

## Eritropoietina para Doença Falciforme

Nº 147  
Junho/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	INTRODUÇÃO.....	4
3.	A DOENÇA .....	5
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA FALCIFORME ASSOCIADA OU NÃO À BETA-TALASSEMIA .....	5
4.	TECNOLOGIA.....	11
5.	ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	13
5.1	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME E ALGUM NÍVEL DE COMPROMETIMENTO RENAL ASSOCIADO .....	14
5.2	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME SEM COMPLICAÇÕES ADICIONAIS .....	18
5.3	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME E EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME E GRÁVIDAS .....	21
6.	PROTOCOLOS E RECOMENDAÇÕES DE USO DE EPO EM PACIENTES COM DF....	23
6.2	PROTOCOLOS CLÍNICOS NACIONAIS DE USO DE EPO EM PACIENTES COM DF .....	25
7.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	26
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	26
9.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	27
10.	CONSULTA PÚBLICA.....	27
11.	DELIBERAÇÃO FINAL .....	29
12.	DECISÃO .....	30
13.	REFERÊNCIAS .....	31
14.	ANEXO.....	35



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Eritropoietina

**Indicação:** Doença falciforme com comprometimento renal

**Demandante:** Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/DAHU/SAS).

**Contexto:** Doença falciforme (DF) e talassemia são hemoglobinopatias que afetam a produção de hemoglobinas. De um modo geral, a produção de hemoglobinas variantes na doença falciforme faz com que as células sofram o processo de falcização, e, com esse formato, tendem a bloquear o fluxo sanguíneo, causando anemia, dor e dano a diversos órgãos. Uma das principais complicações da doença falciforme é o comprometimento renal, situação que agrava a anemia. O tratamento de anemia grave em pacientes com doença falciforme tem atualmente como opções no SUS, duas abordagens: hidroxiureia, a qual nem sempre é eficaz em relação à anemia, e a transfusão regular, que pode ocasionar aloimunização, sobrecarga de ferro e hiper-hemólise em grávidas. A eritropoietina, hormônio liberado pelos rins com a função de regular a produção de células sanguíneas vermelhas, e consequentemente, manter a concentração de hemoglobina (Hb) constante, poderia ser uma opção para o tratamento de anemia, principalmente em pacientes que não toleram doses altas de hidroxiureia.

**Pergunta:** O uso da eritropoietina é eficaz e seguro para o tratamento de anemia em pacientes com doença falciforme e comprometimento renal?

**Evidências científicas:** A partir da busca sistematizada foram encontrados e avaliados 16 estudos em pacientes com doença falciforme, dos quais, 7 avaliaram eritropoietina em pacientes com doença falciforme sem outras complicações, 7 em pacientes com comprometimento renal, 2 em grávidas e 1 em crianças. Os estudos, de um modo geral, foram muito heterogêneos em relação à dose de eritropoietina (400 a 3.000 U/Kg/semana), à associação de hidroxiureia e sulfato ferroso e aos resultados encontrados, além de terem incluído poucos pacientes. No maior estudo encontrado em pacientes com doença falciforme/doença renal (13 pacientes) foram utilizadas doses de 107 a 2.700 U/Kg/semana por 16 semanas e a hidroxiureia foi administrada antes, durante ou após o tratamento com EPO. A resposta encontrada foi aumento de hemoglobina, hemoglobina F e células-F. Os pesquisadores concluíram, que, apesar dos grupos tratados serem pequenos, com tratamentos heterogêneos, e definidos retrospectivamente, a EPO poderia ser útil nesse grupo de pacientes que não toleram doses de HU de 15 mg/kg, sendo que a adição de EPO poderia permitir dosagens maiores de HU.



**Avaliação de Impacto Orçamentário:** De acordo com a estimativa informada pela CGSH, no Brasil há 27.325 pacientes com DF no Brasil, com uma estimativa de 683 pacientes (2,5%) que preencheriam os critérios de inclusão propostos. Com um custo mensal de R\$ 350,00 por paciente, o valor anual de gasto com EPO para essa indicação seria de R\$ 2.863.222,80 (Anexo I, tabela de impacto orçamentário).

**Recomendação da CONITEC:** Foi discutido durante a reunião da CONITEC que o cenário é de muita incerteza em relação aos benefícios, aos danos, à dose, à associação à hidroxirueia e aos subgrupos de pacientes com doença falciforme que poderiam se beneficiar do uso de eritropoietina, e então, adotar o uso de eritropoietina no SUS conforme a solicitação da CGSH seria muito questionável. Assim, os membros da CONITEC deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS da Eritropoietina para o tratamento de anemia em pacientes com doença falciforme e comprometimento renal associado conforme solicitação da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados.

**Consulta Pública:** Na consulta pública foram recebidas 11 contribuições no total provenientes de Biomanguinhos/ Fiocruz, Secretaria Municipal de Saúde, instituições de saúde e ensino e médicos. De um modo geral, foram relatados resultados alcançados com o uso de EPO em pacientes com doença falciforme, tais como redução no número de transfusões e nas crises algicas, além de promoção do retorno do hematócrito basal e melhora na qualidade de vida dos pacientes. Algumas contribuições trouxeram sugestões para elaboração de um protocolo nacional e foi reforçada a necessidade de uso de um tipo só de EPO. Bio-Manguinhos/Fiocruz informou que em dezembro de 2014 houve a aprovação pela ANVISA da apresentação de 10000 UI.

**Deliberação Final:** Na 34ª Reunião da CONITEC, realizada no dia 2 de abril de 2015, os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da eritropoietina para tratamento da doença falciforme. Ao fim da discussão, houve a recomendação para realização de estudo - fomentado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da SCTIE - para avaliar a eficácia e segurança da EPO em pacientes com DF, e dependendo dos resultados, para padronizar seu uso no SUS.



## 2. INTRODUÇÃO

Trata-se de solicitação da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência) para ampliação de uso do medicamento eritropoietina para o tratamento de anemia falciforme com ou sem crise (D57.0 e D57.1) e distúrbio falciforme heterozigoto duplo (D57.2).

De acordo com a nota técnica encaminhada pela CGSH, o tratamento de anemia grave (Hemoglobina - Hb abaixo de 6g/dl) em pacientes com doença falciforme ou queda progressiva dos níveis de Hb associada ao acometimento grave de órgãos tem atualmente como opções no SUS, duas abordagens: hidroxiureia, a qual nem sempre é eficaz em relação à anemia, e a transfusão regular, que pode ocasionar aloimunização, sobrecarga de ferro e hiper-hemólise em grávidas, além do risco de transmissão de doenças infecciosas (NT nº 22/14 CGSH/DAHU/SAS/MS).

Conforme o protocolo clínico apresentado pela CGSH, são critérios de inclusão para uso de EPO os **pacientes com doença falciforme** (anemia falciforme, S-beta-talassemia e hemoglobinopatia SC) com **reserva de ferro adequada** (saturação de transferrina acima de 20% e ferritina sérica mínima de 20 ng/ml para mulheres e 30 ng/ml para homens), **taxa de filtração glomerular** (*clearance* de creatinina) abaixo de 100/ml/min e um dos seguintes critérios abaixo:

- ✓ **Hb<7g/dl** que não obtiveram resposta satisfatória com o uso de hidroxiureia administrada na dose de pelo menos 20mg/kg/dia e por mais de 6 meses;
- ✓ **Redução de 2g/dl** dos níveis basais de Hb e aumento da **necessidade de transfusão de hemácias**;
- ✓ **Gestantes aloimunizadas**, sobretudo aquelas que faziam uso de HU antes da gravidez.



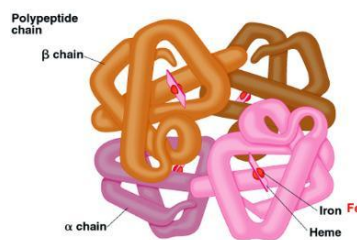


### 3. A DOENÇA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença falciforme associada ou não à beta-talassemia

**Hemoglobinopatias** são desordens monogênicas as quais afetam a síntese das globinas que compõem a hemoglobina humana, sendo as mais comuns a doença falciforme (DF) e a talassemia. A doença falciforme (DF) afeta milhões de pessoas no mundo, com uma estimativa do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de ocorrência de 1 em 500 nascidos entre negros ou afro-americanos e 1 em 36.000 nascidos entre os hispano-americanos (CDC, 2014). No Brasil, estima-se que, na população geral, em torno de 4% carreguem o traço falciforme (Hb AS), com um número de casos de doença falciforme estimado de 25.000 a 30.000, com 3.500 novos casos anuais (Cançado e Jesus, 2007). Assim, considerando 2.812.517 nascidos vivos em 2012 no Brasil (Brasil, 2012), seria 1 caso em 803 nascidos vivos.

Na **talassemia**, há alteração quantitativa na produção de hemoglobinas, com redução ou deficiência na produção de uma ou mais globina (alfa e beta). Essa falha na síntese das cadeias de globina promove um desequilíbrio na proporção entre elas dentro das células vermelhas sanguíneas, alterando, conseqüentemente, a quantidade de hemoglobina normal produzida, HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) (Figura 1) (Fibach e Rachmilewitz, 2014; Suzuki, Yamamoto e Engel, 2014).



**Figura 1.** Hemoglobina e suas cadeias polipeptídicas (Silva, 2006).

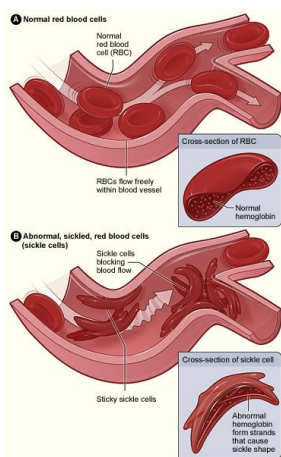
No caso da **doença falciforme**, a alteração observada é do tipo qualitativo, pois altera a parte estrutural da hemoglobina. Como resultado, há a produção de hemoglobinas variantes cuja estrutura química e características bioquímicas diferem da hemoglobina normal (Traeger-Synodinos e Hartevel, 2014). Nos seres humanos, as hemoglobinas consideradas normais são



a hemoglobina A (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ ), hemoglobina A2 (HbA2,  $\alpha_2\delta_2$ ) e Hemoglobina Fetal<sup>1</sup> (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ ). Em adultos, a HbA é a mais predominante (97%), seguida pela HbA2 (2,5%) e HbF (<1%) (Mosca *et al.*, 2009; Chandrakasan and Kamat, 2013). Na doença falciforme, os principais genótipos resultam da homozigose para o gene da Hemoglobina *Sickle* (HbS)<sup>2</sup> ou anemia falciforme, e da dupla heterozigose composta entre o gene da HbS e outras variantes como HbC e HbD (HbSC e HbSD) (Zago e Pinto, 2007; Thein, 2013).

As hemoglobinas variantes mais frequentes no país são a hemoglobina S (Hb S) e C (Hb C), ambas de origem africana. O conhecimento dos diferentes genótipos da DF é importante em função de suas implicações no quadro clínico e prognóstico dos pacientes (Naoum, Mattos e Curi, 1984).

De um modo geral, os eritrócitos com HbS, quando oxigenados, se apresentam morfológicamente normais ou discóides no sangue. Entretanto, quando desoxigenados, ocorre a polimerização da hemoglobina e, conseqüentemente, as células sofrem o processo de falcização, se tornando inflexíveis e aumentando a viscosidade do sangue. Essas células falcizadas tendem a bloquear o fluxo sanguíneo, causando dor e dano a diversos órgãos (Yawn *et al.*, 2014) (Figura 2).



**Figura 2.** Células vermelhas normais e células vermelhas falcizadas passando pelos vasos sanguíneos (Fonte: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sca/>).

<sup>1</sup> A Hb F é a principal Hb produzida durante a vida fetal e ao nascimento, e após o nascimento, sua síntese é reduzida, e ela é gradativamente substituída pela HbA. Funcionalmente, a HbF tem maior afinidade pelo oxigênio em relação à HbA. Além disso, a HbF inibe a polimerização da HbS desoxigenada. Em função disso, tem-se pesquisado medicamentos que possam induzir a produção da HbF (Mosca *et al.*, 2009; Chandrakasan e Kamat, 2013).

<sup>2</sup> A produção da hemoglobina anormal HbS é causada por uma mutação genética que provoca a substituição do aminoácido valina por ácido glutâmico na cadeia beta (NIH, 2014).



Recorrentes **crises agudas de dor** (crises vaso-oclusivas) são as manifestações mais comuns da DF, sendo o seu manejo fundamental para o cuidado dos pacientes. Além disso, para a manutenção da saúde de um modo geral desses pacientes, as estratégias centrais envolvem prevenção de infecção pneumocócica invasiva, imunizações, *screening* para hepatite C, retinopatia, risco de acidente vascular cerebral (AVC), doença pulmonar e cardíaca (eletrocardiograma), além de aconselhamento genético (Yawn *et al.*, 2014).

A **nefropatia** é umas das principais complicações nos pacientes com DF com estimativa de prevalência global de 17.4% e resulta em disfunção tubular e medular (Steinberg *et al.*, 2010). Em crianças com DF, a taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo de plasma renal estão aumentados, se normalizam na adolescência e reduzem na idade adulta. As anormalidades renais podem se iniciar com alterações na concentração e acidificação da urina, iniciando ainda na infância e progredindo com a idade para microalbuminúria, proteinúria evidente, glomerulosclerose, podendo evoluir para falência renal. A microalbuminúria pode ser detectada muito antes de um teste positivo de proteinúria, e nos casos em que a proteinúria e azotemia estão presentes, a falência renal crônica ocorre com uma frequência variável de 4 a 20% (NIH, 2014).

Segundo o guideline *Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report 2014* elaborado pelo *National Institutes of Health*, as evidências são limitadas para intervenções precoces de **triagem para doença renal** em pessoas com DF. Diante disso, o painel de especialistas para elaboração do *guideline* optou por considerar as evidências indiretas de populações não-DF em que intervenções farmacológicas foram benéficas em pessoas com proteinúria (NIH, 2014). Assim, a recomendação dos especialistas foi a de realizar um rastreamento em todos os indivíduos com DF, iniciando-se aos 10 anos de idade, para proteinúria. Caso o resultado seja negativo, repetir o exame anualmente. Se o resultado for positivo, realizar a taxa de albumina-creatinina na urina e, caso esteja anormal, consultar especialista renal (NIH, 2014).

Em relação à farmacoterapia para **doença renal crônica** (DRC)<sup>3</sup> em pacientes com DF, o *guideline* citado traz como recomendação o uso de inibidores de ECA (Enzima conversora de

---

<sup>3</sup> O *guideline* usa a definição do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) para doença renal crônica (DRC), como taxa de filtração glomerular (TFG) de <60 mL/min/1,73 ml durante mais de 3 meses, com ou sem danos renais ou evidência de danos nos rins por mais de 3 meses, com ou sem TFG diminuiu. A evidência de danos nos rins inclui anomalias patológicas ou marcadores de dano renal (ou



angiotensina) em adultos com microalbuminúria e proteinúria sem outra causa aparente, ainda que a pressão sanguínea esteja normal (NIH, 2014).

Outras complicações decorrentes da DF são abordadas em *guidelines*, como as **complicações agudas** envolvendo crises vaso-oclusivas, febre, anemia aguda, síndrome torácica aguda, AVC, priapismo, complicações hepatobiliares, sequestro esplênico, falência renal aguda, falência múltipla de órgãos e condições oculares agudas. Já o manejo de **complicações crônicas** envolve dor crônica, necrose avascular, úlceras nas pernas, hipertensão pulmonar, complicações renais e oftalmológicas e priapismo recorrente (Yawn *et al.*, 2014).

Interessante ressaltar que um estudo prospectivo de coorte iniciado em 1959 avaliou 1.056 pacientes com doença falciforme e identificou as três principais causas de morte: doença pulmonar crônica, insuficiência renal e AVC (Powars *et al.*, 2005).

## Tratamento

Dois tratamentos importantes, consideradas modificadoras da doença, são a hidroxiureia e as transfusões sanguíneas. A **hidroxiureia** melhora desfechos clínicos por aumentar a hemoglobina fetal (HbF), que reduz eventos provocados pela falcização. Em função disso, esse medicamento vem sendo utilizado em adultos e crianças para reduzir a frequência de dor relacionada às células falcizadas, a incidência de síndrome torácica aguda, as hospitalizações e para melhorar a qualidade de vida (Mulaku *et al.*, 2013; Yawn *et al.*, 2014).

A hidroxiureia atua aumentando os níveis de hemoglobina fetal, a qual previne a polimerização da hemoglobina S intra-eritrocítica e a vaso-oclusão. Além desse efeito direto, a hidroxiureia reduz a vaso-oclusão por atuação indireta, como por exemplo, diminuindo a circulação de leucócitos e reticulócitos, alterando a expressão de moléculas de adesão, aumentando o fluxo sanguíneo e contribuindo para vasodilatação (NIH, 2014).

A **transfusão** é empregada com o objetivo de reduzir a porcentagem de eritrócitos com hemoglobina anormal (HbS), e, conseqüentemente, melhorando e prevenindo algumas manifestações da DF. Embora a transfusão seja útil para melhorar ou prevenir algumas complicações da DF, não é universalmente benéfica para esses pacientes, visto que alguns

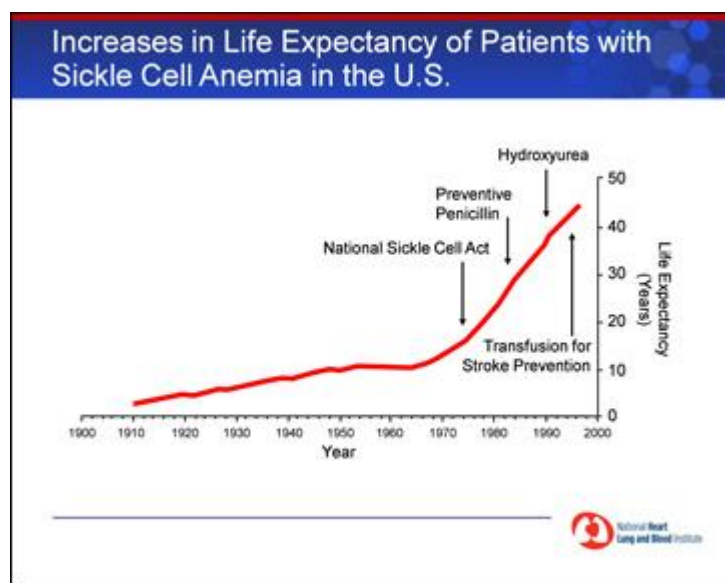
---

seja, a proteinúria) independente da causa. A gravidade da doença renal é classificada em cinco estágios de acordo com o nível de TFG (NIH, 2014).



danos já são conhecidos, como por exemplo, risco de aloimunização, sobrecarga de ferro e hemólise (NIH, 2014; Yawn *et al.*, 2014).

A transfusão e a hidroxiureia podem promover algum benefício em relação à nefropatia em pacientes com DF em função de atuarem na anemia e na hemólise, dois fatores de risco para doença renal (Alhwiesh, 2014). Essas duas terapias, juntamente com a profilaxia antimicrobiana com penicilina aumentaram muito a expectativa de vida dos pacientes com DF nos últimos 50 anos, conforme dados do *National Institutes of Health* (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Evolução da expectativa de vida dos pacientes com DF nos Estados Unidos (Fonte: <http://www.nhlbi.nih.gov/news/spotlight/success/reducing-the-burden-of-sickle-cell-disease.html>).

### Eritropoietina e eritropoiese

A eritropoietina (EPO) é um hormônio liberado principalmente pelos rins em resposta à hipóxia. Sua principal função é regular a produção de células sanguíneas vermelhas, mantendo a concentração de hemoglobina (Hb) constante, sendo que a deficiência de EPO leva à anemia. Na medula óssea, a EPO promove a sobrevivência, a proliferação e diferenciação de progenitores eritrocíticos, particularmente unidade formadora de colônia de eritrócitos (Doshi *et al.*, 2013).

A eritropoiese é o processo de formação de eritrócitos (hemácias ou glóbulos vermelhos) que se inicia com a diferenciação de células-tronco em células comprometidas mielóide ou unidade formadora de colônias de granulócitos, eritrócitos, monócitos e



megacariócitos (CFU-GEMM) na medula óssea. Posteriormente, essas células se diferenciam em unidade formadora de explosão eritróide (BFU-E), que por sua vez se diferenciam em unidade formadora de colônia de eritrócitos (CFU-E). As CFU-E expressam abundantemente os receptores de EPO (EpoR), e na presença de EPO, se dividem gerando os eritroblastos em 7-8 dias. Essa fase de eritroblastos é responsável por alta síntese de hemoglobina, um processo dependente de globinas, protoporfirinas e ferro. Seguindo as etapas da eritropoiese, os eritroblastos perdem seus núcleos, se transformando, assim, em reticulócitos, os quais saem da medula óssea e seguem para circulação sanguínea (1 ou 2 dias) e passam pelo baço, onde sofrem o processo de maturação e se transformam em eritrócitos maduros. Os reticulócitos e eritrócitos maduros não apresentam os EpoR (Doshi *et al.*, 2013; Jelkmann, 2013; Palis, 2014).

Nas situações de anemia, há uma diminuição de células vermelhas sanguíneas (CVS) e conseqüentemente redução nos níveis de Hb, o que resulta em hipóxia tecidual. Para o diagnóstico da anemia, os valores de CVS (número de eritrócitos por microlitro de sangue), Hb (gramas de Hb por decilitro de sangue) e hematócrito (Hct: porcentagem de volume de glóbulos vermelhos em relação ao volume total de sangue) são utilizados<sup>4</sup>. Em função disso, esses marcadores são utilizados para avaliar a eficácia dos agentes estimuladores de eritropoiese, incluindo a eritropoietina. Para o diagnóstico de anemia os limites de Hb são 13.0 e 12.0 g/dL para homens e mulheres, respectivamente. Os valores de CVS, Hct e Hb estão correlacionados dentro de cada indivíduo ( $CVS = VCM \times Hct$ ;  $Hb = 10 \times VCM \times RBC$ ;  $Hb = MCHC \times Hct$ , onde VCM é o volume corpuscular médio e o CHCM concentração de hemoglobina corpuscular média de um eritrócito (Doshi *et al.*, 2013).

---

<sup>4</sup> Para classificação da anemia são realizados adicionalmente os exames de índice de eritrócito, *status* de ferro e níveis de bilirrubina (Doshi *et al.*, 2013).



## 4. TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento.

**Princípio Ativo:** Eritropoietina, alfaepoetina, betaepoetina, alfadarbepoetina.

Eritropoietina recombinante produzida por fermentação de células em biorreatores. É utilizada como estimulante da eritropoiese, sendo, portanto um produto antianêmico.

**Nomes comerciais:** Eritropoietina®, Hemax®, Alfaepoetina®, Alfaepoetina Humana Recombinate®, Relipoietin®, Eprex®, Eritromax®.

**Demandante:** Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/DAHU/SAS).

**Indicação aprovada na ANVISA:** A eritropoietina humana recombinante é indicada para o tratamento de anemia associada à falência renal crônica, anemia em pacientes com câncer tratados com quimioterapia e para a mobilização de hemácias em período peri-operatório em cirurgias eletivas (Bula HYDREA, 2013).

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de anemia em pacientes com doença falciforme e comprometimento renal.

### **Posologia e Forma de Administração (alfaepoetina):**

A dose inicial recomendada é de 25-50 UI/Kg, três vezes por semana, por via subcutânea, com a recomendação de se iniciar o tratamento com a dose menor desta faixa. A dose e a frequência devem ser ajustadas de acordo com a resposta do paciente. A hemoglobina deve ser analisada, no mínimo, 1-2 vezes por semana, até que se atinja um valor estável de 10-12 g/dL e se estabeleça uma dose de manutenção. Recomenda-se uma dose média de manutenção de 60-100 UI/Kg por semana, dividida em 2 a 3 doses. Se a resposta hematológica indica a necessidade de uma dose de manutenção que exceda a 100-125 UI/Kg por semana, deve-se analisar detalhadamente o nível de ferro, perda de sangue, condições inflamatórias, infecções, excesso de alumínio e outras causas de hipoplasia de medula óssea e então somente assim a dose de poderá ser aumentada em níveis escalonares de 15-25 UI/Kg por dose, durante um período de 3-4 semanas. Não se recomenda exceder 200 UI/Kg, três vezes por semana. Em pacientes com reservas baixas de ferro, ou com infecções, ou com intoxicação por alumínio, o efeito da alfaepoetina pode ser retardado ou reduzido (Bula HYDREA, 2013).

**Populações especiais** (Bula HYDREA, 2013)



**Idosos:** Não existem estudos clínicos, em quantidade suficiente, para se estabelecer a segurança e a eficácia da alfaepoetina em idosos.

**Crianças:** Não existem estudos clínicos, em quantidade suficiente, para se estabelecer a segurança e eficácia de alfaepoetina em crianças.

### **Gravidez e lactação** (Categoria de risco na gravidez: C)

Durante a gestação e lactação, este medicamento deverá ser administrado somente em casos de extrema necessidade. Não se tem conhecimento dos efeitos da administração de alfaepoetina, durante este período, sobre o feto ou recém-nascido, ou sobre a capacidade reprodutiva.

## **Eventos Adversos (Bula HYDREA, 2013)**

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As frequências das reações adversas foram definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgão	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e sistema linfático	Pouco frequentes	trombocitemia (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	aplasia eritróide pura (AEP) mediada por anticorpos <sup>1</sup> , trombocitemia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Doenças do sistema imune	Frequência desconhecida	reações anafiláticas devida a ingestão da alfaepoetina, hipersensibilidade devida a ingestão da alfaepoetina
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	cefaleia (pacientes oncológicos)
	Frequentes	Convulsões, cefaleia (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Pouco frequentes	Hemorragia cerebral <sup>2</sup> , convulsões (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Acidentes vasculares cerebrais, encefalopatia hipertensiva, acidentes isquêmicos transitórios
Alterações oculares	Frequência desconhecida	tromboses da retina
Vasculopatias	Frequentes	trombose venosa profunda <sup>2</sup> (pacientes oncológicos), hipertensão arterial
	Frequência desconhecida	trombose venosa profunda <sup>2</sup> (pacientes com insuficiência renal crônica), trombozes arteriais, crises hipertensivas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	embolia pulmonar <sup>2</sup> (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	embolia pulmonar <sup>2</sup> (pacientes com insuficiência renal crônica)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	náuseas
	Frequentes	diarreia (pacientes oncológicos), vômito
	Pouco frequentes	diarreia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Alterações dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Frequentes	erupção cutânea devida a ingestão da alfaepoetina
	Frequência desconhecida	edema angioneurótico, urticária devida a ingestão da alfaepoetina
Alterações musculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos e alterações nos ossos	Muito frequentes	artralgia (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Frequentes	artralgia (pacientes oncológicos)
	Pouco frequentes	mialgia (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	mialgia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Alterações congênitas, familiares e genéticas	Frequência desconhecida	porfiria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	febre (pacientes oncológicos), sintomas de tipo gripal (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Frequentes	sintomas de tipo gripal (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	medicamento sem eficácia, edema periférico, febre (pacientes com insuficiência renal crônica), reação no local da injeção devida a ingestão da alfaepoetina
Exames complementares de diagnóstico	Frequência desconhecida	aplasia eritróide pura (AEP) mediada por anticorpos positiva
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	trombose do "shunt", incluindo equipamento de diálise (pacientes com insuficiência renal crônica)

<sup>1</sup> As frequências não puderam ser calculadas a partir de ensaios clínicos.

<sup>2</sup> Incluindo casos com resultado fatal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.





## 5. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Conforme o protocolo clínico apresentado pela CGSH, são critérios de inclusão para uso de EPO os **pacientes com doença falciforme** (anemia falciforme, S-beta-talassemia e hemoglobinopatia SC) com **reserva de ferro adequada** (saturação de transferrina acima de 20% e ferritina sérica mínima de 20 ng/ml para mulheres e 30 ng/ml para homens), **taxa de filtração glomerular** (*clearance* de creatinina) abaixo de 100/ml/min e um dos seguintes critérios abaixo:

- ✓ **Hb<7g/dl** que não obtiveram resposta satisfatória com o uso de hidroxiureia administrada na dose de pelo menos 20mg/kg/dia e por mais de 6 meses;
- ✓ **Redução de 2g/dl** dos níveis basais de Hb e aumento da **necessidade de transfusão de hemácias**;
- ✓ **Gestantes aloimunizadas**, sobretudo aquelas que faziam uso de HU antes da gravidez.

O protocolo traz como objetivo da terapia atingir a concentração alvo de **Hb de 10 g/dl**, a qual não deverá exceder 11 g/dl. A dose média seria de **30.000 a 40.000 UI** por semana. Os eventos adversos elencados para monitoramento são: hipertensão arterial, evento trombótico e aplasia de série vermelha.

Desse modo, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas publicadas sobre o medicamento eritropoietina para o tratamento de anemia em pacientes com doença falciforme e comprometimento renal. Segue no quadro 1 a estruturação da pergunta norteadora da busca sistematizada (Quadro 1).

<b>População</b>	Paciente com doença falciforme
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Eritropoietina, associada ou não à hidroxiureia
<b>Comparação</b>	Sem comparador específico
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Níveis de hemoglobina e outros

**Quadro 1.** Pergunta estruturada para elaboração da busca em literatura científica (PICO).

**PERGUNTA:**  
**O uso da eritropoietina é eficaz e seguro para o tratamento de anemia em pacientes com doença falciforme?**



A busca foi realizada na base de dados eletrônica PUBMED até a data de 22 de setembro de 2014, utilizando os seguintes termos: ((*erythropoietin OR epoetin OR darbepoetin [Title/Abstract]*)) AND (*sickle[Title/Abstract]*). Foram encontradas 171 referências. Após avaliação dos resumos/artigos completos, foram selecionados 17 estudos, não tendo tido restrição quanto ao tipo de estudo. Dentre os 17 estudos, 1 não estava disponível, 4 eram resumos e 12 artigos completos, tendo sido analisado 16 estudos.

Na base de dados SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) foi realizada busca em 24 de setembro de 2014 utilizando os termos: (*erythropoietin AND sickle*), (*eritropoietina AND falciforme*), (*poetin AND sickle*), *poetina AND falciforme*). Não foi encontrado nenhum estudo.

Na base de dados da Cochrane foi realizada busca em 24 de setembro de 2014 utilizando os termos: ("*erythropoietin*" in Title, Abstract, Keywords and "*sickle*" in Title, Abstract, Keywords) e ("*epoetin*" in Title, Abstract, Keywords and "*sickle*" in Title, Abstract, Keywords) e não foi encontrada nenhuma revisão sistemática.

Foi incluída, adicionalmente, uma publicação que apresentou revisão sistemática sobre o manejo do paciente com DF (NIH, 2014) (ver seção 6).

### **5.1 Evidências clínicas para pacientes com doença falciforme e algum nível de comprometimento renal associado**

Dentre os estudos encontrados, sete deles avaliaram 30 pacientes com doença falciforme associada a algum nível de comprometimento renal, porém não foram estudados desfechos para monitorar a função renal (Quadro 2). Dentre eles, três estudos (7 pacientes) utilizaram doses de 200 a 480 U/Kg/semana, por 1 a 9 meses e não utilizaram hidroxiureia antes, durante ou depois ao tratamento com EPO para efeitos de comparação (Roger *et al.*, 1991; Steinberg, 1991; Tomson *et al.*, 1992). Um deles observou aumento de hematócrito, porém, como houve uso concomitante de sulfato ferroso, não se pode concluir que esse resultado ocorreu apenas devido ao uso de EPO (Steinberg, 1991). Em outro estudo houve diminuição do hematócrito e Hb total (Tomson *et al.*, 1992) e no último não foi observada resposta em relação à Hb total (Roger *et al.*, 1991). Nos três estudos não houve mudança nos níveis de HbF.



Outros dois estudos administraram doses maiores de EPO. O primeiro utilizou de 600 a 1.500 U/Kg/semana de EPO por aproximadamente 19 semanas em cinco pacientes, sendo apenas um com insuficiência renal crônica. Como resultado do uso de EPO, não houve alteração nos reticulócitos e HbF, ainda quando utilizada junto à hidroxiureia, e dois pacientes apresentaram crises de dor (Goldberg *et al.*, 1990).

No segundo, o maior estudo encontrado em pacientes com DF/doença renal (13 pacientes), foram utilizadas doses de 107 a 2.700 U/Kg/semana por 16 semanas e a hidroxiureia foi administrada antes, durante ou após o tratamento com EPO. A resposta encontrada foi o aumento de Hb, HbF e células-F. Esse estudo teve como objetivo avaliar e relatar a experiência do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) no uso de EPO em pacientes com DF e doença renal. Os pesquisadores concluíram, que, apesar dos grupos tratados serem pequenos, com tratamentos heterogêneos, e definidos retrospectivamente, a EPO poderia ser útil nesse grupo de pacientes que não toleram doses de HU de 15 mg/kg, sendo que a adição de EPO poderia permitir dosagens maiores de HU. Os pesquisadores ressaltaram que utilizam doses de EPO maiores do que aquelas administradas em pacientes com doença renal terminal, sem aparente efeito danoso. Assim, acreditam que EPO pode ser considerada como complementar à terapia com HU em pacientes com DF de alto risco, Hb e reticulócitos baixos e deterioração da função renal, particularmente quando a terapia com HU é limitada pela reserva de eritróide (Little *et al.*, 2006).

Um estudo retrospectivo investigou oito pacientes com DF e doença renal terminal e que utilizaram EPO. Um grupo de quatro pacientes iniciou o tratamento com a dose 70 U/kg/semana de epoetina beta por 2 meses, e 150 U/kg/semana nos meses seguintes. Os demais pacientes utilizaram desde o início a dose máxima recomendada pelos *guidelines* para pacientes com doença renal crônica, 150 U/kg/semana de darbepoetina em 3 pacientes e 150 U/kg/semana de epoetina beta em 1 paciente. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas médias de Hb e ferritina, nos índices de saturação de transferrina, nos números de hospitalização e de transfusão (Zumrutdal, 2010).

O último estudo analisou o uso de 30-150 mcg/semana de darbepoetina em relação à necessidade de transfusão. Foi avaliado um paciente por 20 semanas e a conclusão é que o medicamento reduziu o número de transfusões (Schettler e Wieland, 2009).



Referência	Paciente	Intervenções	Desfechos	Resultados	Observações
(Goldberg <i>et al.</i> , 1990)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 pacientes com doença falciforme (HbSS);</li> <li>- 1 paciente com insuficiência renal crônica;</li> <li>- 3 pacientes que receberam HU:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb: 5.2, 4.4, 5.8 mmol/L;</li> <li>- níveis de ferritina e ferro normais e 2 com sobrecarga de ferro.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FASE 1: EPO duas vezes ao dia/1 dia por semana/8 semanas               <ul style="list-style-type: none"> <li>- semanas 1 e 2: 600 U/kg;</li> <li>- semanas 3 e 4: 1100 U/kg;</li> <li>- semanas 5 e 8: 1500 U/kg;</li> </ul> </li> <li>- FASE 2: 3 pacientes receberam tratamento com HU 5 a 7 semanas após fase 1 (dose final de 11, 9 e 23 mg);</li> <li>- FASE 3: HU + EPO 1500 U/kg duas vezes ao dia/1 dia por semana/4 semanas;</li> <li>- Comparação: dados coletados do tratamento prévio à EPO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- F-reticulócitos;</li> <li>- Células F;</li> <li>- HbF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase 1 (EPO): não houve mudança significativa nos níveis de F-reticulócitos, Células F, HbF, Hb, reticulócitos;</li> <li>- Fase 2 (HU): resultado em 3 pacientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento substancial nos níveis de F-reticulócitos, células F, HbF e HbF por células F após o uso da HU;</li> <li>- redução da bilirrubina e desidrogenase láctica;</li> </ul> </li> <li>- Fase 3 (HU+EPO): não houve mudança nos níveis de F-reticulócitos, células F, HbF;</li> <li>- Nos 5 pacientes a EPO foi inefetiva sozinha ou associada à HU.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultado não pode ser atribuído à falta de ferro;</li> <li>- Não houve aumento da pressão sanguínea;</li> <li>- 2 pacientes tiveram crises de dor coincidente com o uso da EPO.</li> </ul>
(Steinberg, 1991)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 pacientes com anemia falciforme, anemia severa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 51 anos, creatinina sérica de 3.5 mg/dL, volume globular 0,13;</li> <li>- 59 anos, Hb 5.3g/dL, creatinina sérica de 1.4 mg/dL; volume globular 0,15;</li> <li>- Falência renal pré-diálise.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPO 100 U/kg/3 x por semana (aumento mensal escalonado);</li> <li>- 7 e 9 meses;</li> <li>- Sulfato de ferro 300 mg/3 x por dia;</li> <li>- Comparação: dados coletados do tratamento prévio à EPO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematócrito: alcance de 0,20 para o volume globular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de 45% no volume globular (7 e 9 meses);</li> <li>- Nenhum efeito nos níveis de HbF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não havia status de transfusões anteriores e de ferro.</li> </ul>
(Roger <i>et al.</i> , 1991)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 pacientes com anemia falciforme (HbSS):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 45 anos, Hb 4.4g/dL;</li> <li>- 36 anos, Hb 5.3g/dL;</li> <li>- Falência renal/diálise.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPO recombinante humana até 160 U/kg/3 x semana;</li> <li>- paciente 1: 3 meses; paciente 2: 4 semanas;</li> <li>- Comparação: dados coletados do tratamento prévio à EPO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb;</li> <li>- Hb S;</li> <li>- Hb F;</li> <li>- Níveis de EPO sérica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente 1: uso por 3 meses e nenhuma resposta;</li> <li>- Paciente 2: uso por 4 meses e suspensão do uso de EPO por crise de falcização de células.</li> </ul>	
(Tomson <i>et al.</i> , 1992)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 pacientes com anemia falciforme (HbSS);</li> <li>- falência renal;</li> <li>- 2 em diálise;</li> <li>- sobrecarga de ferro.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPO 100 a 150 U/kg/2 x por semana;</li> <li>- 12 semanas;</li> <li>- Transfusão de sangue prévia ao tratamento com EPO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reticulócitos;</li> <li>- BFU-E, MCV;</li> <li>- Hb total;</li> <li>- Hematócrito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de reticulócitos, BFU-E, MCV e HbS;</li> <li>- Nenhuma mudança de HbF e HbA2;</li> <li>- Diminuição de hematócrito e hemoglobina total.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 paciente saiu do estudo na 9ª semana por peritonite bacteriana (diálise peritoneal);</li> <li>- Nenhuma crise de falcização.</li> </ul>



Referência	Paciente	Intervenções	Desfechos	Resultados	Observações
(Little <i>et al.</i> , 2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 13 pacientes com DF (12 HbSS, 1HbSC);</li> <li>- 24 a 70 anos (mediana 51 anos);</li> <li>- TFG: 0 a 128 ml/min (mediana de 69 ml/min);</li> <li>- 12 pacientes com hipertensão pulmonar associada à falcização, sendo 5 com hipertensão pulmonar e TGF inferior a 80 ml/min;</li> <li>- 3 pacientes (2HbSS, 1 HbSC) foram tratados com EPO por razões diversas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPO ou EPO de longa duração (darbopoetina), média de duração de 16 meses:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupo A (DF de alto risco com intolerância à HU por reticulocitopenia; n=5): EPO foi administrada subsequentemente à HU; doses de EPO de <math>\geq 327</math> a 2718 U/Kg/semana e mediana de <math>\geq 963</math> U/Kg/semana;</li> <li>- grupo B (DF de alto risco com relativa insuficiência renal/TFG&lt;80 ml/min; n=4): EPO foi administrada conjuntamente à HU; doses de EPO de <math>&gt;107</math> a 734 U/Kg/semana e mediana de <math>\geq 589</math> U/Kg/semana;</li> <li>- grupo C (DF com características diversas; n=3): tratamento específico para cada caso.</li> </ul> </li> <li>- Comparação: dados coletados do tratamento prévio com HU.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb;</li> <li>- HbF;</li> <li>- Células F (%);</li> <li>- Desidrogenase láctica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados de 9 pacientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- HgB (g/dL): mediana aumentou de 6.4 (4.7 - 8.6) para 8.5 (6.7 - 11.5);</li> <li>- HbF: mediana aumentou de 5 (1.6 - 14) para 13.5 (3.1 - 21);</li> <li>- Células F (%): mediana aumentou de 22 (13 - 66) para 47.5 (24 - 75);</li> <li>- Desidrogenase láctica (UI/L): reduziu de 388 (222 - 929) para 327 (202 - 433).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 pacientes não apresentaram agravamento da DF, mudanças nos sintomas oftalmológicos, nem trombozes clínicas;</li> <li>- Não houve evidência para aplasia pura dos glóbulos vermelhos ou hipertensão sistêmica;</li> <li>- Um paciente apresentou exacerbação da hepatopatia falciforme.</li> </ul>
(Schettler e Wieland, 2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 paciente com DF (HbSS);</li> <li>- Falência renal em hemodiálise, 57 anos, sobrecarga de ferro.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPO (darbopoetina) 30-150 mcg/semana;</li> <li>- 20 semanas;</li> <li>- Transfusão quando a concentração de Hb ficou abaixo de 5.0 g/dL;</li> <li>- Dados coletados ao longo do período de observação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de transfusões.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPO 30 a 100 mcg/semana: 0.027 transfusões/dia;</li> <li>- EPO 150 mcg/semana: 0.015 transfusões/dia;</li> <li>- EPO 100 mcg/semana: 0.032 transfusões/dia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Houve manutenção do número de crises de DF.</li> </ul>
(Zumrutdal, 2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 pacientes;</li> <li>- <math>42 \pm 11.7</math> anos;</li> <li>- doença renal terminal;</li> <li>- 1 pré-diálise e 5 em diálise;</li> <li>- Hb: 5.1 a 6.4 g/dL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epoetina beta 70 U/kg/semana por 2 meses e 150 U/kg/semana nos meses seguintes em 4 pacientes em diálise (Hb: 7-8 g/dL);</li> <li>- Dose máxima para pacientes com DRC:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- darbopoetina 150 U/kg/semana em 3 pacientes;</li> <li>- epoetina beta 150 U/kg/semana em 1 paciente;</li> </ul> </li> <li>- 12 meses;</li> <li>- 1 paciente recebeu HU durante o estudo (500 mg/dia);</li> <li>- Comparação: dados retrospectivos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb;</li> <li>- Ferritina;</li> <li>- Saturação de transferrina;</li> <li>- Número de hospitalização;</li> <li>- Transfusão.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias de Hb e ferritina, nos índices de saturação de transferrina, nos números de hospitalização e de transfusão;</li> <li>- Em 6 pacientes houve queda de Hb (não estatisticamente significativa).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhum evento trombolítico;</li> <li>- 5 pacientes não responderam e o uso de EPO foi interrompido;</li> <li>- Causa da anemia pode não ser insuficiência de EPO.</li> </ul>

**Quadro 2.** Estudos que utilizaram eritropoietina em pacientes com doença falciforme e doença renal associada.



## 5.2 Evidências clínicas para pacientes com doença falciforme sem complicações adicionais

Foram encontrados 3 estudos completos e 4 resumos que avaliaram EPO em 40 pacientes com DF sem complicações adicionais. Os estudos foram muito heterogêneos em relação à dose de EPO (400 a 3.000 U/Kg/semana), ao uso de HU, ao uso concomitante de sulfato ferroso (400 a 3.000 U/Kg/semana) e aos resultados encontrados. Seguem os principais achados (Quadro 3).

Dois estudos não associaram HU à EPO e nem compararam com HU antes ou depois. Em um deles, os pacientes foram divididos em dois grupos, um com uso concomitante de sulfato ferroso e outro sem sulfato ferroso. Como resultado, no primeiro estudo, o grupo com sulfato ferroso apresentou duplicação de F-reticulócitos e no outro grupo o desfecho não foi atingido (Nagel *et al.*, 1993). No estudo seguinte houve uso de sulfato ferroso concomitante e todos os pacientes apresentaram aumento moderado de HbF (Bourantas *et al.*, 1994).

Dois estudos associaram HU à EPO. No primeiro, a associação resultou em elevação estatisticamente significativa dos níveis de HbF, Hb total, células vermelhas e volume corpuscular médio (MCV) quando comparada aos valores da linha de base (El-Hazmi *et al.*, 1995a). No seguinte, a combinação de EPO+HU elevou os níveis de HbF em 5 de 7 pacientes, quando comparada ao uso de HU sozinha (El-Hazmi *et al.*, 1995b).

No estudo de Goldberg e colaboradores, foram administradas doses de 600 a 1.500 U/Kg/semana de EPO por aproximadamente 19 semanas em 5 pacientes, sendo um deles com insuficiência renal crônica. Após o uso de EPO, seguiu-se uma fase de HU sozinha, e na sequência a associação de EPO + HU. Como resultado do uso de EPO, não houve alteração nos reticulócitos e HbF, ainda quando utilizada junto à hidroxiureia, e 2 pacientes apresentaram crises de dor (Goldberg *et al.*, 1990). Outro estudo conduzido por Goldberg e col. não observou efeito na porcentagem de F-reticulócitos e células-F com o uso sozinho de EPO quando comparado à linha de base ou do uso de EPO associada à HU quando comparada ao uso de HU sozinha (Goldberg *et al.*, 1992).

Um estudo administrou HU antes do tratamento com EPO, tendo sido observado aumento de F-reticulócitos e de HbF em todos os 4 pacientes em avaliação, quando comparado ao uso de HU (Rodgers *et al.*, 1993).



Referência	Paciente	Intervenções	Desfechos	Resultados	Observações
(Goldberg <i>et al.</i> , 1990)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 pacientes com doença falciforme (HbSS);</li> <li>- 1 paciente com insuficiência renal crônica;</li> <li>- 3 pacientes que receberam HU:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb: 5.2, 4.4, 5.8 mmol/L;</li> <li>- níveis de ferritina e ferro normais e 2 com sobrecarga de ferro.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FASE 1: EPO duas vezes ao dia/1 dia por semana/8 semanas               <ul style="list-style-type: none"> <li>- semanas 1 e 2: 600 U/kg;</li> <li>- semanas 3 e 4: 1100 U/kg;</li> <li>- semanas 5 e 8: 1500 U/kg;</li> </ul> </li> <li>- FASE 2: 3 pacientes receberam tratamento com HU 5 a 7 semanas após fase 1 (dose final de 11, 9 e 23 mg);</li> <li>- FASE 3: HU + EPO 1500 U/kg duas vezes ao dia/1 dia por semana/4 semanas;</li> <li>- Comparação: dados coletados do tratamento prévio à EPO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- F-reticulócitos;</li> <li>- Células F;</li> <li>- HbF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fase 1 (EPO): não houve mudança significativa nos níveis de F-reticulócitos, Células F, HbF, Hb, reticulócitos;</li> <li>- Fase 2 (HU): resultado em 3 pacientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento substancial nos níveis de F-reticulócitos, células F, HbF e HbF por células F após o uso da HU;</li> <li>- redução da bilirrubina e desidrogenase láctica;</li> </ul> </li> <li>- Fase 3 (HU+EPO): não houve mudança nos níveis de F-reticulócitos, células F, HbF;</li> <li>- Nos 5 pacientes a EPO foi inefetiva sozinha ou associada à HU.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultado não pode ser atribuído à falta de ferro;</li> <li>- Não houve aumento da pressão sanguínea;</li> <li>- 2 pacientes tiveram crises de dor coincidente com o uso da EPO.</li> </ul>
(Goldberg <i>et al.</i> , 1992) (Resumo)	- 3 pacientes com DF.	- EPO escalonada, seguida por HU sozinha e EPO + HU.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- F-reticulócitos;</li> <li>- Células-F.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhum efeito significativo com o uso de EPO e da associação de EPO à HU na porcentagem de F-reticulócitos e células-F;</li> <li>- O tratamento apenas com HU aumentou 1.5 a 7 vezes as células-F e 2.3 a 2.7 vezes a porcentagem de HbF, dentre outros resultados importantes como a diminuição da severidade e frequência das crises de dor.</li> </ul>	
(Nagel <i>et al.</i> , 1993)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo duplo-cego + protocolo de follow-up aberto;</li> <li>- 10 pacientes com anemia falciforme (HbSS), sem complicações outras;</li> <li>- 20 - 39 anos;</li> <li>- 1 perda pela necessidade de transfusão.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo A (5 pacientes/sem ferro): EPO em dose escalonada (400 a 1500 U/Kg/2 x semana/12 semanas) alternando com placebo;</li> <li>- Grupo B: (4 pacientes/com ferro): EPO escalonada (1000 a 1500 U/Kg/semana).               <ul style="list-style-type: none"> <li>- em 3 pacientes: sulfato ferroso 325 mg/3 x dia.</li> </ul> </li> <li>- Comparação: dados coletados do tratamento prévio à EPO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Duplicação de F-reticulócitos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo A: nenhum paciente respondeu;</li> <li>- Grupo B: 4 pacientes responderam; 3 pacientes confirmaram esse resultado no estudo aberto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Critérios de exclusão extenso;</li> <li>- 7 pacientes apresentaram crise de dor, 2 que receberam EPO e 5 após placebo;</li> <li>- 1 paciente apresentou aumento de células densas.</li> </ul>



Referência	Paciente	Intervenções	Desfechos	Resultados	Observações
(Rodgers <i>et al.</i> , 1993)	- 4 pacientes (3 HbSS e 1 DF/beta-talassemia); - 31 - 37 anos, homens.	- EPO: - sem 1= 1000 U/kg/1x sem - sem 2= 1000 U/kg/2x sem - sem 3 e 4= 1000 U/kg/3x sem - sem 5 e 6= 2000 U/kg/3x sem - sem 7= 3000 U/kg/3x sem  - Tratamento prévio com hidroxiureia sozinha (5 a 15 meses) 1x/dia/4 dias por semana; - Sulfato de ferro 325 mg/3x dia/7 semanas.	- F-reticulócitos; - Hb F; - Bilirrubina.	- Aumento de F-reticulócitos e de hemoglobina F nos 4 pacientes; - aumento de 48% de HbF (estatisticamente significativa) e de 28% de F-reticulócitos em 3 pacientes comparados ao tratamento com hidroxiureia; - aumento de 100% de HbF e de 3 vezes F-reticulócitos no paciente beta-talassemia comparado ao tratamento com hidroxiureia; - Bilirrubina indireta sérica caiu de 0.8±2.9 para 0.5±0.1 mg/dL.	
(El-Hazmi <i>et al.</i> , 1995a) (Resumo)	- 6 pacientes com anemia falciforme severa.	- EPO 400 a 800 U/Kg/semana + HU 20 a 25/mg/kg, 4 semanas; - após esse período apenas HU por 6 a 12 meses; - Ácido fólico e ferro concomitante.	- HbA2; - HbF; - Células HbF; - Bilirrubina; - Reticulócitos.	- Elevação dos níveis de HbF, células HbF, Hb total, células vermelhas e MCV (estatisticamente significativa); - Redução de reticulócitos e bilirrubina total (estatisticamente significativa).	
(El-Hazmi <i>et al.</i> , 1995b) (Resumo)	- 7 pacientes com DF, forma severa da doença: - 4 com anemia falciforme (18 a 40 anos); - 3 DF/beta-talassemia (20 a 47 anos).	- EPO 400 U/Kg/semana + HU, 3 a 4 semanas. - Tratamento prévio (12 meses) e posterior com hidroxiureia sozinha. - Comparação: hidroxiureia	- HbA2; - HbF; - Células HbF; - Reticulócitos; - Plaquetas.	- 2 pacientes não responderam ao tratamento prévio com HU; - Combinação de EPO e HU elevou os níveis de HbF; em 5 pacientes, enquanto que em 2 pacientes houve redução de HbF.	- Células brancas e plaquetas não reduziram, apontando não ter havido efeito tóxico.
(Bourantas <i>et al.</i> , 1994) (Resumo)	- 6 pacientes DF/beta-talassemia.	- EPO 500 U/Kg; - 3 meses; - Sulfato ferroso 300 mg/dia concomitante	- HbF.	- Todos os pacientes apresentaram aumento moderado de HbF (1.25 a 12 vezes).	

**Quadro 3.** Estudos que utilizaram eritropoietina em pacientes com doença falciforme sem complicações adicionais.





### 5.3 Evidências clínicas em crianças com doença falciforme e em mulheres com doença falciforme e grávidas

Dois estudos avaliaram o uso de EPO em pacientes grávidas. No primeiro foi utilizada em 5 pacientes a dose de 200 U/kg/d, da 30ª semana de gravidez até a 4ª semana após parto, com uso concomitante de sulfato ferroso. Como resultado, houve aumento moderado de HbF e Hb total e redução da necessidade de transfusão (Bourantas *et al.*, 1996). O segundo estudo avaliou uma paciente, que utilizou 20.000 U de EPO em dias alternados por 8 semanas e após esse período, semanalmente até a 12ª semana, e ferro intravenoso. Foi observada melhora rápida nos níveis de Hb (Tan *et al.*, 2007) (Quadro 4).

Um estudo avaliou o uso de EPO em crianças com DF que iriam realizar cirurgia. Após o uso de EPO, não houve necessidade de realizar transfusão previamente à cirurgia, além de ter sido observado o aumento de Hb e HbF (Furness *et al.*, 2009) (Quadro 4).



Referência	Paciente	Intervenções	Desfechos	Resultados
(Bourantas <i>et al.</i> , 1996)	- 5 pacientes grávidas; - 18 e 40 anos com DF/beta-talassemia.	- EPO recombinante humana 200 U/kg/d; - da 30 <sup>a</sup> semana de gravidez até a 4 <sup>a</sup> após parto; - Sulfato de ferro 300 mg/d concomitante; - Comparação: dados de gravidezes anteriores das mesmas pacientes;	- Dor; - Episódio hemolítico; - Infecções; - Sintomas; - Testes hematológicos; - Função renal e hepática.	- Boa tolerabilidade (1 crise moderada de vaso-oclusão); - Aumento moderado da HbF (1,5 a 2 vezes os níveis iniciais) e Hb total com inibição da vaso-oclusão; - Aumento de células-F, MCH, MCV e não de MCHC; - PA, funções renal e hepática normais; - 5 pacientes com melhora geral do estado e com redução da necessidade de transfusão (apenas uma transfusão) e de outros medicamentos; - Média de semanas de gestação: 38,8 com EPO x 34,8 gestação anterior; - Média do peso fetal: 3,236 Kg com EPO x 2,490 Kg.
(Tan <i>et al.</i> , 2007)	- 1 paciente, 27 anos, grávida; - Hb: 6.7 g/dL.	- EPO 20.000 U, dias alternados por 8 semanas e após semanalmente até a 12 <sup>a</sup> semana; - Ferro intravenoso diário; - Comparação: dados coletados ao longo do período de observação.	- Hb	- Melhora rápida nos níveis de Hb.
(Furness <i>et al.</i> , 2009)	- 3 crianças com DF; - 7, 8 e 10 anos (Hb: 7.0; 7.4; 6.5 g/dL); - Necessidade de cirurgia (adenotonsilectomia e colecistectomia).	- EPO 100-200 UI/kg/2 vezes por semana; - 1 a 2 meses; - Hidroxiureia 16 a 30 mg/kg/d por 1 mês a longo período; - Comparação: dados coletados ao longo do período de observação.	- Necessidade de transfusão; - Hb; - HbF (total); - HbF (%).	- Não houve necessidade de transfusão pré-cirurgia; - Aumento de Hb, HbF (total), HbF (%).

**Quadro 4.** Estudos que utilizaram eritropoietina em crianças e em pacientes grávidas.



## 6. PROTOCOLOS E RECOMENDAÇÕES DE USO DE EPO EM PACIENTES COM DF

### 6.1 Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014 (NIH, 2014)

Em 2009, o *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI - *National Institutes of Health*) convocou uma painel de especialistas para desenvolver o *guideline* “*Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report 2014*”. A elaboração do *guideline* foi iniciada em 2010, contando com um grupo de síntese de evidências independente do grupo de especialistas. Para a elaboração, foi realizada revisão sistemática na literatura científica para avaliar a força da qualidade das evidências para recomendações relacionadas à doença falciforme. As buscas foram realizadas em diversas bases de dados (*Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), TOXLINE, and Scopus*).

A metodologia para realização das estratégias de buscas partiu de uma divisão previamente estabelecida pelo grupo de metodologia da doença falciforme em cinco seções:

- ✓ Cuidados preventivos e manutenção da saúde (antibióticos, *screening*, pressão sanguínea e outros);
- ✓ Complicações agudas;
- ✓ Complicações crônicas;
- ✓ Hidroxiureia;
- ✓ Transfusões sanguíneas.

Para proceder a busca por evidências científicas com foco na **doença renal aguda**, foi elaborada a seguinte pergunta: “Em pessoas com DF e com falência aguda renal<sup>v</sup>, quais são as estratégias mais efetivas para reduzir mortalidade e risco de desenvolvimento de doença renal terminal?”. Como resultado da busca, essa revisão não identificou estudos comparativos para

---

<sup>v</sup> A **falência aguda renal** é definida no *guideline* com uma rápida redução na função renal manifestada pela elevação da creatinina sérica e redução na taxa de filtração glomerular (TFG), com ou sem um declínio na produção de urina. Quando associada com falência múltipla de órgãos aguda atribuída à vaso-oclusão difusa, a falência aguda renal pode responder à transfusão de células vermelhas. Entretanto, os benefícios da transfusão para outras causas da falência em pacientes com DF não têm sido relatada.



demonstrar a superioridade de uma abordagem particular para diagnóstico ou tratamento em pessoas com DF. Os estudos encontrados se caracterizaram, em grande parte, por estudos descritivos de pessoas que desenvolveram complicações renais. Assim, as recomendações de manejo para pacientes com DF foram elaboradas com base na aplicação de terapias para falência renal aguda a partir de outras populações de pacientes.

Para realizar a busca por evidências científicas com foco na **doença renal crônica**<sup>vi</sup>, foi elaborada a seguinte pergunta: “Em pessoas com DF e com DRC, quais são as intervenções (incluindo farmacoterapia, diálise e transplante renal) que retardam a deterioração da função renal, previnem o desenvolvimento da doença renal terminal e reduzem a mortalidade?”. A partir dessa pergunta, foram encontrados 1 estudo clínico randomizado, 5 estudos observacionais e 10 relatos de caso para manejo de complicações renais agudas e crônicas em pacientes com DF. Embora numerosas anomalias renais relacionadas com DF tenham sido descritas na literatura, a maioria não apresentou abordagens terapêuticas eficazes ou prognóstico claro, e a qualidade geral das evidências foi baixa.

Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de 22 adultos normotensos com DF e microalbuminúria persistente encontrou que captopril (25 mg/dia) por seis meses reduziu significativamente albuminúria.

Um estudo observacional incluiu mais de 300 indivíduos com anemia falciforme e avaliou a disfunção renal. Dez pessoas apresentaram proteinúria (proteína urinária,  $\geq 0.5$  g por dia) e concentrações de creatinina sérica de  $< 2,0$  mg/dL. Eles foram submetidos ao tratamento com enalapril por 2 semanas e apresentaram uma diminuição na proteinúria com um decréscimo médio de 57% abaixo da linha de base. Um estudo observacional de 191 pacientes HbSS com um acompanhamento médio de 2,19 anos demonstrou que a excreção de microalbumina foi normalizada em 44% dos pacientes tratados com hidroxureia e em 56% dos pacientes tratados com inibidores de ECA (Enzima Conversora de Angiotensina).

Após avaliar os estudos encontrados, o protocolo não traz recomendação de uso de EPO em pacientes com doença renal aguda ou crônica em nenhuma situação, seja com base em evidência ou no painel de especialistas.

---

<sup>vi</sup> O protocolo usa a definição do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) para **doença renal crônica (DRC)**, como apresentando uma taxa de filtração glomerular (TFG) de  $< 60$  mL/min/1,73 mL durante mais de 3 meses, com ou sem danos renais ou ter evidência de danos nos rins por mais de 3 meses, com ou sem TFG diminuído. A evidência de danos nos rins inclui anomalias patológicas ou marcadores de dano renal (ou seja, a proteinúria) independente da causa.



## 6.2 Protocolos clínicos nacionais de uso de EPO em pacientes com DF

Para orientar o uso da EPO no Brasil, caso seja incorporada para a indicação proposta, a solicitação recebida pela Conitec veio acompanhada de proposta de Protocolo Clínico do estado do Rio de Janeiro para uso de EPO em doença falciforme. Além desse protocolo, foi realizado contato com um grupo da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp, que nos encaminhou o protocolo de São Paulo. Segue quadro comparativo entre os dois protocolos clínicos (Quadro 5).

	Protocolo RJ	Protocolo SP	
<b>Dose inicial / semana</b>	200 UI/kg (30.000 a 40.000 UI/semana).	30.000 a 40.000 UI/semana.	
<b>Associação à HU</b>	Não relatado	Não relatado.	
<b>Objetivo</b>	Atingir Hb de 10 g/dl ou a manutenção do nível de Hb suficiente para reduzir a necessidade transfusional.	A concentração alvo de Hb é 9 g/dl. A concentração de Hb deverá ser monitorada a cada 2 semanas para que não exceda 10 g/dl.	
<b>Eventos para monitorar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensão arterial.</li> <li>- Evento trombótico.</li> <li>- Aplasia de série vermelha.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensão arterial.</li> <li>- Evento tromboembólico.</li> <li>- Aplasia seletiva de série vermelha.</li> <li>- Número de episódios dolorosos para determinar eventual efeito da elevação da Hb sobre a frequência de crises vasooclusivas.</li> </ul>	
<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>	Pacientes com doença falciforme (anemia falciforme, S-beta-talassemia e hemoglobinopatia SC) com reserva de ferro adequada (saturação de transferrina acima de 20% e ferritina sérica mínima de 20 ng/ml para mulheres e 30 ng/ml para homens), taxa de filtração glomerular ( <i>clearance</i> de creatinina) abaixo de 100/ml/min e um dos seguintes critérios abaixo:	Os pacientes com DF que apresentarem reservas de ferro adequadas (saturação de transferrina acima de 20% e ferritina sérica mínima de 20 ng/mL para mulheres e 30 ng/mL para homens) e um dos seguintes critérios:	
	<b>Hb</b>	Hb<7g/dl que não obtiveram resposta satisfatória com o uso de hidroxiureia administrada na dose de pelo menos 20mg/kg/dia e por mais de 6 meses.	Hb<6g/dl que não tiveram elevação com uso de hidroxiureia.
	<b>Hb e TFG</b>	-	Redução de 2g/dL dos níveis basais de hemoglobina e indícios de comprometimento glomerular, como filtração glomerular abaixo de 100ml/min.
	<b>Transfusão</b>	Redução de 2g/dl dos níveis basais de Hb e aumento da necessidade de transfusão de hemácias.	Aumento da necessidade transfusional.
	<b>Ecocardiografia</b>	-	Alterações cardíacas em ecocardiografia que indiquem remodelamento cardíaco ou hipertensão pulmonar, com níveis de Hb<8g/dL e que estarão sujeitos a entrar em regime de transfusão.
<b>Gestante</b>	Gestantes aloimunizadas, sobretudo aquelas que faziam uso de HU antes da gravidez.	Não inclui.	

**Quadro 5.** Comparação entre os protocolos clínicos do RJ e de SP para uso de EPO em pacientes com DF.



## 7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

De acordo com a estimativa informada pela CGSH, no Brasil há 27.325 pacientes com DF no Brasil, com uma estimativa de **683** pacientes (2,5%) que preencheriam os critérios de inclusão propostos. Com um custo mensal de R\$ 350,00 por paciente, o valor anual de gasto com EPO para essa indicação seria de **R\$ 2.863.222,80** (ver tabela de impacto orçamentário no Anexo I).

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da busca sistematizada foram encontrados e avaliados 16 estudos em pacientes com doença falciforme, dos quais, sete avaliaram eritropoietina em pacientes com doença falciforme sem outras complicações, sete em pacientes com comprometimento renal, dois em grávidas e dois em crianças. Os estudos, de um modo geral, foram muito heterogêneos em relação à dose de eritropoietina (400 a 3.000 U/Kg/semana), à associação de hidroxirúeia e sulfato ferroso e aos resultados encontrados, além de terem incluído poucos pacientes.

No maior estudo encontrado em pacientes com doença falciforme associada à doença renal (13 pacientes) foram utilizadas doses de 107 a 2.700 U/Kg/semana por 16 semanas e a hidroxiureia foi administrada antes, durante ou após o tratamento com EPO. Como conclusão, a EPO poderia ser útil nesse grupo de pacientes que não toleram doses de HU de 15 mg/kg, sendo que a adição de EPO poderia permitir dosagens maiores de HU.

Cabe ressaltar que, em busca por estudos em andamento no *Clinical Trials*<sup>vii</sup>, foi encontrado um estudo realizado e finalizado em 2009 pelo NIH (*Hydroxyurea and Erythropoietin to Treat Sickle Cell Anemia* - Hidroxiureia e eritropoietina para o tratamento de anemia falciforme) que poderia ser mais conclusivo sobre os benefícios da EPO na doença falciforme. Entretanto, os resultados não foram publicados, e em contato com NIH, a informação foi de que os resultados ainda não foram analisados.

Assim, diante dos estudos encontrados não se pôde concluir quais são os reais benefícios e danos do uso de eritropoietina no grupo de pacientes em questão, além de que os achados

---

<sup>vii</sup> <https://clinicaltrials.gov/>



foram obtidos a partir de estudos observacionais e descritivos e de baixa qualidade metodológica.

## **9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC, em sua 31ª reunião ordinária, realizada nos dias 03 e 04/12/2014, deliberaram após discussão, por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS da eritropoetina para o tratamento de anemia em pacientes com doença falciforme e comprometimento renal associado conforme solicitação da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados.

Durante a reunião foi discutido que as evidências apresentadas são fracas e baseadas em estudos observacionais e descritivos e de baixa qualidade metodológica. Além disso, foi levantada a preocupação de que, dependendo da complicação associada à doença falciforme, como por exemplo, hipertensão pulmonar, o aumento nos níveis de hemoglobina poderia ser prejudicial ao invés de benéfico ao paciente. Ressaltou-se ainda que os estudos com eritropoietina para outras indicações apontam efeitos adversos importantes.

Assim, o cenário seria de muita incerteza em relação aos benefícios, aos danos, à dose, à associação à hidroxirueia e aos subgrupos de pacientes com doença falciforme que poderiam se beneficiar do uso de eritropoietina, e então, o uso de eritropoietina no SUS conforme a solicitação da CGSH seria muito questionável. Na reunião da CONITEC que avaliará as contribuições da consulta pública será discutida a necessidade de realização de estudo sobre o tema.

## **10. CONSULTA PÚBLICA**

Na consulta pública foram recebidas 11 contribuições no total, conforme quadro 6. Duas médicas contribuíram via formulário do paciente e apresentaram suas experiências com o uso de EPO em pacientes com DF. Relataram os seguintes pontos positivos: diminuição do número de transfusões (maior ganho com o uso de EPO), independente ou não do comprometimento renal; diminuição das crises álgicas e do acometimento grave de órgãos; retorno do



hematócrito basal; melhora dos sintomas de cansaço e da qualidade de vida (associada à redução da dose de hidroxiureia); melhora da cicatrização de úlcera de perna; os pacientes, mesmo em diálise, relatam que com a suspensão da droga transfundem mais e aumentam a ida a emergência; os pacientes em geral (adultos, impossibilidade transfusional ou mesmo dependência de transfusões, gestantes, com/sem nefropatia, Hb abaixo de 4g) apresentam resposta satisfatória com o uso de EPO sem efeitos colaterais adversos. Com pontos negativos, foram apresentadas as questões da via da administração - subcutânea - e da apresentação disponível no mercado de apenas 4000 UI, o que acarreta em uso de 2 a 3 doses de uma vez. Por fim, foi ressaltada a importância aos pacientes que só respondem a HU quando associada à EPO e que deveria ser liberada para os pacientes mesmo sem IRC, pois a EPO é utilizada em pacientes com DF com ou sem IRC com resultados eficazes, com segurança para os pacientes e boa adaptação dos mesmos ao tratamento.

TIPO DE CONTRIBUINTE	CONTRIBUIÇÕES
Empresa	1
Secretaria Municipal de Saúde	1
Instituição de saúde	2
Instituição de ensino	4
Outra	1
Formulário do paciente – médicas	2
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>

**Quadro 6.** Quantitativos de contribuições por tipo de contribuinte.

Segundo as instituições de saúde e de ensino, o tratamento da anemia grave (Hb abaixo de 6g/dl), ou queda progressiva de Hb conta com duas abordagens terapêuticas no SUS, hidroxiureia e transfusão regular (conforme já descrito no relatório), e que seria muito importante possibilitar o uso de EPO na rede pública para pacientes adultos, com anemia. Seguem alguns pontos destacados por esses contribuintes:

- ✓ ensaios clínicos mostram o uso de EPO isoladamente ou em conjunto com a hidroxiuréia;
- ✓ de acordo com a literatura, a deficiência relativa de EPO 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;





- ✓ a experiência da UNICAMP tem sido boa: EPO mesmo sem HU proporcionou aumento da Hemoglobina e redução/suspensão de transfusão e de quelação;
- ✓ não há como comparar os resultados obtidos e publicá-los pois não há padronização da EPO usada, visto que depende do resultado da licitação do Estado;
- ✓ nunca utilizaram uma EPO bem testada para estes casos, e a EPO da Biomanguinhos parece ter atividade razoável;
- ✓ sugestão para elaboração de um protocolo nacional, e uso de um tipo só de EPO;
- ✓ a não inclusão no arsenal terapêutico da doença falciforme é 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;
- ✓ “Eritropoietina é usada com frequência e como *standard of care* no meu hospital em crianças e adolescentes com doença falciforme. Usamos com frequência em crianças com insuficiência renal no uso de hidreia (HU), para poder atingir a dose clínica terapêutica”.

Por último, houve a contribuição de Bio-Manguinhos/Fiocruz, a qual informou que, produz desde 2006 a Alfaepoetina (2000 UI e 4000 UI) para o Programa do Componente Especializado (CEAF/DAF) principalmente para pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) e que em dezembro de 2014 houve a aprovação pela ANVISA da apresentação de 10000 UI. Bio-Manguinhos concorda com a indicação de uso da Alfaepoetina de 10000 UI em pacientes portadores de anemia falciforme e com comprometimento renal 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.

Nas sugestões de protocolo de uso de EPO, os critérios de inclusão recebidos foram de Hb < 7g/dl (igual indicação em análise) e Hb < 8 g/dl, e houve sugestão de dose semanal de 14000 UI por semana (a dose em avaliação foi de 30000 a 40000 UI por semana).

## 11. DELIBERAÇÃO FINAL

Na 34ª Reunião da CONITEC, realizada no dia 2 de abril de 2015, os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da



eritropoietina para tratamento da doença falciforme. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 114/2014.

Ao fim da discussão, houve a recomendação para realização de estudo - fomentado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da SCTIE - para avaliar a eficácia e segurança da EPO em pacientes com DF, e dependendo dos resultados, para padronizar seu uso no SUS.

## 12. DECISÃO

PORTARIA Nº 22, DE 8 DE JUNHO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar a eritropoietina para o tratamento da doença falciforme no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporada a eritropoietina para o tratamento da doença falciforme no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

Publicada no DOU nº 107, pág. 36, de 9 de junho de 2015.



### 13. REFERÊNCIAS

ALHWIESH, A. An update on sickle cell nephropathy. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v.25, n.2, p. 249-65, Mar 2014.

BOURANTAS, K.; MAKRYDIMAS, G.; GEORGIU, J.; TSIARA, S.; LOLIS, D. Preliminary results with administration of recombinant human erythropoietin in sickle cell/beta-thalassemia patients during pregnancy. **Eur J Haematol**, v. 56, n. 5, p. 326-8, May 1996.

BOURANTAS, K. L.; GEORGIU, I.; SEFERIADIS, K. Fetal globin stimulation during a short-term trial of erythropoietin in HbS/beta-thalassemia patients. **Acta Haematol**, v. 92, n. 2, p. 79-82, 1994.

BRASIL. Nascidos vivos, ocorridos no ano, por grupos de idade da mãe na ocasião do parto, segundo o lugar de residência da mãe - 2012. IBGE <[ftp://ftp.ibge.gov.br/Registro\\_Civil/2012/pdf/tab\\_1\\_1.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Registro_Civil/2012/pdf/tab_1_1.pdf)>, 2012.

CDC, 2014. Disponível em <<http://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html>>. Acessado em 03 de outubro de 2014.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J A. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, Sept. 2007.

CHANDRAKASAN, S.; KAMAT, D. An overview of hemoglobinopathies and the interpretation of newborn screening results. **Pediatr Ann**, v. 42, n. 12, p. 502-8, Dec 2013.

DOSHI, S.; KRZYZANSKI, W.; YUE, S.; ELLIOTT, S. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of erythropoiesis-stimulating agents. **Clin Pharmacokinet**, v. 52, n. 12, p.1063-83, Dec 2013.

EL-HAZMI, M.A.; AL-MOMEN, A.; WARSY, A.S.; KANDASWAMY, S. et al. On the use of hydroxyurea/erythropoietin combination therapy for sickle cell disease. **Acta Haematol**, v. 94, n. 3, p. 128-34, 1995.

\_\_\_\_\_. The pharmacological manipulation of fetal haemoglobin: trials using hydroxyurea and recombinant human erythropoietin. **Acta Haematol**, v. 93, n. 2-4, p. 57-61, 1995.



FIBACH, E.; RACHMILEWITZ, E. A. Does erythropoietin have a role in the treatment of beta-hemoglobinopathies? **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 28, n. 2, p. 249-63, Apr 2014.

FURNESS, C. L.; O'DRISCOLL, S.; DAVENPORT, M.; MORRISON, G. et al. Hydroxycarbamide and erythropoietin in the preoperative management of children with sickle cell anaemia undergoing moderate risk surgery. In: (Ed.). **Br J Haematol**. England, v.144, 2009. p.453-4.

GOLDBERG, M.A.; BRUGNARA, C.; DOVER, G.J. et al. Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. **N Engl J Med**, v. 323, n. 6, p. 366-72, Aug 9 1990.

\_\_\_\_\_. Hydroxyurea and erythropoietin therapy in sickle cell anemia. **Semin Oncol**, v. 19, n. 3 Suppl 9, p. 74-81, Jun 1992.

Hydrea: hidroxiureia. São Paulo: Blau Farmacêutica S/A, 2013. Bula do remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6848412014&pIdAnexo=2169543](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6848412014&pIdAnexo=2169543)>. Acesso em 15/08/2014.

JELKMANN, W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. **Transfus Med Hemother**, v. 40, n. 5, p. 302-9, Oct 2013.

LITTLE, J. A.; MCGOWAN, V.R.; KATO, G.J.; PARTOVI, K.S. et al. Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review. **Haematologica**, v. 91, n. 8, p. 1076-83, Aug 2006.

MOSCA, A.; PALEARI, R.; LEONE, D.; IVALDI, G. The relevance of hemoglobin F measurement in the diagnosis of thalassemias and related hemoglobinopathies. **Clin Biochem**, v. 42, n. 18, p. 1797-801, Dec 2009.

MULAKU, M.; OPIYO, N.; KARUMBI, J.; KITONYI, G. et al. Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries. **Arch Dis Child**, v. 98, n. 11, p. 908-14, Nov 2013.

NAGEL, R. L.; VICHINSKY, E.; SHAH, M. et al. F reticulocyte response in sickle cell anemia treated with recombinant human erythropoietin: a double-blind study. **Blood**, v. 81, n. 1, p. 9-14, Jan 1 1993.

NAOUM, P. C.; DE MATTOS, L. C.; CURI, P. R. Prevalence and geographic distribution of abnormal hemoglobins in the state of São Paulo, Brazil. **Bull Pan Am Health Organ**, v. 18, n. 2, p. 127-38, 1984.



NIH, 2014. Disponível em

<<http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/sickle-cell-disease-guidelines/sickle-cell-disease-report.pdf>>. Acessado em 20 de setembro de 2014.

PALIS, J. Primitive and definitive erythropoiesis in mammals. **Front Physiol**, v. 5, p. 3, 2014.

POWARS, D. R.; CHAN, L.S.; HITI, A.; RAMICONE, E.; JOHNSON, C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 84, n. 6, p. 363-76, Nov 2005.

RODGERS, G.P.; DOVER, G.J.; UYESAKA, N. et al. Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 328, n. 2, p. 73-80, Jan 14 1993.

ROGER, S.D.; MACDOUGALL, I.C.; THURASINGHAM, R.C.; RAINE, A.E. Erythropoietin in anemia of renal failure in sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 325, n. 16, p. 1175-6, Oct 17 1991.

SCHETTLER, V.; WIELAND, E. A case report of darbepoetin treatment in a patient with sickle cell disease and chronic renal failure undergoing regular hemodialysis procedures that induce a dose-dependent extension of blood transfusion intervals. **Ther Apher Dial**, v. 13, n. 1, p. 80-2, Feb 2009.

SILVA, M. A. L. Estudo de identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com anemia falciforme. Dissertação (Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2006.

STEINBERG, M. H. Erythropoietin for anemia of renal failure in sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 324, n. 19, p. 1369-70, May 9 1991.

STEINBERG, M.H.; MCCARTHY, W.F.; CASTRO, O.; BALLAS, S.K. et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. **Am J Hematol**, v.85, n. 6, p. 403-8 Jun 2010.



SUZUKI, M.; YAMAMOTO, M.; ENGEL, J. D. Fetal globin gene repressors as drug targets for molecular therapies to treat the beta-globinopathies. **Mol Cell Biol**, v. 34, n. 19, p. 3560-9, Oct 1 2014.

TAN, T. L.; AHMAD, H.; JHAVAR, R.; PATEL, R. et al. Use of erythropoietin in a pregnant Jehovah's Witness with sickle-cell disease. **J Obstet Gynaecol**, v. 27, n. 1, p. 82-3, Jan 2007.

THEIN, S. L. Genetic association studies in  $\beta$ -hemoglobinopathies. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013**, v. 2013, p. 354-361, 2013.

TOMSON, C.R.; EDMUNDS, M.E.; CHAMBERS, K. et al. Effect of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis in homozygous sickle-cell anaemia and renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 7, n. 8, p. 817-21, 1992.

TRAEGER-SYNODINOS, J.; HARTEVELD, C. L. Advances in technologies for screening and diagnosis of hemoglobinopathies. **Biomark Med**, v. 8, n. 1, p. 119-31, Jan 2014.

YAWN, B. P.; BUCHANAN, G.R.; AFENYI-ANNAN, A.N.; BALLAS, S.K. et al . Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. **JAMA**, v. 312, n. 10, p. 1033-48, Sep 2014.

ZAGO, M. A.; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São José do Rio Preto , v. 29, n. 3, Sep. 2007 .

ZUMRUTDAL, A. Response of patients with sickle cell anaemia and end-stage renal disease to erythropoietin treatment. **NDT Plus**, v. 3, n. 3, p. 328-330, Jun 2010.



## 14. ANEXO

IMPACTO ESTIMADO PARA CASOS DE DOENÇA FALCIFORME POR UNIDADE FEDERADA E BRASIL - 2013							
Unidade Federada	Estimativa de pacientes com DF em 2013	Estimativa de pacientes para uso da EPO (2,5%)	10.000 UI injetável R\$	40.000 UI injetável (semana/paciente) R\$	Valor mensal (paciente) R\$	Impacto mensal em R\$	Impacto anual em R\$
Acre	100	3	21,83	87,32	349,28	873,20	10.478,40
Amapá	160	4	21,83	87,32	349,28	1.397,12	16.765,44
Amazonas	272	7	21,83	87,32	349,28	2.375,10	28.501,25
Rondônia	100	3	21,83	87,32	349,28	873,20	10.478,40
Roraima	20	1	21,83	87,32	349,28	174,64	2.095,68
Para	597	15	21,83	87,32	349,28	5.213,00	62.556,05
Tocantins	250	6	21,83	87,32	349,28	2.183,00	26.196,00
Alagoas	440	11	21,83	87,32	349,28	3.842,08	46.104,96
Bahia	4.000	100	21,83	87,32	349,28	34.928,00	419.136,00
Ceara	200	5	21,83	87,32	349,28	1.746,40	20.956,80
Maranhão	1.007	25	21,83	87,32	349,28	8.793,12	105.517,49
Piauí	615	15	21,83	87,32	349,28	5.370,18	64.442,16
Paraíba	300	8	21,83	87,32	349,28	2.619,60	31.435,20
Pernambuco	2.000	50	21,83	87,32	349,28	17.464,00	209.568,00
R G do Norte	250	6	21,83	87,32	349,28	2.183,00	26.196,00
Sergipe	95	2	21,83	87,32	349,28	829,54	9.954,48
Minas Gerais	6.000	150	21,83	87,32	349,28	52.392,00	628.704,00
Espirito Santo	400	10	21,83	87,32	349,28	3.492,80	41.913,60
Rio de Janeiro	4.500	113	21,83	87,32	349,28	39.294,00	471.528,00
Sao Paulo	3.000	75	21,83	87,32	349,28	26.196,00	314.352,00
Parana	80	2	21,83	87,32	349,28	698,56	8.382,72
Santa Catarina	25	1	21,83	87,32	349,28	218,30	2.619,60
R G do Sul	490	12	21,83	87,32	349,28	4.278,68	51.344,16
Distrito Federal	1.500	38	21,83	87,32	349,28	13.098,00	157.176,00
Goiás	400	10	21,83	87,32	349,28	3.492,80	41.913,60
Mato Grosso	429	11	21,83	87,32	349,28	3.746,03	44.952,34
Mato Grosso do Sul	95	2	21,83	87,32	349,28	829,54	9.954,48
<b>BRASIL</b>	<b>27.325</b>	<b>683</b>	<b>589,41</b>	<b>2357,64</b>	<b>9430,56</b>	<b>238.601,90</b>	<b>2.863.222,80</b>