

# Contribuições da Consulta Pública sobre Eritropoietina Doença Falciforme com comprometimento Renal - CONITEC

| Dt. contrib. | Contribuiu como       | Descrição da contribuição  | Referência                  |
|--------------|-----------------------|--|-----------------------------|
| 03/03/2015   | Instituição de ensino | <p>1ª: Considerações:1) Na IRC a anemia ocorre quando a taxa de filtração diminui para 40ml/min.; 2)Na doença falciforme o cálculo de filtração pode estar prejudicada pela secreção de creatinina tubular e massa muscular diminuída;3) A EPO é responsável pela produção de hemácias, controlada pelos rins;4) Pacientes com doença falciforme tem níveis elevados de EPO, na insuficiência renal estes níveis não aumentam apropriadamente agravando o quadro da anemia;5) Desconhecem-se os níveis normais de EPO na doença falciforme . Apesar de elevados este aumento não seria proporcional ao esperado para o grau da anemia;6)O dano tecidual tubular na doença falciforme comprometeria síntese de EPO por destruição do sensor de O2 renal, nem sempre compatível com o grau de insuficiência renal;7) Associação benéfica com o uso de hidroxiuréia como já descrito anteriormente; 8) O tratamento atual da anemia grave (Hb abaixo de 6g/dl), ou queda progressiva dos níveis de Hb, associada ao acometimento grave de órgãos, conta atualmente só com duas abordagens terapêuticas possíveis no SUS : Hidroxiuréia (nem sempre eficaz em relação à anemia) e transfusão regular que pode acarretar além da transmissão de doenças infecciosas, alo imunização e sobrecarga de ferro e hiper-hemólise em grávidas. 9)A necessidade de um protocolo clínico para administração de eritropoietina como ferramenta terapêutica ao tratamento da anemia em pacientes portadores de doença falciforme.Proposta de Protocolo Clínico para uso da EPO na Doença falciforme:I-Critérios de Inclusão:População-alvo: pacientes com doença falciforme (anemia falciforme, S- beta-talassemia ou hemoglobinopatia SC), com reserva de ferro adequado (saturação de transferrina acima de 20% e ferritina sérica mínima de 20ng/ml para mulheres e 30ng/ml para homens e um dos seguintes: 1) Hb &lt; 7g/dl que não tiveram elevação com uso de hidroxiureia;2) Redução de 2g/dl dos níveis basais de Hb e indícios de comprometimento glomerular, como filtração glomerular abaixo de 100/ml/min;3) Alterações cardíacas em eco cardiografia que indiquem remodelamento cardíaco ou hipertensão pulmonar, com níveis de Hb &lt; 9g/dl e que estarão sujeitos a entrar em regime de transfusão;4) Aumento da necessidade transfusional 5) Gestantes aloimunizadas e que estariam sujeitas a transfusão.VIDE TEXTO ANEXO</p> <p>2ª: -</p> | <a href="#">Clique aqui</a> |

| Dt. contrib. | Contribuiu como       | Descrição da contribuição  | Referência |
|--------------|-----------------------|--|------------|
| 04/03/2015   | Instituição de ensino | <p>1ª: A nefropatia na doença falciforme (DF) compreende todas as anormalidades estruturais e funcionais renais encontradas nesta doença. A baixa concentração de O<sub>2</sub> e o meio hipertônico da medula renal facilitaria polimerização da Hemoglobina S (HbS) e oclusão microvascular intramedular. Este quadro predispõe a isquemia e infartos na microcirculação renal. São alterações evolutivas que se iniciam na primeira década e podem evoluir para Insuficiência Renal Crônica (IRC). Independentes do grau da função renal são encontrados níveis de eritropoetina mais baixos, não proporcionais ao grau de anemia. A EPO é uma glicoproteína produzida 90% nos rins, nas células epiteliais peritubulares em resposta a hipóxia e anemia. O dano tecidual renal na DF comprometeria a síntese de eritropoetina, diferente ao da insuficiência renal. O dano de sensor a hipóxia por alteração da função tubular já descrito acima e, ou, a afinidade reduzida da Hb S pelo O<sub>2</sub>, que seria liberado para os tecidos, leva uma deficiência ao estímulo para a produção adequada de EPO, mesmo na presença dos baixos níveis de hemoglobina e independente da função renal. Estudos iniciais sugerem que a eritropoetina recombinante humana é capaz de estimular Hb Fetal. Ensaios clínicos subsequentes mostram seu uso isoladamente ou em conjunto com a hidroxiureia (GOLDBERG MA, BRUGNARA C, DOVER GJ: Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. N Engl J Med 323:366-72, 1990); (NAGEL RL, VICHINSKY F, SHAN M, et al.: F reticulocyte response in sickle cell anemia treated with recombinant human erythropoietin: a double-blind study. Blood 81:9-14, 1993); (Acta Haematol. Haematologica. 2006 August; 91(8): 1076–1083. Combination Erythropoietin-Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease: NIH experience and literature review). Na literatura a deficiência relativa nestes pacientes, mesmo com função renal “normal,” mostraram que níveis mais altos de reposição de EPO dos utilizados em IRC de outras etiologias são necessários para atingir melhora da anemia e seriam bem tolerados. (Acta Haematol. 1991;86(1):46-8.-Momen AK) (Combination Erythropoietin-Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease: NIH experience and literature review (2006) Jane A. Little, Vicki R. McGowan, Gregory J. Kato, Kristine S. Partovi, Jordan J. Feld, Irina Maric, Sabrina Martyr, James G. Taylor, VI, Roberto F. Machado, Theo Heller, Oswaldo Castro, and Mark T. Gladwin ). Seguem abaixo condutas internacionais para uso de EPO na DF de acordo com National Institutes of Health (NIH) Doença de alto risco (lesão de órgãos-alvo, tais como hipertensão pulmonar ou história de doença vascular cerebral) • Hb &lt; 8 g / dL e Insuficiência renal relativa (EGFR &lt; 100 ml / min) e • HU doses &amp;#8804; 15mg/Kg limitado por reticulócitos &lt; 100000 / uL Dose: • Eritropoietina SC 100U/Kg duas vezes por semana, o avanço por 100 U / kg / dose a cada 4-6 semanas, até que a Hb aumente. • Rever dose se EPO se Hb &gt; 10.5 ou se a taxa de aumento for &gt; 1,5 g durante 4 semanas • Continuar HU, avançar conforme tolerado pela contagem de neutrófilos e plaquetas Em virtude disto acho A NÃO INCLUSÃO da eritropoietina no arsenal terapêutico da doença falciforme inaceitável e uma medida contra a evolução científica de grandes centros internacionais de tratamento de doença falciforme que já mostram a eficácia e eficiência da referida medicação. Obviamente faz-se obrigatório estabelecer um protocolo específico para seu uso nesta patologia com indicações precisas, doses pre estabelecidas e formas de acompanhamento do seu uso. Acho que deve ser revisto.</p> <p>2ª: -</p> |            |

| Dt. contrib. | Contribuiu como               | Descrição da contribuição   | Referência |
|--------------|-------------------------------|---|------------|
| 04/03/2015   | Instituição de ensino         | <p>1ª: Eritropoietina e usada com frequencia e como standard of care no meu hospital em crianças e adolescentes com doença falciforme. Usamos com frequencia em crianças com insuficiencia renal no uso de hidreia, para poder atingir a dose clnical terapeutica.</p> <p>2ª: -</p>   |            |
| 05/03/2015   | Instituição de saúde          | <p>1ª: seria muito importante possibilitar o uso de EPO na rede pública para pacientes adultos, com anemia. Há várias evidencias mostrando aumento da hemoglobina Goldberg MA, Brugnara C, Dover GJ, et al. Hydroxyurea and erythropoietintherapy in sickle cell anemia. Semin Oncol 1992;19(3 Suppl 9):74–81. Little JA, McGowan VR, Kato GJ, et al. Combination erythropoietin-hydroxyureatherapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Healthand a literature review. Haematologica 2006;91(8):1076–83. Rodgers GP, Dover GJ, Uyesaka N, et al. Augmentation by erythropoietin of thefetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. N Engl J Med1993;328(2):73–80. Saraf S, Molokie R, Gowhari M, et al. Clinical efficacy and safety oferythroid stimulating agents in sickle cell disease. Blood 2012;120. Abstract3218.</p> <p>2ª: A nossa experiencia , na UNICAMP tem sido boa. Tenho caso de paciente com anemia falciforme, que tomava transfusão mensalmente e em uso de quelantes, que, depois da introdução da EPO mesmo sem Hydrea teve aumento da Hemoglobina acima de 10g/dL e está livre de transfusão e de quelação. Tenho mais alguns casos que reduziram a transfusão. posso apresentar estes casosentretanto, não há como comparar nossos resultados e publica-los pois não ha padronização da EPO usada pois depende da licitação do /estado. Nós nunca usamos uma EPO bem testada para estes casos, infelizmente. A EPO da Biomanguinhos parece que tem atividade razoavel. outro dado importante. a inflamação aumenta a necessidade de EPO para induzir os rreceptores dos progenitores eritroides. entao é preciso que a dose seja aumentada para obtenção de resposta em alguns casos. seria ótimo se fizessemos um protocolo nacional, como é feito para a leucemia mielóide crônica e uso de inibidores tirosina quinase, e pudéssemos usar um tipo só de eritropoetina para os pacientes com anemia falciforme , acima de 30 anos, com hemoglobina menor que 7 e que ja tenham utilizado hydrea em dose maxima para tentar aumentar a Hemoglobina, com exclusão de carencia vitaminica</p> |            |
| 16/03/2015   | Secretaria Municipal de Saúde | <p>1ª: OLA BOA TARDE,NA MINHA OPINIÃO A ERITROPOETINA TEM GRANDE IMPORTÂNCIA PARA TRATAMENTO DE ANEMIAS SIM , POIS TEMOS ESTUDOS QUE COMPROVAM MELHORA NOS NÍVEIS FEÉRICOS. SENDO NECESSÁRIA LEVANTAMENTO DO GRAU DA DOENÇA PARA QUE NÃO TRAGA PREJUÍZOS PARA OS PACIENTES QUE VÃO FAZER USO DESSE MEDICAMENTO. SENDO RECOMENDADOS SOMENTE O USO PARA PACIENTES QUE REALMENTE ESTEJAM DEBILITADOS PRECISANDO DE UMA RESPOSTA IMEDIATA.</p> <p>2ª: -</p>   |            |

| Dt. contrib. | Contribuiu como       | Descrição da contribuição  | Referência                         |
|--------------|-----------------------|--|------------------------------------|
| 18/03/2015   | Outra                 | <p>1ª: Como médica nefrologista do HEMORIO, Instituição em que trabalho há 20 anos e acompanho os pacientes com Doença Falciforme com nefropatia, desde a incipiente (microalbuminúria) até com IRC terminal, quando iniciam diálise ou são encaminhados ao transplante renal. A piora da proteinúria e hematócrito nestes pacientes precede a piora da função renal, dados estes já descritos na literatura. Independentes da filtração glomerular podem observar tanto na prática médica quanto na literatura que alguns desenvolvem maior necessidade transfusional levando a sensibilização e aumento dos níveis de ferritina. Como o dano nos túbulos renais ocorre precocemente, a produção da eritropoetina (Epo) não se faz suficiente para aumento da produção de hemácias. O uso da Epo nos nossos pacientes tem mostrado o seu maior ganho- diminuição da necessidade transfusional- Visamos principalmente o retorno do seu hematócrito basal e a melhora da qualidade de vida. Como em toda medicação usada a resposta é individual e devemos ter critérios para sua indicação, suspender quando não temos resposta ou não preenchem requisitos para seu uso. A não recomendação ao seu uso deixaria de beneficiar os pacientes que respondem a medicação, que diminuem e chegam ficar sem transfundir por períodos prolongados, o que ocorre em qualquer fármaco. Considerações: 1)Na doença falciforme o cálculo de filtração pode estar prejudicada pela secreção de creatinina tubular e massa muscular diminuída;2) A EPO é responsável pela produção de hemácias, controlada pelos rins;3) Pacientes com doença falciforme tem níveis elevados de EPO, na insuficiência renal estes níveis não aumentam apropriadamente agravando o quadro da anemia;4) Desconhecem-se os níveis normais de EPO na doença falciforme . Apesar de elevados este aumento não seria proporcional ao esperado para o grau da anemia;5)O dano tecidual tubular na doença falciforme comprometeria síntese de EPO por destruição do sensor de O2 renal, nem sempre compatível com o grau de insuficiência renal;6) Associação benéfica com o uso de hidroxuriéia como já descrito anteriormente; 7) O tratamento atual da anemia grave (Hb abaixo de 6g/dl), ou queda progressiva dos níveis de Hb, associada ao acometimento grave de órgãos, conta atualmente só com duas abordagens terapêuticas possíveis no SUS : Hidroxuriéia (nem sempre eficaz em relação à anemia) e transfusão regular que pode acarretar além da transmissão de doenças infecciosas, alo imunização e sobrecarga de ferro e hiper-hemólise em grávidas. 8)A necessidade de um protocolo clínico para administração de eritropoetina como ferramenta terapêutica ao tratamento da anemia em pacientes portadores de doença falciforme.</p> <p>2ª: -</p> | <p><a href="#">Clique aqui</a></p> |
| 20/03/2015   | Instituição de ensino | <p>1ª: Mais uma excelente contribuição ao tratamento da anemia falciforme.</p> <p>2ª: -</p>  |                                    |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | Descrição da contribuição  | Referência |
|--------------|-----------------|--|------------|
| 23/03/2015   | Empresa         | <p>1ª: O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos/Fiocruz vem produzindo e fornecendo desde 2006, a Alfaepoetina (EPO) nas apresentações de 2.000 UI e 4.000 UI para o Programa do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, principalmente para pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC). Recentemente, em Dez/2014, a apresentação de 10.000UI de Bio-Manguinhos foi aprovada pela ANVISA, estando este Instituto disposto a atender as demandas do SUS, como já vem acontecendo com as outras duas apresentações. Como boa prática, a Assessoria Clínica deste Instituto busca aproximação com as classes médicas e atores da cadeia de distribuição dos medicamentos de seu portfólio, com o intuito de coletar informações sobre o uso dos produtos, como também monitoramento da eficácia e segurança dos mesmos. Neste sentido, entendemos, em conjunto com especialistas e revisões realizadas por esta mesma assessoria, que o uso da Alfaepoetina de 10.000UI em pacientes portadores de anemia falciforme e com comprometimento renal é justificado em um grupo com características bem específicas como demonstrado em estudo observacional realizado pelo NIH (National Institutes of Health)<sup>1</sup> que concluiu que a alfaepoetina deve ser considerada (em associação à Hidroxiuréia) para pacientes considerados de alto risco, que seriam aqueles com anemia, baixa contagem de reticulócitos e função renal deteriorando, principalmente quando a eficácia da terapia com Hidroxiuréia é limitada pela reserva eritrocitária. Portanto, concordamos na indicação da EPO nas condições expostas acima, e diante da experiência na prática clínica dos médicos especialistas, nos colocamos a disposição do Ministério da Saúde para busca de evidências científicas com a condução de estudos clínicos que se fizerem necessários para ampliação da indicação terapêutica deste grupo de pacientes.</p> <p>1. Little JA, McGowan VR, Kato GJ, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, Martyr S, Taylor JG, Machado RF, Heller T, Castro O, Gladwin MT. Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review. <i>Haematologica</i>. 2006;91(8):1076.</p> <p>2ª: -</p> |            |