



N.º 88 - Seção 1, terça-feira, 11 de maio de 2010

Ministério da Saúde

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
PORTARIA No- 226, DE 10 DE MAIO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a anemia na insuficiência renal crônica no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando a Consulta Pública SAS No 5, de 28 de janeiro de 2010 e a Consulta Pública SAS No 17, de 09 de abril de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS No- 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma dos anexos desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA - REPOSIÇÃO DE FERRO (Anexo I) e PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA - ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA (Anexo II).

§ 1º - Os Protocolos, objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral da anemia na insuficiência renal crônica com vistas à reposição de ferro e uso de alfaepoteína, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizados pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância desses Protocolos para fins de dispensação de medicamentos neles previstos.

§ 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da anemia na insuficiência renal crônica, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme os modelos integrantes dos Protocolos.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º - Fica revogada a Portaria SAS/MS No- 437, de 08 de outubro de 2001, publicada no Diário Oficial da União No- 194, de 9 de outubro de 2001, Seção 1, pag. 61.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO I

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA- REPOSIÇÃO DE FERRO

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Utilizou-se como estratégia de busca no Pubmed os termos "ferric oxide"[Mesh] ou "iron"[Mesh] ou "iron compounds"[Mesh] e ("kidney failure, chronic"[Mesh] ou "hemodialysis"[Mesh]) e "anemia"[Mesh], restringindo-se a busca para ensaios clínicos randomizados e meta-análises, publicadas nos últimos 10 anos. A busca resultou em 28 artigos.

No Embase, foi utilizada como estratégia de busca os termos 'hemodialysis'/exp ou 'chronic kidney failure'/exp ou 'dialysis'/exp e 'anemia'/exp e 'iron'/exp, limitando-se a ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões da Cochrane, publicados nos últimos 10 anos. A busca resultou em 54 artigos.

Quando avaliadas em conjunto, as buscas em ambas as bases de dados identificaram nove ensaios clínicos e duas meta-análises com intervenções e desfechos relevantes para o tema de interesse no protocolo. Foram consultados ainda o "UpToDate", versão 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com> e as diretrizes da "National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative", através do site http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_commentaries.cfm#guidelines, ambos acessados em 30/11/2009.

A consulta à bibliografia dessas fontes levou à identificação de outros 11 estudos observacionais, utilizados principalmente na introdução deste protocolo.

2. INTRODUÇÃO

A anemia é uma complicação freqüente e importante da insuficiência renal crônica, associando-se com aumento de morbidade e mortalidade(1-5). Utilizando-se a definição clássica de anemia pela Organização Mundial de Saúde, como hemoglobina inferior a 13g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa e inferior a 12g/dL em mulheres pré-menopáusicas, esta condição estará presente em cerca de 90% dos pacientes com insuficiência renal crônica que apresentam taxa de filtração glomerular estimada (MDRD ou Cockcroft-Gault, disponíveis em http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm) inferior a 25-30ml/min/1,73m²(1). Entretanto, anemia pode estar presente em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada entre 30 e 60ml/min/1,73m², e o consenso atual sugere que a reposição de ferro e de alfaepoetina deve ser feita tendo como meta níveis de hemoglobina entre 11-12g/dl(6, 7). Na maioria dos casos, a anemia decorre primariamente da produção renal reduzida de epoetina.

A manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para uma 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 2g de ferro por ano pelo método dialítico em si, além de outras perdas (gastrointestinais, coletas de sangue freqüentes, etc.), justificando a necessidade de avaliação sistemática e reposição apropriada(8).

No Brasil, estima-se, a partir dos dados dos sistemas de informações do SUS, que, em 2008 e 2009, respectivamente 72.730 e 75.822 pacientes submeteram-se à diálise, sendo em torno de 90% à hemodiálise. O uso de alfaepoetina fez parte do tratamento de mais de 80% desses pacientes(9).

Apesar de a reposição de ferro ter benefícios definidos em relação à correção da anemia da insuficiência renal crônica e na redução de doses de alfaepoetina, a melhor forma de administração e parâmetros para sua indicação e acompanhamento ainda são motivos de controvérsia, razão pela qual a sua regulamentação pelo Sistema Único de Saúde faz-se necessária.

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

- N 18.0 Doença renal em estágio final
- N18.8 Outra insuficiência renal crônica

4. DIAGNÓSTICO

Antes do início do tratamento, todos os pacientes devem ser avaliados e outras causas de anemia afastadas. Os pacientes devem ser submetidos a uma história e exame físico detalhados, bem como à realização de hemograma completo e das reservas de ferro. A avaliação dos parâmetros hematimétricos do hemograma, como VCM (volume corpuscular médio), CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média) e RDW (índice de anisocitose) podem auxiliar no diagnóstico diferencial de outras causas de anemia. A saturação de transferrina avalia o ferro funcionalmente disponível para eritropoiese e é calculada pela equação: concentração de ferro sérico (mg/dL) x 100/capacidade total de ligação de ferro. A ferritina sérica é o marcador mais utilizado para avaliar as reservas orgânicas de ferro, estando diminuída na sua deficiência. Além de estados de sobrecarga de ferro, a ferritina pode estar ainda elevada em condições associadas à inflamação ou infecção subjacente. A presença de tais condições deve ser criteriosamente considerada durante a avaliação clínica.

O diagnóstico de deficiência absoluta de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise é realizado quando os seguintes critérios estiverem presentes:

- Saturação de transferrina < 20% e - Ferritina sérica inferior a 200ng/dL Pacientes em hemodiálise podem ainda apresentar deficiência relativa de ferro, representando uma situação onde os estoques de ferro encontram-se dentro do normal por critérios convencionais, mas com incapacidade de mobilização adequada do ferro para eritropoese sob estímulo de alfaepoetina. Os critérios diagnósticos de deficiência relativa são:
- Saturação de transferrina < 20% e - Ferritina sérica entre 200 e 800ng/dL

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Apresentar diagnóstico de insuficiência renal crônica, independentemente da idade, na presença dos seguintes critérios:

- anemia, com hemoglobina sérica inferior a 11g/dL em ambos os sexos;
- deficiência absoluta ou relativa de ferro;
- estar em hemodiálise.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

São considerados critérios de exclusão:

- Hemocromatose;
- Hemossiderose;
- Anemia hemolítica;
- Ferritina sérica acima de 1.200ng/dL ou saturação de transferrina superior a 50%;
- Hipersensibilidade/intolerância ao produto ou a um de seus componentes.

7. CASOS ESPECIAIS

Em pacientes com hemoglobina inferior a 11g/dL, necessitando doses elevadas de alfaepoetina (igual ou maior 225UI/Kg/semana ou igual ou maior que 22.500 UI/semana), pode ser considerada a reposição de ferro parenteral se a ferritina sérica estiver entre 800 e 1200ng/dL e a saturação da transferrina menor de 25%, levando-se em conta os potenciais riscos e benefícios do tratamento nessa situação. Pacientes em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal podem beneficiar-se do uso do ferro por via oral como suplementação. Caso apresentem intolerância gastrointestinal, inadequada adesão ou a resposta ao tratamento oral seja insuficiente, poderá ser considerada a reposição parenteral de ferro. Nesses casos, o diagnóstico de deficiência de ferro é dado por níveis de ferritina <100ng/dL e saturação de transferrina menor de 20%.

Na gravidez, é recomendada uma dose de 25mg por semana de sacarato de hidróxido de ferro III intravenoso. Não se recomenda o uso no primeiro trimestre.

8. TRATAMENTO

Os ensaios clínicos(10-18) e meta-análises (19,20) disponíveis acerca da efetividade do ferro parenteral no tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal crônica tiveram como desfechos principais a taxa de anemia e a presença de efeitos adversos.

Desfechos de maior impacto clínico, como impacto em sobrevida e qualidade de vida não foram adequadamente avaliados.

Em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador, o uso rotineiro do ferro parenteral proporcionou um pequeno ganho em de hemoglobina (0,31g/dL), que não parece representar vantagem clínica significativa em relação à reposição oral de ferro, segundo meta-análise publicada(19). Diante disso, nesse grupo de pacientes, o uso de ferro parenteral só deve ser considerado em casos de intolerância ou falha ao tratamento por via oral.

A mesma meta-análise demonstrou ainda que em pacientes em hemodiálise crônica o uso sistemático do ferro parenteral foi superior à reposição oral de ferro em relação ao incremento de hemoglobina (0,83g/dL, IC 95% 0,09-1,57). Tal resposta foi independente do uso de alfaepoetina. Além disso, a dose necessária de alfaepoetina foi significativamente menor no grupo que recebeu ferro por via parenteral(19).

Em meta-análise de estudos observacionais na população de crianças em hemodiálise, observou-se benefício com uso de ferro parenteral quanto a aumento da hemoglobina e redução das doses de alfaepoetina(20).

Dois ensaios clínicos visando, respectivamente, manter a ferritina acima de 200ng/dL(13) e saturação de transferrina entre 30%-50%(12) com a reposição parenteral de ferro em pacientes em hemodiálise, verificaram redução das doses necessárias de alfaepoetina para manter a hemoglobina dentro da faixa alvo, quando comparados com o grupo controle, que visava a manter ferritina entre 100-200 ng/dL(13) e saturação da transferrina entre 20%-30%(12).

O ensaio clínico "DRIVE", publicado por Coyne e colaboradores(18), incluindo pacientes com anemia (hemoglobina < 11g/dL), ferritina entre 500-1200ng/dL, saturação de transferrina < 25% e necessitando doses de alfaepoetina superiores a 225UI/Kg/semana ou 22.500UI/semana, comparou o uso de ferro parenteral com a não reposição de ferro, tendo como desfecho a variação da hemoglobina.

A dose de alfaepoetina foi aumentada em 25% em ambos os grupos. O aumento da hemoglobina foi significativamente maior no grupo que recebeu ferro parenteral (diferença de cerca de 0,5g/dL).

A resposta ao tratamento não diferiu entre os pacientes que apresentavam ferritina maior ou menor do que 800ng/dL previamente ao início do tratamento. O estudo DRIVE-II seguiu o acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo anterior e observou uma redução significativa nas doses de alfaepoetina naqueles pacientes que receberam ferro parenteral(21). Tais dados sugerem que possa haver benefício na suplementação adicional de ferro nesse subgrupo de pacientes, mas os riscos e benefícios do tratamento devem ser adequadamente avaliados.

8.1. FÁRMACOS

- Sulfato ferroso: comprimidos de 40 mg
- Solução oral de sulfato ferroso 25 mg/ml
- Solução injetável de sacarato de hidróxido de ferro III

O sacarato de hidróxido de ferro III é de uso intravenoso e apresenta-se em ampolas de 5ml contendo 100mg de ferro III (20mg/ml). Deve ser diluído em 100ml de solução fisiológica e infundido em 15 minutos, segundo o fabricante. Estudo demonstra segurança do seu uso em tempos de administração menores, de até 5 minutos, sem aumento de reações adversas(22).

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO (USO ADULTO)

Ferro oral: dose de 40 mg de ferro elemento, via oral, três vezes ao dia, nos intervalos das refeições.

Solução injetável de sacarato de hidróxido de ferro III Dose teste: Os estudos clínicos que avaliaram a segurança do sacarato de hidróxido de ferro demonstraram que o mesmo é seguro e que a utilização de dose teste, apesar de recomendada pelo fabricante, pode ser dispensada(22). Quando utilizada, a dose teste deve ser realizada na primeira administração e consiste em diluir 25mg de ferro elementar em 100ml de solução salina e administrar via intravenosa em no mínimo 15 minutos. Deve-se aguardar 15 minutos antes de administrar o restante da primeira dose ou repor as doses necessárias nos dias subseqüentes, caso não ocorram reações adversas como cefaléia, náuseas, vômitos, parestesias, distúrbios gastrointestinais, dores musculares, febre, hipotensão, urticária, rubor e reação anafilática.

Dose de ataque: Indicada quando o nível de ferritina sérica for inferior a 200 ng/dL ou a saturação de transferrina for inferior a 20%. Deve-se administrar 1.000 mg de ferro, divididos em 10 sessões de hemodiálise ou em 10 dias diferentes (2 ou 3 vezes por semana) nos pacientes em diálise peritoneal ou em tratamento conservador.

Dose de manutenção: Indicada para manter os estoques adequados de ferro em pacientes com níveis de ferritina superiores a 200ng/dL e saturação da transferrina superior a 20%. Deve-se administrar 100mg de ferro por via intravenosa em dose única a cada 15 dias.

Em pacientes com deficiência relativa de ferro e necessitando doses de alfaepoetina superiores a 225UI/Kg/semana ou 22.500UI/semana, pode-se considerar novo curso de dose de ataque (1.000mg de ferro divididos em 10 sessões de hemodiálise), após avaliar os riscos e benefícios para o paciente.

8.3. TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

O tratamento com ferro parenteral deve ser interrompido temporariamente quando a saturação de transferrina for superior a 50% ou a ferritina sérica for superior a 800ng/dL (superior a 1.200ng/dL em pacientes necessitando doses de alfaepoetina superiores a 225UI/Kg/semana ou 22.500UI/semana).

Após o retorno dos valores de ferritina sérica para 500ng/dL (800ng/dL em pacientes necessitando doses de alfaepoetina superiores a 225UI/Kg/semana ou 22.500UI/semana) ou da saturação da transferrina para valores menores de 50%, recomenda-se reiniciar o uso de ferro parenteral com a metade da dose anterior.

8.4. OBJETIVOS DO TRATAMENTO

- manter níveis de hemoglobina entre 11 e 12g/dL;
- manter o nível sérico de ferritina entre 200 e 800ng/dL (até 1.200ng/dL em pacientes necessitando doses de alfaepoetina superiores a 225UI/Kg/semana ou 22.500UI/semana);
- manter a saturação da transferrina entre 20% e 50%;
- reduzir, quando possível, a dose terapêutica necessária de alfaepoetina;
- nos pacientes em diálise peritoneal ou tratamento conservador, manter ferritina > 100ng/dL e saturação da transferrina entre 20%-50%.

8.5. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Correção da anemia e, conseqüentemente, melhora da capacidade funcional, qualidade de vida e redução da morbimortalidade pela insuficiência renal crônica;
- Otimização das doses de alfaepoetina.

9. MONITORIZAÇÃO

Antes do início do tratamento, todos os pacientes devem realizar hemograma completo, dosagens de ferritina e saturação da transferrina com vistas ao diagnóstico diferencial de anemia e estabelecimento da deficiência de ferro. Dosagens de hemoglobina, ferritina e saturação da transferrina devem ser repetidos mensalmente enquanto estiverem fora do alvo terapêutico. Após, mantém-se dosagens mensais de hemoglobina e trimestrais de ferritina e saturação da transferrina. O uso de ferro parenteral deve ser suspenso 7- 10 dias antes da realização dos exames. Deve-se ter atenção especial para casos de anafilaxia com sacarato de hidróxido de ferro III ou a produtos semelhantes, bem como suspeita de infecção ativa ou insuficiência hepática.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 Oct;38(4):803-12.
2. 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 Aug;64(2):610-5.
3. 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 Nov;14(11):2919-25.
4. 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 Jul;13(7):1928-36.
5. 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 Jul 3;40(1):27-33.
6. 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 Nov 16;355(20):2085-98.
7. Drueke 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 Nov 16;355(20):2071-84.
8. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med.* 1977 Dec;87(6):710-3.
9. Censo 2008. Sociedade Brasileira de Nefrologia 2008 [updated 2008; cited 2009 30/11/2009]; Available from: <http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>.
10. Anirban G, Kohli HS, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V. The comparative safety of various intravenous iron preparations in chronic kidney disease patients. *Ren Fail.* 2008;30(6):629-38.
11. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int.* 2008 Mar-Apr;28(2):149-54.
12. 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 Mar;11(3):530-8.
13. DeVita MV, Frumkin D, Mittal S, Kamran A, Fishbane S, Michelis MF. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2003 Nov;60(5):335-40.
14. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood Purif.* 2008;26(2):151-6.
15. Sav T, Tokgoz B, Sipahioglu MH, Devenci M, Sari I, Oymak O, et al. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail.* 2007;29(4):423-6.
16. Sheashaa H, El-Husseini A, Sabry A, Hassan N, Salem A, Khalil A, et al. Parenteral iron therapy in treatment of anemia in endstage renal disease patients: a comparative study between iron saccharate and gluconate. *Nephron Clin Pract.* 2005;99(4):c97-101.
17. Ruiz-Jaramillo Mde L, Guizar-Mendoza JM, Gutierrez-Navarro Mde J, Dubey-Ortega LA, Amador-Licona N. Intermittent versus maintenance iron therapy in children on hemodialysis: a randomized study. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jan;19(1):77-81.
18. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar;18(3):975-84.
19. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008 Nov;52(5):897-906.

20. Gillespie RS, Wolf FM. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jun;19(6):662-6.

21. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Feb;19(2):372-9.

22. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2001 Feb;37(2):300-7.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
Sacarato de Hidróxido de Ferro III

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento sacarato de hidróxido de ferro III, indicado para o tratamento da insuficiência renal crônica. Os termos médicos 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 as seguintes melhorias:

- correção da anemia e, conseqüentemente, melhora da capacidade funcional, qualidade de vida e redução da morbimortalidade pela insuficiência renal crônica;
- otimização das doses de alfaepoetina.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não há relato de efeitos adversos fetais com o uso de sacarato de hidróxido de ferro III em doses usuais durante a gravidez.

Entretanto, caso engravide, o médico deverá ser avisado;

- os efeitos adversos já relatados são os seguintes: dor no local de administração, alteração da coloração da pele, dor no quadrante inferior abdominal, dor de cabeça, dores no corpo, taquicardia, calorões, náuseas, vômitos, falta de ar, tonturas;
- possibilidade de reações tardias (em relação a administração) tais como tontura, desmaio, febre, calafrios, vermelhidão, coceiras, dores pelo corpo, confusão mental;
- possibilidade de reação anafilactóide grave com morte (1 para cada 4 milhões de doses administradas)
- medicamento está contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia), em hemocromatose, talassemia, anemia falciforme, anemia hemolítica e anemia associada a leucemias;
- 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 ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer 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 da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

ANEXO II
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA – ALFA EPOETINA

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 a data de 31 de janeiro de 2010. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, meta-análises 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 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 aqueles 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.

2. INTRODUÇÃO

A anemia é definida como um estado de deficiência de massa eritrocitária e hemoglobina, resultando em aporte insuficiente de oxigênio para os órgãos e tecidos. Os valores normais de hematócrito e hemoglobina variam em relação à idade, gênero, raça e outros fatores. Utilizando-se a definição clássica de anemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como hemoglobina inferior a 13g/dL em homens e mulheres na pós-menopausa e inferior a 12g/dL em mulheres pré-menopausa, esta condição estará presente em até 90% dos pacientes com insuficiência renal crônica e taxa de filtração glomerular inferior a 25-30 ml/min(1, 2).

A anemia na insuficiência renal crônica (IRC) pode se desenvolver em decorrência de qualquer uma das condições hematológicas que afetam a população em geral. Porém, a causa mais comum de anemia em pacientes com IRC, sobretudo naqueles com doença mais avançada, é a deficiência de eritropoetina. Essa glicoproteína, produzida pelos rins, atua na medula óssea estimulando as células progenitoras da série eritróide. Os maiores estímulos para a sua produção são a presença de anemia e hipóxia tecidual. Em pacientes com IRC 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 IRC, com conseqüente limitação à produção de eritropoetina(3, 4).

Além da menor produção de eritrócitos, em decorrência dos níveis insuficientes de eritropoetina, pacientes com IRC 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(4).

A manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para adequada resposta ao tratamento com eritropoetina, 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 2g de ferro por ano pelo método dialítico em si, além de outras perdas (gastro-intestinais, coletas de sangue frequentes, etc.), justificando a necessidade de avaliação sistemática e reposição apropriada(5).

A presença de anemia acarreta uma série de conseqüências ao paciente com IRC. A qualidade de vida é impactada de forma adversa, uma vez que a anemia traz consigo sintomas como fadiga, dispnéia, prejuízo na capacidade cognitiva, entre outros. Há ainda uma maior predisposição a eventos cardiovasculares(6-8), com aumento da mortalidade relacionada(9) e, possivelmente, aumento da mortalidade geral desses 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, com os seus respectivos riscos associados, além de promover benefícios em relação à melhora na qualidade de vida, redução do número de hospitalizações e melhora do desempenho físico e cognitivo(12). Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que a manutenção de um alvo de hemoglobina acima de 13g/dL associou-se a um aumento da morbimortalidade(13). Diante disso, a faixa terapêutica atualmente recomendada para hemoglobina situa-se entre 10 e 12g/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 à diálise, sendo em torno de 90% à 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 IRC, sobretudo naqueles pacientes com sinais/sintomas sugestivos, como fadiga, dispnéia, descoloramento 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 13g/dL em homens e mulheres na pós-menopausa, e inferior a 12g/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 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 (PCDT) de Anemia na Insuficiência Renal Crônica - Reposição de Ferro.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Deverão ser incluídos no protocolo os pacientes com IRC que apresentarem todos os itens:

- Doença renal crônica nos estágios 3 a 5, definida como taxa de filtração glomerular calculada inferior a 60ml/min por 1,73m²

- Presença de anemia com nível de hemoglobina <10g/dL;

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

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do protocolo aqueles pacientes que apresentarem:

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

- Hipertensão arterial sistêmica não controlada (níveis acima de 140/90mmHg) mesmo com uso de três 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, mas o benefício do produto pode justificar o risco na gravidez. Não se sabe se o medicamento é excretado no leite materno.

O uso de alfaepoetina para correção 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, 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 pacientes(12).

Os benefícios do tratamento com alfaepoetina em pacientes com IRC foram avaliados em meta-análise publicada por Jones ET AL(14). Além do aumento dos níveis de hemoglobina e conseqüente melhora 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, como a alfaepoetina, betaepoetina, darbepoetina e ativadores contínuos do receptor da eritropoetina (C.E.R.A.), sendo a posologia a principal diferença entre os mesmos. 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 insuficiência renal crônica. Quando comparada à alfaepoetina, a darbepoetina não mostrou vantagens em termos de eficácia(15). Não foram localizados ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia do uso de betaepoetina ou ativadores contínuos do receptor da eritropoetina com o tratamento padrão, alfaepoetina. Diante disso, seu uso permanece experimental e não recomendado no presente 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 et AL(16) comparou seu uso contra observação em 83 pacientes com IRC 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 IRC em tratamento conservador foi avaliado em estudo publicado por Alexander et AL(17). O autor demonstrou que a correção da anemia correlacionou-se com melhoras estatisticamente e clinicamente significativas em escores de qualidade de vida. Revisão sistemática da Cochrane(18) 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, 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 a sua correção poderia retardar a necessidade de hemodiálise. Em estudo publicado por Gouva et AL(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 um retardo na progressão da doença e na necessidade de diálise, em relação ao grupo que iniciou alfaepoetina tardiamente (início quando hemoglobina < 9g/dL). Por outro lado, no estudo CREATE(20), que randomizou 603 pacientes com IRC estágios 3 e 4 entre alvos de hemoglobina entre 11-12,5g/dL (grupo intervenção) ou 10,5-11,5g/dL (grupo controle), não houve diferença em relação à progressão da doença e mais pacientes no grupo intervenção necessitaram diálise. A massa ventricular esquerda também não parece diferir quando a alfaepoetina é iniciada mais precocemente(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 um de quatro braços de tratamento com alfaepoetina subcutânea: 10.000UI uma vez por semana; 20.000UI a cada duas semanas; 30.000UI a cada três semanas e 40.000UI a cada quatro 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 receberam a cada 3 ou 4 semanas mantiveram hemoglobina superior a 11g/dL ao final do estudo. Os autores concluíram que uma menor frequência de administração de alfaepoetina pode ser efetiva e poderia flexibilizar o tratamento da anemia nesse grupo de pacientes.

Em outro estudo, publicado por Pergola et AL(24), a administração de alfaepoetina semanalmente ou a cada duas semanas mostrou-se igualmente eficaz em pacientes com IRC estágios 3 ou 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 et AL(12). Os 333 pacientes incluídos, com hematócrito inferior a 30% e reservas adequadas de ferro, virtualmente eliminaram a necessidade de transfusões sanguíneas após dois meses de tratamento com alfaepoetina, uma vez que tiveram sua anemia corrigida. A dose média de alfaepoetina, utilizada por via intravenosa no estudo, foi de 75UI/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(25). Os 84 pacientes foram randomizados entre 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. 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(26). 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 12UI/Kg de alfaepoetina.

Não houve diferença em relação a ocorrência de efeitos adversos.

RESERVAS DE FERRO

A manutenção de reservas adequadas de ferro associa-se a necessidade de menores doses de alfaepoetina para correção da anemia dos pacientes. Em vista disso, todos os pacientes devem ser avaliados e conduzidos de acordo com o PCDT de Anemia na Insuficiência Renal Crônica - 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. A comparação entre a administração de alfaepoetina por via subcutânea ou intravenosa foi o objetivo do estudo publicado por Kaufman et AL(27). O autor demonstrou que o uso subcutâneo foi capaz de manter os níveis de hemoglobina utilizando uma dose de alfaepoetina 30% menor daquela 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(28) buscou comparar a eficácia da administração intravenosa em relação à subcutânea no tratamento da anemia em pacientes em hemodiálise. Os resultados deste estudo demonstraram que a administração intravenosa semanal foi inferior à subcutânea semanal e à intravenosa dividida em três doses semanais.

NÍVEIS ALVO DE HEMOGLOBINA

Meta-análise publicada por Phrommintikul et AL(13), incluindo mais de 5000 pacientes provenientes de nove ensaios clínicos (entre eles os recentes estudos CREATE(20) e CHOIR(29)), 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(30). 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, além de maior número de trombose de fistula 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 meta-análise, publicada por Clement et AL(31), não foram observadas vantagens clinicamente relevantes em relação à qualidade de vida na manutenção da hemoglobina em níveis superiores a 12g/dl. Visando avaliar especificamente o impacto do nível de hemoglobina na hipertrofia ventricular esquerda, Parfrey et AL publicaram meta-análise demonstrando ausência de benefício em manter níveis acima de 12g/dL quando comparado a níveis convencionais(32).

Diante desses resultados, pode-se concluir que buscar a correção completa da anemia, mantendo-se níveis de hemoglobina acima de 12g/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 e 12g/dL.

8.1 FÁRMACOS:

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

8.2 ESQUEMAS 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:

- 50-100UI/Kg, via subcutânea, dividida em 1 a 3 aplicações por semana
- 10.000UI, via subcutânea, uma vez por semana
- 20.000UI, via subcutânea, uma vez a cada duas semanas

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

- 50-100UI/Kg, via subcutânea, dividida em 1 a 3 aplicações por semana
- 50-100UI/Kg, via intravenosa, dividida em 3 aplicações por semana

AJUSTES DE DOSES

Diversos nomogramas para ajuste de dose de alfaepoetina foram descritos em pacientes com IRC(33-35). 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 sua hemoglobina monitorizada a cada duas semanas após cada ajuste de dose até a estabilização e, a partir de então, a cada quatro semanas. As doses devem ser corrigidas conforme o nível de hemoglobina:

- Se após quatro 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 300UI/Kg/semana por via subcutânea e 450 UI/Kg/semana por via intravenosa.
- Se após quatro 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 quatro semanas, a elevação de hemoglobina for maior que 0,5 g/dL por semana ou o nível de hemoglobina estiver entre 12 e 13g/dL: reduzir a dose em 25% a 50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada, que é de 50UI/Kg/semana via subcutânea.
- Suspender temporariamente o tratamento, se o nível de hemoglobina estiver superior a 13 g/dL.

8.3. TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido de forma contínua, visando o alvo de hemoglobina em 11 g/dL. Recomenda-se a interrupção temporária do tratamento se o nível de hemoglobina for superior a 13 g/dL, com reinício do mesmo quando níveis de hemoglobina inferiores a 11 g/dL. Deve ser considerada a suspensão do tratamento na ocorrência de evento adverso grave decorrente do mesmo.

8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento com alfaepoetina tem como benefícios a correção da anemia, com conseqüente 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 através de dosagens de hemoglobina que deve ser realizada a cada duas semanas até a estabilização dos seus níveis e após cada ajuste de dose. Quando houver nível de hemoglobina estável após duas medidas consecutivas, a freqüência 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 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 >160 ou pressão diastólica >100mmHg) refratária ao tratamento com três diferentes fármacos em dose alvo, uma vez que essa situação pode estar relacionada com aumento da mortalidade(13).

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 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 quatro semanas que desenvolvam:

- Queda da hemoglobina maior do que 0,5-1g/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/microL 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.

Considera-se resposta inadequada ao tratamento a persistência de anemia (níveis de hemoglobina inferiores a 10-12g/dL) ou a necessidade de doses muito altas de alfaepoetina (300UI/Kg/semana por via subcutânea e 450UI/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 Insuficiência Renal Crônica - 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 eritróide. Nesses casos, tratamento específico deve ser instituído(3, 36).

10. REGULAÇÃO

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

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso de 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;59:725-31.
2. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803-12.
3. Berns JS. Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients. In: Golper TA, ed. *UpToDate*. 17.3 ed; 2009.
4. Fishbane S. Hematologic Aspects of Kidney Disease. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th ed: Saunders; 2007.
5. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977;87:710-3.
6. 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;64:610-5.
7. 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;14:2919-25.
8. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27-33.
9. 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;13:1928-36.
10. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, 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;19:121-32.
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, 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;111:992-1000.
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;369:381-8.
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;65:757-67.
15. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, 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;62:2167-75.
16. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:548-54.
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;23:2997-3008.
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: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;66:753-60.
20. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.

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;22:784-93.
22. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, 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;15:148-56.
23. 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;64:113-23.
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;4:1731-40.
25. Lee YK, Kim SG, Seo JW, 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;23:3240-6.
26. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of endstage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Ver* 2005:CD003895.
27. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, 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;339:578-83.
28. Messa P, Nicolini MA, Cesana B, 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;21:431-6.
29. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
30. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: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;169:1104-12.
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;4:755-62.
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;16:1463-70.
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;14:2654-61.
35. Patterson P, Allon M. Prospective evaluation of an anemia treatment algorithm in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:635-41.
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;22:794-800.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE ALFAEPOETINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento ALFAEPOETINA, indicado para o tratamento da ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.

Os termos médicos 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 as SEGUINTE MELHORIAS:

- 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 respeito das seguintes CONTRA-INDICAÇÕES, 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.
- medicamento está contra-indicado 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 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 ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer 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 da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.