

M 290

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA HEMOGLOBINA MÉDIA AO LONGO DE 6 MESES
DE USO DA ERITROPOIETINA HUMANA RECOMBINANTE NO TRATAMENTO DA
ANEMIA EM PACIENTES COM FALENCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIALISE

ADROALDO LUIZ APOLINÁRIO

MARCUS SERAFIM

FLORIANÓPOLIS, AGOSTO DE 1993

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA HEMOGLOBINA MÉDIA AO LONGO DE 6 MESES
DE USO DA ERITROPOIETINA HUMANA RECOMBINANTE NO TRATAMENTO DA
ANEMIA EM PACIENTES COM FALENCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIALISE

AUTORES: ADROALDO LUIZ APOLINÁRIO*

MARCUS SERAFIM*

ORIENTADOR: JORGE DIAS DE MATOS**

* INTERNOS DA 12ª FASE DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

* * PROFESSOR AUXILIAR DE ENSINO DA DISCIPLINA DE NEFROLOGIA
DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

FLORIANÓPOLIS, AGOSTO DE 1993

SUMARIO

RESUMO	04
INTRODUÇÃO	05
CASUISTICA E METODOLOGIA	07
RESULTADOS	08
DISCUSSÃO	12
CONCLUSÃO	17
ABSTRACT	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

RESUMO

Os autores avaliaram a resposta da anemia da I.R.C. Terminal em pacientes em hemodiálise e em tratamento com rHuEPO num período de 6 meses.

O trabalho foi prospectivo de coorte histórico onde foram avaliados 33 pacientes tendo sido estudado a taxa de variação na Hb média no pré-tratamento, com 2 meses de uso, 4 e 6 meses. A dose média de rHuEPO utilizada foi de $43,18 \pm 24,08$ u/Kg/Diálise.

Foi determinado que uma resposta mínima adequada seria atingir-se uma taxa de Hb de 10g/dl até o 6º mês.

Observou-se um aumento com significância estatística na Hb média do início ao 2º mês de uso de rHuEPO, ocorrendo em seguida uma desaceleração da elevação nas taxas médias de Hb no 4º ($8,09 \pm 1,23$) e no 6º mês ($8,44 \pm 1,64$) de tratamento, não sendo atingido um nível mínimo determinado de 10g/dl em nenhum momento do estudo.

Do presente trabalho pode-se concluir que o uso da rHuEPO nos pacientes estudados precisa ser reavaliado para a otimização do seu potencial de tratamento da anemia da I.R.C.

INTRODUÇÃO

O paciente com insuficiência renal crônica (I.R.C.) desenvolve o que chamamos de síndrome urêmica decorrente de alterações endócrinas , metabólicas e da não excreção de compostos urêicos nitrogenados com repercussão em diversos órgãos e sistemas trazendo prejuízo para a homeostasia³⁰

Dentre as muitas manifestações , a anemia desenvolve-se invariavelmente à medida que a nefropatia crônica progride¹⁷⁻²⁰⁻³⁰. A relação entre falência renal crônica e anemia já é conhecida desde 1836 por Richard Bright. O quadro hematológico usual é o de uma anemia normocítica e normocrônica traduzindo a sua natureza hipoproliferativa¹⁰⁻²²⁻²³⁻²⁹. Ela poderá ser percebida quando a função renal cair abaixo de 50% do normal³⁰ , podendo ser extremamente incapacitante⁴⁻²⁷, requerendo frequentes transfusões sanguíneas com riscos de infecções , sobrecarga de ferro , produção de anticorpos citotóxicos, e supressão da produção da eritropoietina endógena pelo rim doente via um mecanismo de feedback¹⁻²⁴.

Antes de 1950 a anemia era considerada como consequência à uremia , tanto que , termos como anemia urêmica e anemia da uremia eram utilizados para denominá-la. Embora Carnot e De Flandre^{1º}, em 1906, postularam a presença de uma substância hormonal responsável pela produção de eritrócitos , somente em 1950 Reissman e Erslev^{1º} ob-

servaram estimulação hormonal da eritropoese em coelhos hipóxicos. Em 1957 Jacobson e cols foram os primeiros a afirmar que esse hormônio provinha do rim. Atualmente sabe-se que 90% da eritropoietina (E.P.O.) é produzida no rim e 10% no fígado¹⁰⁻¹⁸⁻²⁰.

Quatro são os mecanismos envolvidos na gênese da anemia na I.R.C. atualmente reconhecidos a saber : 1. Diminuição na vida média dos eritrócitos ; 2. Perdas sanguíneas; 3. Inibição da eritropoese e 4. Diminuição da produção da eritropoietina ¹⁰⁻²⁰⁻²⁴⁻²⁸. A deficiente produção de eritropoietina é o principal mecanismo ²⁰⁻²⁴⁻²⁸, tanto que, alguns investigadores tem sugerido que a anemia deva ser considerada basicamente como um estado hormônio deficiente onde o rim insuficiente torna-se incapaz para produzir eritropoietina frente a um estado de hipóxia.

Obtida a partir da Engenharia Genética, a eritropoietina humana recombinante (rHuEPO) é uma alternativa recente que objetiva tratar a anemia na I.R.C. E conseqüentemente, suas incapacitantes conseqüências, devolvendo ao indivíduo uma melhor condição de vida.

O objetivo desse trabalho é avaliar a resposta à rHuEPO em pacientes com I.R.C. em tratamento em 4 centros de diálise em Santa Catarina, através da análise da taxa de Hemoglobina durante 6 meses de uso.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Os autores realizaram um estudo prospectivo de coorte histórica, no qual analisaram 33 pacientes com I.R.C submetidos ao tratamento hemodialítico e em uso de rHuEPO endovenosa.

Os dados foram obtidos em 3 centros de hemodiálise de Santa Catarina a saber: Clínica de Doenças Renais em Criciúma, Clínica de Doenças Renais de Joinville e unidade de tratamento dialítico do Hospital Universitário em Florianópolis, entre os anos de 1992 e 1993.

A fonte de coleta dos dados foram os prontuários dos pacientes com os relatórios das sessões de hemodiálise e os exames laboratoriais de controle. As variáveis estudadas foram sexo; idade; patologia de base; taxa de hemoglobina e a dose média de rHuEPO.

A resposta ao uso da rHuEPO foi avaliada pela variação na taxa de hemoglobina (Hb) sendo considerada a Hb pré-início da rHuEPO, com 2 meses de uso, 4 meses e 6 meses de uso da rHuEPO.

Um protocolo único foi usado para a coleta dos dados secundários em cada um dos serviços. Os serviços apresentam as mesmas características em se tratando de hemodiálise.

A dose média da rHuEPO foi calculada em unidade /Kg/diálise, uma vez que alguns pacientes faziam 3 sessões de hemodiálise e outros 2 sessões por semana.

Determinamos como resposta ao tratamento um nível mínimo de 10g/dl de hb ao final de 6 meses de uso de rHuEPO.

RESULTADOS

Entre os anos de 1992 e 1993 foram estudados 33 pacientes com insuficiência renal crônica em 3 centros de tratamento hemodialítico de Santa Catarina nas cidades de Joinville , criciúma e Florianópolis.

Dos 33 pacientes estudados , 13 eram do sexo masculino com idade entre 24 e 59 anos e 20 eram do sexo feminino com idade variando entre 17 e 68 anos (Tabela 01) .

TABELA 01 Distribuição dos pacientes de acordo com a idade e o sexo

SEXO \	MASCULINO	FEMININO
IDADE		
15 - 25	1	2
25 - 35	3	4
35 - 45	3	4
45 - 55	4	4
55 - 65	2	3
≥ 65	-	3
TOTAL	13	20

Na distribuição dos pacientes de acordo com a sua patologia de base , 14 tiveram como diagnóstico a glomerulonefrite crônica, 6 a nefroesclerose hipertensiva, 5 a pielonefrite crônica, 3 a nefropatia diabética, 2 a doença policística renal e 3 se enquadraram em outras (Tabela 02), estando em concordância com as causas descritas na literatura estudada.

TABELA 02 - Distribuição dos pacientes de acordo com a causa da I.R.C.*

Glomerulonefrite Crônica	14
Nefroesclerose Hipertensiva	6
Pielonefrite Crônica	5
Diabetes Mellitus	3
Doença Policística Renal	2
Outras	3
Totais	33

* Insuficiência Renal Crônica

As taxas médias de hemoglobina (Hb) com seus respectivos desvios padrões durante o período de estudo foram de 6,89 \pm 1,06 no período pré rHuEPO 7,94 \pm 1,46 no 2º mês , 8,09 \pm 1,23 no 4º mês e 8,44 \pm 1,64

1,64 no 6º mês de uso da rHuEPO (tabela 03) , tendo variado significativamente apenas o valor entre o início e o 2º mês de uso.

TABELA 03 - Variação das taxas de hemoglobina em pacientes com I.R.C. em hemodiálise e em uso de rHuEPO

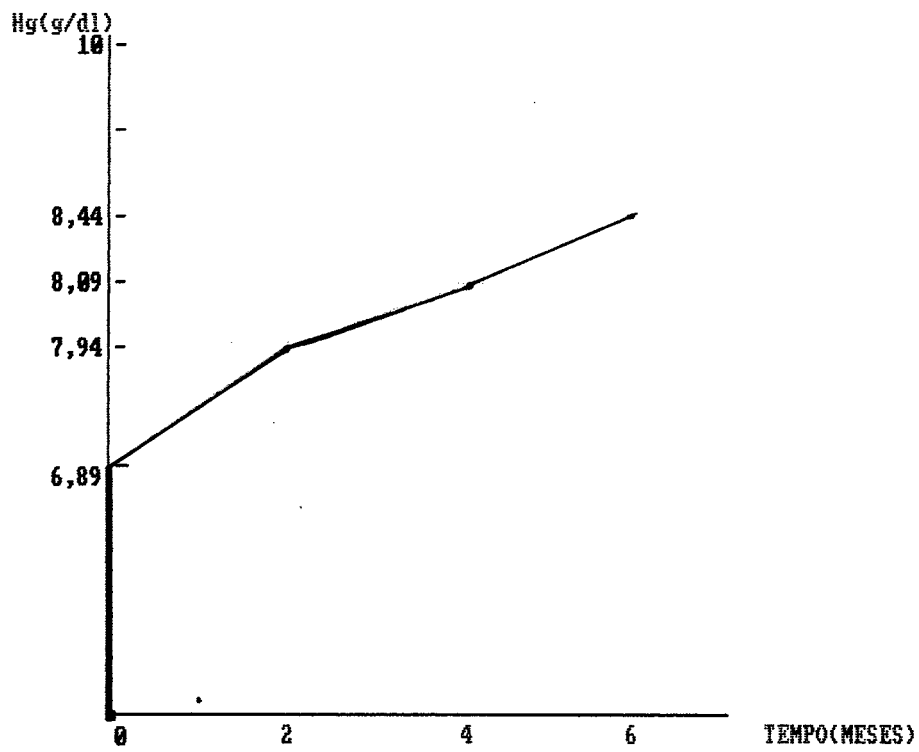
Tempo (em meses)\	0	2	4	6
Hemoglobina				
Média ± DP				
		6,89 ± 1,06	7,94 ± 1,46	8,09 ± 1,23 = 8,44 ± 1,64
p valor		<0,001	n.s	n.s

n.s : não significativo

A dose média de eritropietina humana recombinante usada foi de 43,18 ± 24,08 u/Kg/diálise.

A elevação da Hb* foi nitida no período do início do uso até 2º mês , mas em seguida ocorreu uma diminuição na velocidade de ascensão no 4º e 6º mês , não atingindo valor mínimo importante de 10g/dl como mostra o gráfico abaixo.

GRAFICO 01



DISCUSSÃO

A falência renal crônica associa-se com anemia de caráter hipoproliferativo ³⁰ devido a diminuição na produção de eritropoietina , um hormônio estimulador da eritropoese medular²⁻⁴⁻²⁵⁻¹⁰. A anemia que desenvolve-se geralmente é incapacitante diminuindo significativamente a qualidade de vida . Alterações neurológicas e cardiovasculares são as principais complicações¹⁰⁻¹⁴⁻¹⁹ . Angina Pectoris e Cor Anêmico poderão sobrevir num paciente já debilitado.

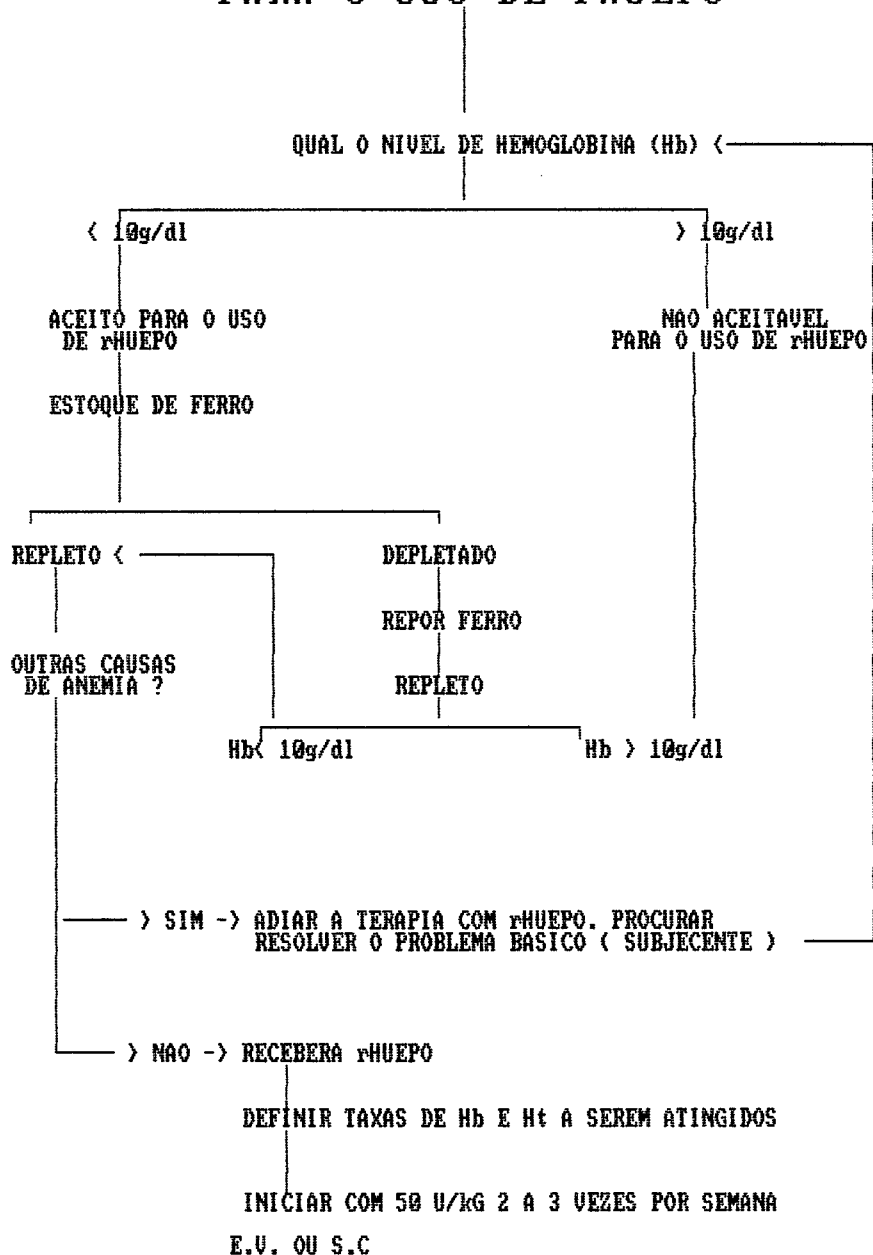
Em trabalhos realizados anteriormente , a eritropoietina humana recombinante (rHuEPO) foi usada com sucesso⁴⁻⁸⁻⁹⁻¹³ no tratamento da anemia da insuficiência renal crônica (I.R.C.) , como mostra Brendan e Cols³ em seu estudo duplo cego controlado com placebo onde a correção da anemia ocorreu em 87% dos pacientes que receberam 150u/Kg de rHuEPO 3 vezes por semana , em 64% dos que receberam 100 u/Kg, 46% nos que receberam 50 u/Kg e 3% no grupo recebendo placebo.

A correção da anemia segue-se uma resposta clínica dramática em relação a qualidade de vida , função cardiovascular , capacidade física , apetência sexual entre outras funções previamente danificadas¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻²⁴ . Além disso, a correção da anemia diminuir a necessidade de transfusões sanguíneas, sendo que em 90 % dos casos nenhuma transfusão mais é necessária , reduzindo os riscos de complicações inerentes a esse tipo de tratamento como infecções , sobrecarga de

ferro , reações transfusionais severas e o desenvolvimento de anticorpos citotóxicos em pacientes com perspectiva de transplante renal.

No tratamento da anemia na I.R.C., as doses de rHuEPO devem ser individualizadas dependendo da resposta de cada paciente¹. Existe um consenso na literatura quanto as doses iniciais de rHuEPO , essas oscilam entre 50 a 100 u/Kg 3 vezes por semana como mostra L.S.Binkley¹ e Norman Muirhead^{2,4} que preconiza uma dose inicial de 50 u/Kg 2 a 3 vezes por semana , endovenoso ou subcutaneo, após uma análise criteriosa do paciente . Muirhead descreve 5 critérios clínicos a serem preenchidos na indicação da rHuEPO , são eles: 1. Espera de um transplante renal; 2. Reações transfusionais severas ; 3. Sobrecarga de ferro ; 4. Severos sintomas decorrente da anemia e hemoglobina inferior a 5,5 g/dl mesmo na ausência de qualquer dos critérios anteriores. Na mesma publicação , Muirhead apresenta um algoritmo a ser respeitado para indicação e uso da rHuEPO. Figura 01.

**CRITERIOS CLINICOS PREENCHIDOS
PARA O USO DE rHUEPO**



O Ad Hoc Committee for the National Kidney Foundation¹⁵ orienta que a rHuEPO deva ser administrada endovenosa 3 vezes por semana numa dose de 150 u/Kg até atingir um hematócrito de 30% , a dose então deverá ser ajustada subsequêntemente até se obter um hematócrito aproximadamente em 35%. Kazuyoshi e Takahashi²⁷ preconizam o uso de rHuEPO em baixas doses (7,5 a 10 u/Kg) 2 a 3 vezes por semana imediatamente após a queda do hematócrito abaixo de 35% mesmo em estágio pré-dialítico.

O presente estudo constatou uma elevação significativa da hemoglobina média somente no 2º mês de uso de rHuEPO, ocorrendo em seguida uma queda na velocidade de ascensão da hemoglobina .A dose média de rHuEPO , utilizada foi de $43,18 \pm 24,08$ u/Kg/diálise estando abaixo das doses mínimas indicadas pela literatura .

Um nível aceitável de 10g/dl nas taxas de hemoglobina como recomenda a literatura ⁴⁻¹⁴⁻²⁴⁻²⁸, não foi atingido ao longo dos 6 meses de estudo . Vale salientar uma característica dos pacientes com I.R.C. quanto a hemoglobina ; eles apresentam valores muito inferiores ao dos pacientes estudados na maioria dos trabalhos publicados em Países desenvolvidos.

Embora não faça parte do objetivo do presente trabalho, vale apenas citar condições que limitam a resposta à rHuEPO⁷⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²; como baixas doses de rHuEPO , irregularidade no uso, intoxicação por alumínio, infecções , osteopatias, perda crônica de sangue em hemodialisadores, déficit de ferro , folato e vitamina B12 entre outros fatores³¹.

E importante salientar que a avaliação e discussão destes fatores na resposta ao tratamento não é objeto deste trabalho.

CONCLUSÃO

O presente estudo ^vcoclui não ter ocorrido uma resposta satisfatória ao tratamento da anemia da I.R.C. com a rHuEPO nos pacientes analisados . O crescimento médio nas taxas de hemoglobina foi estatisticamente significativa apenas até o final do 6º mês , pois não se atingiu um nível mínimo e adequado de 10g/dl de hemoglobina.

Achamos que o uso de rHuEPO deva ser reavaliado nos centros hemodialíticos estudados pois não foi atingido um limiar mínimo de elevação da hemoglobina , o que provavelmente mostra um uso não otimizado de uma droga tão cara e tão difícil de se conseguir em nosso meio mas com um potencial de tratamento enorme.

ABSTRACT

The authors evaluated the CRF anaemia response in hemodialysed patients and under treatment with rHuEPO during a period of six months . The work was Coorte Historical prospective where 33 patients were evaluated and the average Hg variation rate was studied during pre-treatment with 2,4 and 6 months of use . The rHuEPO average dose used was $43,18 \pm 24,08$ u/Kg/dialysis.

It was determined that an appropriate minimum response would be to reach a Hg rate of 10 g/dl until the sixth month.

An increase with statistical significance on the Hg measured from the beginning to the second month was observed, followed by a decrease of the Hb rates measured in the fourth month * $8,09 \pm 1,23$) and in the sixth month ($8,44 \pm 1,64$) of treatment, with the minimum determined level of 10 g/dl not being reached at any point of the study.

We can conclude from the current work that the use of rHuEPO on the patients studied needs to be reviewed to improve its potential in treating the CRF anemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BINKLEY L.S. Management of the chronic renal failure patient receiving epoetin alfa for the treatment of anemia. Transplantation Proceedings , vol 23, no 2 (april), 1991 : pp 1831-1832.
2. BOMMER J., ALEXIOU C., MULLER-BUHL U. ET AL: Recombinant human Erythropoietin in hemodialysis patients - Dose Determination and clinical experience. Nephrol Dial Transplant 2: 238 - 242, 1987
3. BRENDAN P.T, KRANNTZ S, ATONE W A , ET AL: Double-Blind, placebo-controlled Study of the Therapeutic use of Recombinant Human Erythropoietin for anemia Associated with chronic Renal Failure in Predialysis Patients. American Journal of kidney Diseases, vol 18, no 1 (July), 1991: pp 50-59.
4. BROWN R: Plasma Erythropoietin in chronic uremia . British Medical Journal , 1965; ii : 1036

5. CANADIAN ERYTHROPOIETIN STUDY GROUP: Efect of Recombinant Human Erythropoietin therapy on Blood Pressure in Hemodialysis Patinents. American Journal of Nephrology, January-february 1991; 11: 23-26.
6. CASATI S. : Fattory Limitanti la Correzione della Anemia com Eritropoietina Umana ricombinante. Minerva Urulogia e Negrologica , vol 43 (Luglio-Settembre), 1991 ; pp 121-123.
7. COLEMANN G. Hemodynamics of uremic Anemia. Circulation, vol 45, 1972, pp 510-511.
8. DONNELLY S.M., SMITH EK.M : The role of aluminum in the wi-th Erythropoietin iron deficiency of clinical characteristics and response to treatment. American Journal of Kianey Diseases , vol 16 , no 5 (november) , 1990 : pp 487-490.
9. ESCHBACH J, EGRIE J , DOWNING .M, ET AL : Correction of anemia of end-stage renal discase with recombinant Human erythropoietin . New England Journal Medical . 1987; 316: 73-78.

10. ESCHBACH J, HALEY N R , ADAMSON J W . The anemia of chronic renal failure : Pathophysiology and effects of recombinant erythropoietin. Contributions to Nefrology, 1990 , vol 78, pp 24-37.
11. ESCHBACH J: Hematologic Problems in dialysis Patients; in drukker W, Parsons, FM, Maher J F (EDS): in replacement of renal function by Dialysis , Ed 3, Kluwer Academic Publishers , 1989, pp 851-864
12. ESCHBACH J, HORN D, FINCH 2 : Cyanate as a tag for red cell survival in normal and uremic man. J Lab Clin Med , 1977,89: 823-828
13. ESCHBACH J: The haematopoietic system in uremia ; in Davison A.M . (ed) : Nephrology Prog xth int Congr Nephrology, 1988, pp 1050-1056.
14. EVANS E.W., RADER B, EGRIE J, ET AL : Corretion of anemia with recombinant humam erythropoietin enhances the qualy of life of Hemodylalysis patients . Kidney int. 1989; 35: 246

15. FISCHER J, BOMMER J, ESCHBACH J, ET AL : Statement on the clinical use of recombinant erythropoietin in anemia of end-stage renal disease. American Journal of Kidney Diseases, 1989, 14: 163-169.
16. FRIEDRICH I.L., GRUTZMACHER P, MARZ W, ET AL : Therapy with recombinant human Erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. American Journal of Nephrology , january- February 1991; 11: 54-60.
17. FRIED W. : Erythropoietina. Nefrologia , 1ª edição pp 148-152. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 1985.
18. FRIED W. The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. Blood , 1973, 40: 671-677
19. GILILARO SD, DELAND BG, QUINN R, ET AL: Improved quality of life while receiving recombinant erythropoietin Kidney Int 1989 35-247

20. HATCH F.E. Reversing the anemia of renal failure Hospital Practice, February 28, 1990, pp 25-34.
21. JANDL J : The anemias; in Jandl Jh (ed) : Blood textbook of hematology. Boston, Little, Brown, 1987,pp 111-114.
22. KAMPF D., ECKARDT K.U., FISHER H.C., ET AL : Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in dialysis patients after single and multiple subcutaneous administrations. Nephron, vol 61, 1992 pp 393-398.
23. LAUPACIS A : A randomized double-blind study of recombinant human Erythropoietin in anaemic hemodialysis patients. Transplantation proceeding, vol 23, no2 (april), 1991 : pp 1825-1826.
24. MURHEAD Norman. Recombinant human Erythropoietin patients Dosing Algorithm. Seminars in nephrology, vol 10 , no 2 , Suppi 1 (march), 1990 pp 59-65
25. NAETS J, HUESE A : Measurement of erythropoietic stimulating factor in Anemic patients with or without Renal Disease. J. Lab. Clin. Med, 1962; 60: 365 .

26. NISSENSSEN AR, MARSH JT, BROW WS, ET AL Brain function improves in chronic hemodialysis patients after recombinant erythropoietin. Kidney int, 1989, 35: 257.
27. OKADA Kazuyoshi, TAKASHIMA Susumu. Effect of low doses of recombinant human erythropoietin on the anemia in hemodialyzed patients Nephron, vol 59, 1991 . Pg 689-690.
28. PONTICELLI Claudio, CASATI Stefano. Correction of anemia with recombinant human erythropoietin. Nephron, vol 52 , 1989, 201-208.
29. RAMIREZ B., FLORES A, PEREZ F, ET AL Human Recombinant erythropoietin (rHuEPO) in the treatment of anemia in patients with chronic renal failure (CRF): Experience with a group of patients on chronic haemodialysis treatment. Transplantation Proceedings, vol 23, no 2 (april), 1991 : pp 1833-1834.
30. RIELLA M.C. Insuficiência renal crônica . Princípios de Nefrologia e Distúrbio hidroeletrólíticos 2ª Edição p 262-313. Guanabara Koogan , Rio de Janeiro RJ 1988.
31. ZINS B, DRUEKE T, ZINGRAFF J , ET AL: Erythropoietin treatment in anaemic patients on haemodialysis . Lancet 2: 1329, 1986

TCC
UFSC
CM
0290

N.Cham. TCC UFSC CM 0290
Autor: Apolinário, Adroal
Título: Análise da variação da hemoglobi



972801275

Ac. 253460

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM