90% deles, a hemodiálise. O uso de alfaepoetina fez parte do tratamento de mais de 80% destes 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 IRC, sobretudo nos com sinais/sintomas sugestivos, como fadiga, dispneia, descoramento de mucosas, taquicardia, dentre outros. Avaliação clínica completa deve ser realizada a fim de excluir outras causas de anemia.

O diagnóstico de anemia se estabelece pela presença de hemoglobina < 13 g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa e < 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 de IRC, 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 de Anemia na Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro III.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

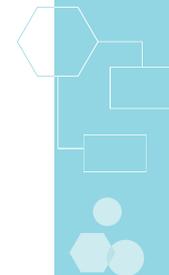
Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com IRC que apresentarem todas as condições abaixo:

- doença renal crônica nos estágios 3-5, definida como taxa de filtração glomerular calculada < 60 ml/min por 1,73 m²;
- presença de anemia com nível de hemoglobina ≤10 g/dl;
- reservas adequadas de ferro, definidas por ferritina sérica >100 ng/dl e saturação da transferrina > 20% em pacientes em tratamento conservador ou diálise peritoneal e ferritina sérica > 200 ng/dl e saturação da transferrina > 20% em pacientes em hemodiálise.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a um de seus componentes;
- hipertensão arterial sistêmica não controlada (níveis > 140/90 mmHg) mesmo com uso de 3 anti-hipertensivos;
- anemia de outras etiologias.



7 CASOS ESPECIAIS

Os riscos e benefícios do uso de alfaepoetina durante a gestação 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 produto, porém, pode justificar o risco na gravidez. Não se sabe se o medicamento é excretado pelo leite materno.

O uso de alfaepoetina para correção da anemia em pacientes com câncer está associado com aumento das taxas de recidiva de tumores sólidos e potencial aumento da mortalidade relacionada à doença. Diante disto, deve ser utilizada com muita cautela em pacientes com anemia por IRC e diagnóstico de câncer.

8 TRATAMENTO

A suplementação de alfaepoetina em pacientes com IRC tem o potencial de reduzir de forma importante a necessidade de transfusões, com seus riscos associados, além de contribuir para evitar a sobrecarga de ferro, reduzir a massa ventricular esquerda e melhorar a qualidade de vida dos pacientes¹².

Os benefícios do tratamento foram avaliados em metanálise publicada por Jones e cols.¹⁴. Além do aumento dos níveis de hemoglobina e consequente melhora da qualidade de vida e redução da necessidade de transfusões, os pacientes ainda tiveram substancial redução na taxa de hospitalizações.

Há diferentes agentes estimuladores da eritropoese, como alfaepoetina, betaepoetina, darbepoetina e ativadores contínuos do receptor da eritropoetina (CERA), 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 a longo prazo conhecido, permanece como agente de escolha no tratamento da anemia na IRC. Quando comparada à alfaepoetina, a darbepoetina não mostrou vantagens em termos de eficácia¹⁵. Não foram localizados ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia de betaepoetina ou ativadores contínuos do receptor da eritropoetina com o tratamento padrão, alfaepoetina. Diante disto, seu uso permanece experimental, não sendo recomendado por este protocolo.

Pacientes em tratamento conservador e em diálise peritoneal

Pacientes com IRC em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal beneficiam-se do uso de alfaepoetina para correção de anemia. Estudo publicado por Revicki e cols.¹⁶ comparou seu uso contra observação em 83 pacientes com IRC em tratamento conservador. A anemia foi corrigida em 79% dos 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 IRC em tratamento conservador foi avaliado em estudo publicado por Alexander e cols.¹⁷. Os autores demonstraram que a correção da anemia correlacionou-se com melhoras estatística e clinicamente significativas em escores de qualidade de vida. Revisão sistemática da Cochrane¹⁸ buscou avaliar a eficácia da alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com IRC em tratamento conservador. Os autores concluíram que o tratamento corrige a anemia, evita transfusões e melhora a qualidade de vida e a capacidade física.

Apesar de a anemia ser um conhecido fator de risco para a progressão da IRC, persiste motivo de debate se sua correção poderia retardar a necessidade de hemodiálise. Em estudo publicado por Gouva e cols.¹⁹, incluindo 88 pacientes com IRC em tratamento conservador, o uso precoce de alfaepoetina (definido como início de alfaepoetina com hemoglobina entre 9-11 g/dl) associou-se com retardo na progressão da doença e na necessidade de diálise em relação ao grupo que iniciou alfaepoetina tardiamente (início quando hemoglobina < 9 g/dl). Por outro lado, no estudo CREATE²⁰, que randomizou 603 pacientes com IRC nos estágios 3 e 4 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 precoce^{21,22}.

A frequência de administração de alfaepoetina em pacientes com IRC em tratamento conservador foi motivo do estudo PROMPT²³. Os pacientes foram randomizados para 1 dos 4 braços



de tratamento com alfaepoetina subcutânea: 10.000 UI, 1 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 em 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 a receberam a cada 3 ou 4 semanas mantiveram hemoglobina > 11 g/dl ao final do estudo. Os autores concluíram que menor frequência de administração de alfaepoetina pode ser efetiva e flexibilizaria o tratamento da anemia nesse grupo de pacientes.

Em outro estudo, publicado por Pergola e cols.²⁴, a administração de alfaepoetina semanalmente ou a cada 2 semanas mostrou-se igualmente eficaz em pacientes com IRC nos estágios 3-4.

Pacientes em hemodiálise

Os benefícios do uso de alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com IRC em hemodiálise foram claramente demonstrados no clássico estudo publicado por Eschbach e cols.¹². Os 333 pacientes incluídos, com hematócrito < 30% e reservas adequadas de ferro, virtualmente eliminaram a necessidade de transfusões sanguíneas após 2 meses de tratamento com alfaepoetina, uma vez que tiveram a anemia corrigida. A dose média de alfaepoetina, utilizada por via intravenosa, foi de 75 UI/kg, 3 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 e cols.²⁵. Os 84 pacientes foram randomizados entre 2 grupos: o grupo intervenção, que recebia alfaepoetina 1 vez por semana por via subcutânea, e o grupo controle, que recebia alfaepoetina 2 ou 3 vezes por semana (conforme uso prévio) por via subcutânea. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a níveis de hemoglobina e doses de alfaepoetina após 12 semanas, desfechos principais do estudo. Tais resultados sugerem que o uso de dose única semanal pode ser uma opção no tratamento de manutenção deste grupo de pacientes.

Revisão sistemática da Cochrane, publicada anteriormente ao estudo de Lee e cols.²⁵, avaliou o impacto de diferentes frequências de administração subcutânea de alfaepoetina na correção da anemia em pacientes em diálise²⁶. Os níveis de hemoglobina foram semelhantes, independentemente da frequência do uso da alfaepoetina (1, 2 ou 3 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.

Reservas de ferro

A manutenção de reservas adequadas de ferro associa-se à necessidade de menores doses de alfaepoetina para correção da anemia dos pacientes. Em vista disto, todos os pacientes devem ser avaliados e tratados de acordo com o PCDT de Anemia na Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro III.

Via de administração

A melhor via de administração de alfaepoetina permanece motivo de debate, sobretudo em relação aos pacientes em hemodiálise. Para os que estiverem em tratamento conservador e em programa de diálise peritoneal, a via preferencial é a subcutânea. A comparação entre a administração de alfaepoetina por via subcutânea ou intravenosa foi o objetivo do estudo publicado por Kaufman e cols.²⁷. Os autores demonstraram que o uso subcutâneo foi capaz de manter os níveis de hemoglobina com uma dose de alfaepoetina 30% menor do que a administrada 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 como leve ou ausente.

Estudo publicado por Messa e cols.²⁸ buscou comparar a eficácia da administração intravenosa em relação à subcutânea no tratamento da anemia em pacientes em hemodiálise. Os resultados demonstraram que a administração intravenosa semanal foi inferior à subcutânea semanal e à intravenosa dividida em 3 doses semanais.

Níveis-alvo de hemoglobina

Metanálise publicada por Phrommintikul e cols.¹³, incluindo mais de 5.000 pacientes provenientes de 9 ensaios clínicos (entre eles os recentes estudos CREATE²⁰ e CHOIR²⁹), buscou avaliar a relação entre nível-alvo de hemoglobina e eventos cardiovasculares e mortalidade geral e atualizou os resultados de revisão

sistemática prévia da Cochrane³⁰. Os autores verificaram que a manutenção de níveis mais elevados de hemoglobina (entre 12-16 g/dl) associou-se com aumento da mortalidade geral, além de maior número de trombose de fístula arteriovenosa e de casos de hipertensão de difícil controle. Não houve diferença em relação à ocorrência de infartos do miocárdio ou hipertrofia ventricular esquerda.

Em outra metanálise, publicada por Clement e cols.³¹, não foram observadas vantagens clinicamente relevantes em relação à qualidade de vida na manutenção da hemoglobina em níveis > 12 g/dl. Visando avaliar especificamente o impacto do nível de hemoglobina na hipertrofia ventricular esquerda, Parfrey e cols.³² publicaram metanálise demonstrando ausência de benefício em manter níveis > 12 g/dl quando comparados a níveis convencionais. Diante destes resultados, pode-se concluir que buscar a correção completa da anemia, mantendo-se níveis de hemoglobina > 12 g/dl, não traz benefícios adicionais em relação ao controle sintomático e à qualidade de vida e pode levar a aumento da morbimortalidade. Recomenda-se, portanto, que o tratamento vise alvos de hemoglobina entre 10-12 g/dl.

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 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Pacientes 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, por via subcutânea, divididas em 1-3 aplicações por semana;
- 10.000 UI, por via subcutânea, 1 vez por semana;
- 20.000 UI, por via subcutânea, 1 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, por via subcutânea, divididas em 1-3 aplicações por semana;
- 50-100 UI/kg, por via intravenosa, divididas em 3 aplicações por semana.

Diversos nomogramas para ajuste de dose de alfaepoetina foram descritos em pacientes com IRC³³⁻³⁵. 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 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:

- se, após 4 semanas de tratamento, a elevação de hemoglobina for < 0,3 g/dl por semana, aumentar a dose em 25%, respeitando o limite da dose máxima, que é de 300 UI/kg/semana por via subcutânea e de 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 > 0,5 g/dl por semana ou o nível de hemoglobina estiver entre 12-13 g/dl, reduzir a dose em 25%-50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada, que é de 50 UI/kg/semana por via subcutânea;
- suspender temporariamente o tratamento se o nível de hemoglobina estiver > 13 g/dl.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

O tratamento deve ser mantido de forma contínua, visando o alvo de hemoglobina de 11 g/dl. Recomenda-se a interrupção temporária do tratamento se os níveis de hemoglobina forem > 13 g/dl, com reinício do mesmo quando os níveis estiverem < 11 g/dl. Deve ser considerada a suspensão do tratamento na ocorrência de evento adverso grave.



8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento com alfaeopetina tem como benefícios a correção da anemia, com conseqüente redução da necessidade de transfusões e do número de hospitalizações, além da melhora sintomática da qualidade de vida e da capacidade cognitiva e do desempenho físico.

9 MONITORIZAÇÃO

A resposta ao tratamento deve ser acompanhada por dosagens de hemoglobina a serem realizadas a cada 2 semanas até a estabilização dos níveis e após cada ajuste de dose. Quando houver nível de hemoglobina estável após 2 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 específico.

Tendo em vista que o uso de alfaeopetina está associado com o desenvolvimento de hipertensão arterial de difícil controle, os pacientes devem ter a pressão arterial aferida pelo menos a cada 15 dias, independentemente de história prévia de hipertensão arterial sistêmica. Deve ser considerada a suspensão de alfaeopetina na presença de hipertensão arterial estágio 2 (pressão sistólica ≥ 160 ou pressão diastólica ≥ 100 mmHg) refratária ao tratamento com 3 diferentes fármacos em dose-alvo, uma vez que esta situação pode estar relacionada com aumento da mortalidade¹³.

A aplasia pura da série eritroide é um evento raro que pode decorrer do uso de agentes estimuladores da eritropoese. A condição clínica caracteriza-se por anemia grave, baixa contagem de reticulócitos e ausência de precursores eritroides na medula óssea, na presença de normalidade das outras séries (leucócitos e plaquetas) e resulta 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 alfaeopetina por via subcutânea, havendo raros relatos de uso intravenoso. Recomenda-se que sejam avaliados para esta condição os pacientes em uso de alfaeopetina há pelo menos 4 semanas e que desenvolvam:

- queda da hemoglobina $> 0,5$ g/dl por semana na ausência de transfusões ou necessidade de transfusão de pelo menos uma unidade de hemácias por semana para manter os níveis de hemoglobina;
- contagens normais de leucócitos e plaquetas;
- contagem absoluta de reticulócitos $< 10.000/\mu\text{l}$.

Na ocorrência de aplasia pura da série eritroide, o uso de alfaeopetina deve ser suspenso, e tratamento específico, instituído, conforme PCDT da Aplasia Pura Adquirida da Série Vermelha.

Considera-se resposta inadequada ao tratamento a persistência de anemia (níveis de hemoglobina $< 10-12$ g/dl) ou a necessidade de doses muito altas de alfaeopetina (300 UI/kg/semana por via subcutânea e 450 UI/kg/semana por via intravenosa). Os pacientes devem ser inicialmente avaliados em relação à adequada reserva de ferro, de acordo com o PCDT Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro III, pois esta 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. Nestes casos, tratamento específico deve ser instituído^{3,36}.

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 pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

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. Berns JS. Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 20]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~yYkpYJgCgMsBCSc&selectedTitle=1~150>.
4. Fishbane S. Hematologic Aspects of Kidney Disease. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney.* 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 1728-38.
5. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med.* 1977;87(6):710-3.
6. Abramson JL, Jurkovitz 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.
7. Jurkovitz 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.
8. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeond 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.
9. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz 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.
10. 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.
11. Levin A. The relationship of haemoglobin level and survival: direct or indirect effects? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 5):8-13.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003266.
19. 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.
20. 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.
21. 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. Epub 2006 Sep 12.



22. 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.
23. Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK; PROMPT Study Group. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. *Clin Nephrol*. 2005;64(2):113-23.
24. 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. Epub 2009 Sep 17.
25. 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. Epub 2008 May 9.
26. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003895.
27. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. 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.
28. 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. Epub 2005 Oct 25.
29. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Banhart 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.
30. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003967.
31. 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.
32. 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. Epub 2009 Apr 1.
33. 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. Epub 2005 Mar 23.
34. 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.
35. Patterson P, Allon M. Prospective evaluation of an anemia treatment algorithm in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(4):635-41.
36. 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. Epub 2007 Jan 8.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Alfaepoetina

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

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 as seguintes melhoras:

- correção da anemia e conseqüente redução da necessidade de transfusões;
- melhora dos sintomas e da qualidade de vida;
- redução do número de hospitalizações;
- melhora da capacidade cognitiva e do desempenho físico.

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

- os riscos do medicamento ainda não são bem conhecidos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos mais comumente relatados – tonturas, sonolência, febre, dor de cabeça, dor 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 do que por via intravenosa;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao medicamento ou a um de seus componentes e em caso de pressão alta não controlada.
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

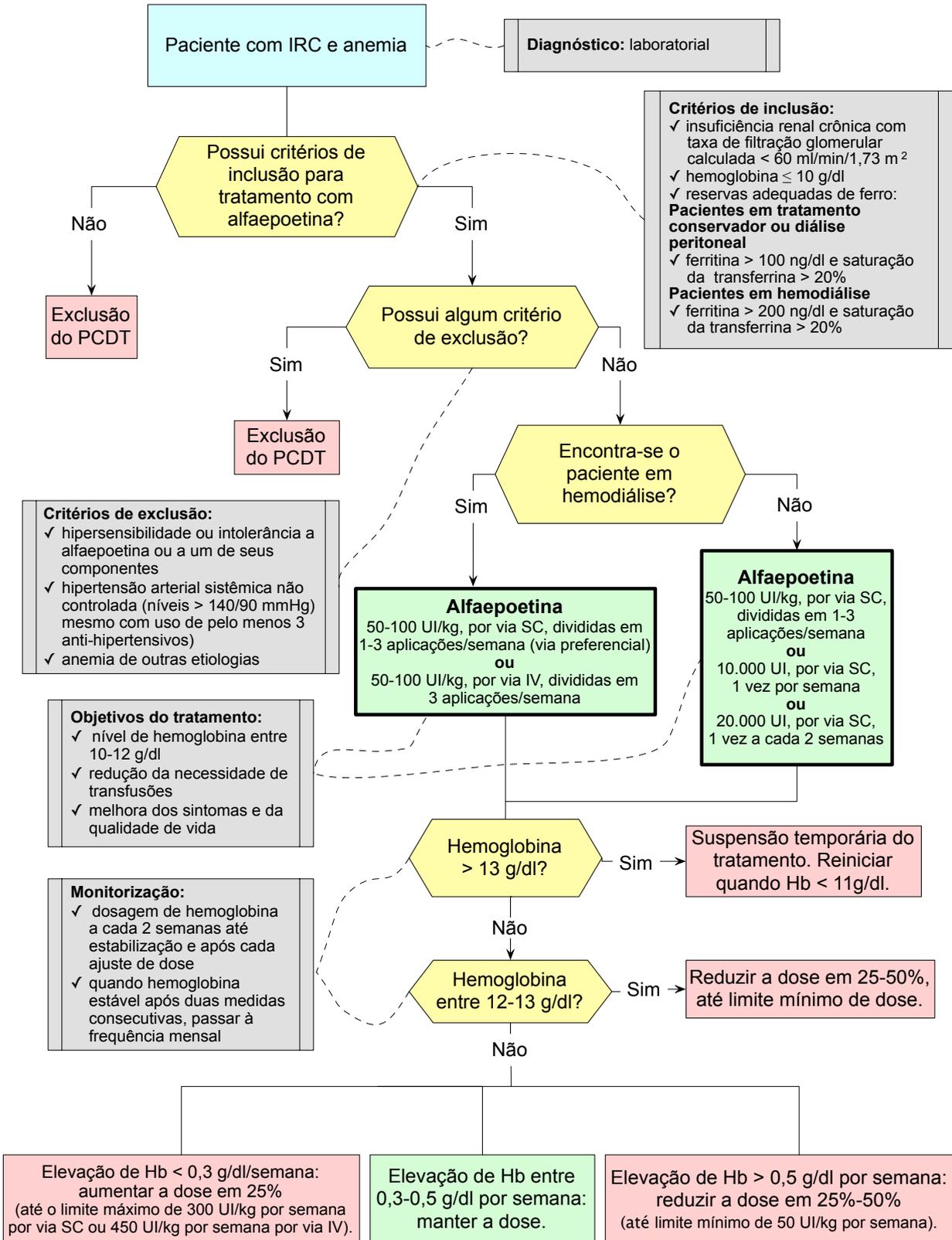
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

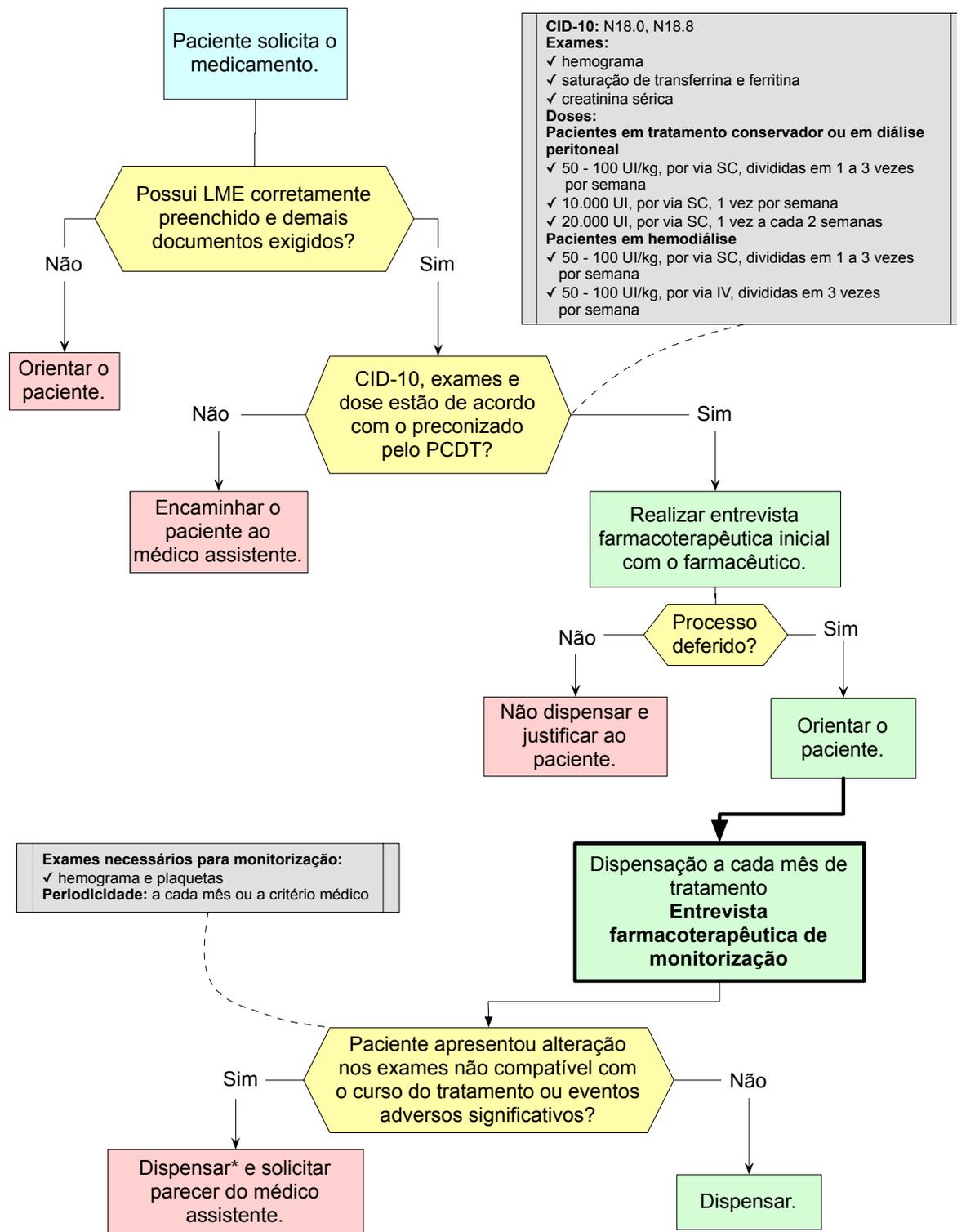
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Fluxograma de Tratamento Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica



Fluxograma de Dispensação de Alfaepoetina Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica



* **Observação:** se hipertensão arterial estágio 2 (pressão sistólica ≥ 160 ou pressão diastólica ≥ 100 mmHg) refratária ou aplasia pura da série eritroide ou Hb > 13 g/dl: **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica

Alfaepoetina e Sacarato de Hidróxido de Ferro III

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

- 2.1 Possui anemia com nível de hemoglobina ≤ 10 g/dl?
 não → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
 sim → Indicar o valor da hemoglobina antes do início do tratamento: _____
- 2.2 É portador de doença renal crônica?
 não → Não dispensar (outras causas de anemia não são tratadas neste PCDT)
 sim → Qual o estágio? _____
- 2.3 Apresenta estoques de ferro adequados? (ferritina sérica > 100 ng/dl e saturação da transferrina > 20% em pacientes em tratamento conservador ou diálise peritoneal e ferritina sérica > 200 ng/dl e saturação da transferrina > 20% em pacientes em hemodiálise)
 não → Passar para a próxima pergunta
 sim → Passar para a pergunta 2.5
- 2.4 Possui prescrição de suplementação de ferro?
 não → Encaminhar o paciente ao médico assistente
 sim
- 2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?
 não
 sim → Quais? _____

(para pacientes hipertensos, estão recomendados monitorização rigorosa da pressão arterial e acompanhamento cardiológico)

- 2.6 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

 não sim → Quais? A que medicamentos? _____**3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO****Exames Laboratoriais**

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data							
Hemoglobina*							
Hematócrito							
Reticulócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Ferritina sérica**							
Saturação de transferrina**							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data						
Hemoglobina*						
Hematócrito						
Reticulócitos						
Leucócitos						
Plaquetas						
Ferritina sérica**						
Saturação de transferrina**						

* Deve ser monitorizada a cada 2 semanas até a estabilização dos níveis; após, a cada ajuste de dose de alfaepoetina. Quando houver nível de hemoglobina estável após 2 medidas consecutivas, o exame pode ser mensal.

** Deve ser monitorizada a cada mês até atingir o alvo terapêutico; após, a cada 3 meses.

3.1 Após 1 mês de tratamento com alfaepoetina, qual o aumento semanal de hemoglobina?

se < 0,3 g/dl → aumentar a dose em 25%, respeitando o limite da dose máxima, que é de 300 UI/kg/semana, por via subcutânea, e de 450 UI/kg/semana, por via intravenosa
se 0,3-0,5 g/dl → manter a dose em uso

se > 0,5 g/dl ou Hb entre 12 - 13 g/dl → reduzir a dose em 25% - 50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada, que é de 50 UI/kg/semana, por via subcutânea

3.2 Apresentou ferritina sérica > 800 ng/dl (ou > 1.200 ng/dl em pacientes com doses > 22.500 UI/ semana de alfaepoetina) ou saturação de transferrina > 50%?

não → Dispensar

sim → Suspender temporariamente o tratamento com sacarato de hidróxido de ferro III

3.3 Apresentou hemoglobina > 13 g/dl?

não → Dispensar

sim → Suspender temporariamente o tratamento com alfaepoetina



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Alfaepoetina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**.

1 DOENÇA

- A anemia ocorre quando há menos células vermelhas no sangue do que o normal. Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), é uma importante complicação. A anemia leva a uma piora da qualidade de vida, devendo ser acompanhada de forma cuidadosa.
- A anemia pode ser causada pela deficiência de eritropoetina, substância responsável pelo estímulo da produção das células vermelhas do sangue. Outras causas incluem diálise inadequada, infecções, inflamações, tumores.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da doença com a correção da anemia, reduz a necessidade de transfusões, as complicações e o número de hospitalizações, além de melhorar o desempenho físico e a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intravenosa, em ambiente hospitalar ou em clínica de diálise.
- Se for utilizar o medicamento em casa, procure saber com clareza todos os passos para sua aplicação com o médico ou profissional de enfermagem, bem como a forma de preparo. Não prepare ou injete o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientações com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.
- Procure aplicar sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Aplique exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como reações no local da injeção (como queimação e dor), tontura, sonolência, febre, dor de cabeça, dor nas juntas, dor nos músculos e fraqueza.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: hemograma e plaquetas a cada mês

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

