

4. Uso de agentes estimuladores da eritropoiese

Use of erythropoiesis stimulating agents

Autores

Patrícia Ferreira Abreu¹

João Egídio Romão Junior²

Marcus Gomes Bastos³

¹ Setor de Hemodiálise do Hospital São Paulo- UNIFESP.

² Hospital Beneficência Portuguesa - São Paulo.

³ Serviço de Nefrologia da UFJF e centro de pesquisa IMEPEN.

RECOMENDAÇÃO 4.1

Após o diagnóstico de anemia em pacientes com DRC, todas as causas corrigíveis devem ser tratadas e os estoques de ferro devem estar adequados antes de iniciar os AEE (Evidência A).

RECOMENDAÇÃO 4.2

A decisão de uso de AEE deve se basear nos benefícios potenciais deste tratamento (melhoria na qualidade de vida, redução da morbidade e da mortalidade e redução da necessidade de transfusões de sangue) e em seus riscos conhecidos como, por exemplo, acidente vascular encefálico (AVE), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e trombose de acesso vascular, particularmente nos pacientes com doença renal diabética (Evidência B).

RECOMENDAÇÃO 4.3

A terapia com AEE deve ser realizada com CAUTELA e de forma individualizada em pacientes com DRC e neoplasia ativa, especialmente quando a cura é possível (Evidência B), história prévia de AVE (Evidência B) ou neoplasia prévia (Evidência C).

RECOMENDAÇÃO 4.4

A dose, a frequência e a via de administração de AEE no início do tratamento devem ser determinadas pela hemoglobina inicial, o peso e as características clínicas do paciente, além da classe do medicamento (Evidência D).

RECOMENDAÇÃO 4.5

O incremento mensal da hemoglobina, na fase de correção, deve ser de 1,0-2,0 g/dL; se menor do que 1,0 g/dL, aumentar a

dose de AEE em 25% e, se maior que 2,0 g/dL, reduzir a dose em 25%-50%. A quantidade e a frequência da administração de AEE deverão ser ajustadas para manter a hemoglobina na faixa alvo, respeitando as características clínicas dos pacientes, sempre evitando a suspensão abrupta dos mesmos (Evidência C).

RECOMENDAÇÃO 4.6

A utilização de AEE deve ser interrompida sempre que a Hemoglobina for > 13g/dl (Evidência A).

RECOMENDAÇÃO 4.7

A pressão arterial, o acesso vascular e a adequação da diálise devem ser atentamente avaliados em pacientes em uso de AEE, principalmente até que a hemoglobina alvo seja atingida (Evidência B).

RECOMENDAÇÃO 4.8

A avaliação inicial da resposta ao tratamento com AEE deve ser baseada na concentração mensal da hemoglobina, independentemente do estágio da DRC (Opinião).

RECOMENDAÇÃO 4.9

Após alcançar a hemoglobina alvo, a manutenção do tratamento com o AEE deverá ser baseada na concentração de hemoglobina mensurada mensalmente nos pacientes com DRC no estágio 5 e a cada três meses nos pacientes com DRC nos estágios 3 a 4 (Opinião).

RECOMENDAÇÃO 4.10

Considera-se resposta inicial inadequada ao tratamento com AEE quando não ocorrer aumento da concentração da Hb

Data de submissão: 23/08/2013.

Data de aprovação: 10/01/2014.

Correspondência para:

Patrícia Ferreira Abreu.
Unifesp.
Rua Botucatu, nº 740, São Paulo,
SP, Brasil. CEP: 04023-900.
E-mail: abreu.pf@uol.com.br
Tel: (011) 5904-1699.
Fax: (011) 5904-1684.

DOI: 10.5935/0101-2800.2014S006

em pelo menos 1 g/dL após o primeiro mês de tratamento. Nestes casos, deve-se evitar o escalonamento das doses que ultrapassem o dobro da dose inicialmente calculada (Evidência D).

RECOMENDAÇÃO 4.11

Considera-se resposta de manutenção inadequada ao tratamento com AEE quando for necessário o aumento da dose de AEE em mais de 50% para manter a concentração alvo de Hb. Nestes casos, deve-se evitar que ultrapassem o dobro da dose inicialmente utilizada para manutenção do nível alvo de Hb (Evidência D).

RECOMENDAÇÃO 4.12

Os pacientes com resposta inicial ou de manutenção inadequada ao tratamento com AEE devem ser avaliados e tratados para a(s) condição(ões) causal(is). Naqueles que ainda mantiverem níveis baixos de Hb, recomenda-se a individualização do tratamento com AEE, levando em consideração os riscos e benefícios (Evidência D).

RECOMENDAÇÃO 4.13

Considera-se resistência ao tratamento com AEE a necessidade de doses elevadas da medicação sem alcançar o alvo desejado. Antes de se firmar o diagnóstico de resistência aos AEE, deve-se descartar outras causas de anemia.

JUSTIFICATIVAS

Na ausência de outras causas de anemia na DRC, o uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) é essencial.¹⁻⁵ Até 1989, a transfusão sanguínea era a única alternativa para a correção da anemia grave nos pacientes com DRC. Nessa época, a eritropoietina recombinante surgiu no mercado internacional e revolucionou o tratamento da anemia nesses pacientes. Desde então, os AEE, incluindo alguns novos como a darbepoietina (2001) e o mircera (2006), têm sido utilizados com sucesso. No início de 2013, foi lançado no mercado internacional o peginesatide,⁶ entretanto, o medicamento foi recolhido após alerta do *U.S Food and Drug Administration* (FDA) pela ocorrência de reação grave de hipersensibilidade.

Os estudos clínicos têm demonstrado que a utilização de AEE apresenta benefícios potenciais como melhoria na qualidade de vida, aumento na capacidade física e do desempenho sexual, melhoria das funções

endócrinas e imunes, e redução da necessidade de transfusão sanguínea.⁷⁻¹² Esses benefícios foram bem evidenciados no estudo randomizado *The Canadian Erythropoietin Study Group*, em 1990, com correção da hemoglobina para acima de 9,0 g/dL.⁹ Por outro lado, evidências robustas na literatura mostram que a correção completa da anemia com AEE, especialmente quando se compara a elevação de Hb acima de 13 g/dL, não traz benefícios e pode ocasionar prejuízos como risco de hipertensão arterial sistêmica e trombose de acesso vascular (*US Normalization of Hematocrit trial*, CREATE, CHOIR).¹³⁻¹⁵

Em 2009, o estudo TREAT avaliou o prognóstico cardiovascular e renal em 4.038 pacientes diabéticos tipo 2 com DRC estágios 3 e 4. O grupo tratado com darbepoietina (hemoglobina alvo 13 g/dL) foi comparado ao grupo placebo (que recebia darbepoietina apenas se a concentração de Hb fosse inferior a 9,0 g/dL). Após seguimento de 29 meses, não houve diferença entre os dois grupos em relação a eventos cardíacos, início de diálise e óbito. Entretanto, os pacientes tratados apresentaram risco aumentado de acidente vascular encefálico (HR 1,92; 5,0% vs. 2,6%), independentemente de história prévia, além de maior frequência de eventos tromboembólicos (2,0% vs. 1,1%).¹⁶

Em 2010, uma meta-análise sobre uso de AEE em DRC mostrou que altas concentrações de Hb aumentam o risco para AVE (RR 1,51), hipertensão arterial (RR 1,67), trombose de acesso vascular (RR 1,33) e, possivelmente, para eventos cardiovasculares graves (RR 1,15), óbito (RR 1,09), ou progressão para estágio terminal da DRC (RR 1,08).¹⁷ Análise secundária do estudo TREAT¹⁶ mostrou que 7,4% dos pacientes em tratamento com AEE faleceram de neoplasia quando havia história prévia dessa doença (*versus* 0,6% no grupo placebo). Em função desses resultados, é necessário cautela na utilização de AEE em pacientes com neoplasia ativa, especialmente nos casos nos quais a cura é possível.^{18,19}

Os AEE disponíveis e suas características principais de uso clínico devem ser de conhecimento do prescritor. Nos últimos anos, novos AEE tornaram-se disponíveis para uso clínico e as evidências indicam que haja equivalência de eficácia entre eles. A primeira geração dos AEE corresponde à eritropoietina recombinante humana, caracterizada pela eficiência, segurança e uma meia-vida curta, sendo administrada por via subcutânea (uma a três vezes/semana) ou intravenosa (duas a três vezes/semana).

Há cerca de dez anos, disponibilizou-se a darbepoietina, medicamento com maior estabilidade metabólica e meia-vida mais longa que a eritropoietina, permitindo a sua utilização uma a duas vezes por mês.^{20,21} A terceira geração de AEE, o ativador contínuo de receptor da eritropoietina - CERA (*continuous erythropoietin receptor activator*), apresenta meia-vida ainda maior do que as dos AEE de primeira e segunda geração.^{1,20-23} No momento, somente a eritropoietina está disponível no mercado brasileiro.

A dose inicial de AEE para correção da anemia depende de vários fatores como intensidade da anemia, peso e presença de comorbidades. A estratégia sugerida para eritropoietina é iniciar com 20-50 UI/kg/dose, em até três vezes por semana. A darbepoietina pode ser administrada por via subcutânea ou intravenosa, na dose de 0,45 µg/kg uma vez por semana ou 0,75 µg/kg a cada 15 dias. A dose inicial recomendada de CERA é de 0,60 µg/kg, administrada a cada duas semanas (Tabela 1).^{24,25}

Em geral, o objetivo inicial do tratamento com AEE é alcançar uma taxa de aumento mensal da hemoglobina de 1,0-2,0 g/dL. O aumento da dose de AEE em 25% deve ser considerado se não se observar esta resposta terapêutica e a Hb permanecer abaixo de 10 g/dL. Uma taxa de aumento mensal da hemoglobina superior a 2 g/dL é considerada indesejada e, neste caso, recomenda-se reduzir em 25% a 50% a dose de AEE em uso, mas não necessariamente interromper a sua administração.²⁶ Uma vez alcançado o valor alvo de Hb, pode ser necessário fazer ajustes na dose e na frequência de administração do AEE. As evidências mostram que níveis de hemoglobina estáveis podem ser alcançados e mantidos ajustando-se a dose dos AEE à resposta da hemoglobina do paciente. Mudanças

de dosagem de AEE não devem ser realizadas em período inferior a um mês. Recomenda-se atenção especial à monitorização dos estoques de ferro, especialmente na fase de elevação de Hb.^{20,21}

A via subcutânea é preferencial para administração da eritropoietina, pois a maioria dos estudos sugere que essa via é mais eficiente que a via intravenosa na maioria dos pacientes, devido às suas características farmacocinéticas.²⁷⁻²⁹ Para pacientes em hemodiálise recebendo eritropoietina por via intravenosa, não há evidências que apoiem o uso apenas uma vez por semana.^{1,30} Em 2002 a utilização da eritropoietina por via subcutânea distribuída pelo laboratório Jansen-Cilag (Eprex®) foi associada a casos de aplasia pura de células vermelhas, ocasionada por anticorpos neutralizantes antieritropoietina.³¹

A prescrição da diálise não necessita ser alterada em pacientes tratados com os AEE, visto que não se evidenciou perda da eficiência de depuração do dialisador, aumento de necessidade de anticoagulação durante a hemodiálise ou maior frequência de hiperpotassemia com a correção da anemia.²⁸ O uso de AEE na gravidez é considerado categoria "C", ou seja, o risco não pode ser descartado. Contudo, até o momento não existem estudos em seres humanos que comprovem risco fetal, o que poderia justificar, pelo benefício, o emprego de AEE na gravidez.^{32,33}

A resistência ao uso de AEE não é frequente e é necessário descartar outras possíveis causas de anemia como a deficiência de ferro e a inflamação, principalmente. Entretanto, são descritas na literatura outras possíveis causas, como as apresentadas na Tabela 1 pg 10. Assim, considera-se resistência à AEE (eritropoietina) quando não se consegue alcançar o alvo da hemoglobina, mesmo com doses convencionais de AEE (para eritropoietina dose até 200 UI/kg/semana).^{24,34,35}

TABELA 1 DOSES RECOMENDADAS PARA USO DOS AEE EM ADULTOS E CRIANÇAS

Medicamento	Dose Inicial	Dose de Manutenção
Eritropoietina - adulto	20-50 UI/kg/dose, em até três doses semanais	20%-30% menor que a dose usada na fase de correção da anemia
Eritropoietina - criança	100 a 200 U/Kg/ dose HD IV 2-3x semana - DP SC 1-2x sem	20%-30% menor que a dose usada na fase de correção da anemia
Darbepoetina	0,45 µg/kg/semana ou 0,75 µm/kg a cada duas semanas	20%-30% menor que a dose usada na fase de correção da anemia
Cera	0,60 µg/kg/ a cada duas semanas	60-180 µg a cada duas semanas ou 120-360 µg por mês

Evitar dose eritropoietina > 200 UI/kg/semana^{23,34,35}.

REFERÊNCIAS

1. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-48. PMID: 2651751 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1989.18>
2. Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1991;18:50-9.
3. Bommer J, Kugel M, Schoeppe W, Brunkhorst R, Samtleben W, Bramsiepe P, et al. Dose-related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis. Results of a multicenter trial in patients with end-stage renal disease. *Contr Nephrol* 1998;66:85-93.
4. Abensur H. Diretrizes de Condução da Doença Renal Crônica. Anemia da Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004;26:26-8.
5. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70334-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70334-9)
6. IC Macdougall, R Provenzano, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, et al; PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013; 368:320-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203166>
7. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* 2005;68:2323-30. PMID: 16221236 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00693.x>
8. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:866-76. PMID: 15492953
9. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *BMJ* 1990;300:573-8.
10. Valderrábano F, Joffe R, López-Gómez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:443-64. PMID: 11532675 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.26824>
11. Schaffer RM, Kokot F, Heidland A. Impact of recombinant erythropoietin on sexual function in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1989;76:273-82.
12. Valderrábano F. Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:13-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_1.13
13. 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; 339:584-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199808273390903>
14. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al.; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84. PMID: 17108342
15. Sing AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
16. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al.; TREAT Investigators. A trial of Darbeoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32. PMID: 19880844
17. 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;153:23-33. PMID: 20439566 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252>
18. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al.; American Society of Clinical Oncology; American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4996-5010.
19. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al.; American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116: 4045-4059. PMID: 20974674 DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-300541>
20. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, et al.; European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:2167-75.
21. Locatelli F, Canaud B, Giancardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:362-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/18.2.362>
22. Macdougall IC. Recent advances in erythropoietic agents in renal anemia. *Semin Nephrol* 2006;26:313-8. PMID: 16949470 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2006.05.008>
23. Besarab A, Salifu MO, Lunde NM, Bansal V, Fishbane S, Dougherty FC, et al.; Ba16285 Study Investigators. Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic renal disease. *Clin Therap* 2007;29:626.
24. KDIGO anemia workgroup. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:279-335.
25. de Francisco AL, Sulowicz W, Klinger M, Niemczyk S, Vargemzis V, Metivier F, et al.; BA16260 Study Investigators. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomised, multicentre, multiple-dose, phase II study. *Int J Clin Pract* 2006;60:1687-96. PMID: 17109676
26. Barany P, Clyne N, Hylander B, Johansson AC, Simonsen O, Larsson R, et al. Subcutaneous epoetin beta in renal anemia: an open multicenter dose titration study of patients on continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1995;15:54-60.
27. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:530-8.
28. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S182-238.
29. Albitar S, Meulders Q, Hammoud H, Soutif C, Bouvier P, Pollini J. Subcutaneous *versus* intravenous administration of erythropoietin improves its efficiency for the treatment of anaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:40-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/10.supp6.40>
30. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11-145. PMID: 16678659

31. Gershon SK, Luksenburg H, Coté TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:1584-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200205163462015>
32. Hou S. Pregnancy in dialysis patients: where do we go from here? *Semin Dial* 2003;16:376-8.
33. Ghosh A, Ayers KJ. Darbepoetin alfa for treatment of anaemia in a case of chronic renal failure during pregnancy-case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:193-4.
34. Ribeiro S, Costa E, Belo L, Reis F, Santos-Silva A. rhepo for the treatment of erythropoietin resistant anemia in hemodialysis patients - risks and benefits. *Hemodialysis* 2013;Cap16:291-314. <http://dx.doi.org/10.5772/52061>
35. Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2013;73:117-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-012-0002-2>