



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

PAULO SOBRAL JUNIOR

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE
NO CONTROLE DE ANEMIAS EM PACIENTES HEMODIALISADOS**

FORTALEZA
2016

PAULO SOBRAL JUNIOR

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE
NO CONTROLE DE ANEMIAS EM PACIENTES HEMODIALISADOS

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em farmacologia, área de concentração farmacologia clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Gisela Costa Camarão

Co-orientador: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão

FORTALEZA
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- S66a Sobral Júnior, Paulo.
Avaliação da eficácia da eritropoetina humana recombinante no controle de anemia em pacientes hemodialisados / Paulo Sobral Júnior. – Fortaleza, 2016.
67 f. : il.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2016.
Área de concentração: Farmacologia Clínica.
Orientação: Profa. Dra. Gisela Costa Camarão.
Coorientação: Profa. Dra. Gislei Frota Aragão.

1. Pacientes. 2. Anemia. 3. Hematócrito. 4. Hemoglobinas. 5. Eritropoetina. I. Título.

CDD 615.1

PAULO SOBRAL JUNIOR

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE
NO CONTROLE DE ANEMIAS EM PACIENTES HEMODIALISADOS

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em farmacologia, área de concentração farmacologia clínica.

Aprovado em 29/01/2016

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão (Co-orientador)

Dra. Andréa Vieira Pontes Rohleder

A Deus, Senhor de minha vida.

À minha esposa e aos meus filhos,
pelo apoio, incentivo e compreensão
nos momentos de dificuldade.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Gisela Costa Camarão, minha orientadora, obrigada pelo auxílio e pela disponibilidade.

Ao Prof. Dr. Gislei Frota Aragão, meu co-orientador: a minha eterna gratidão.

À Carolina Coelho Mello, interna de medicina da Universidade Federal do Piauí, por sua participação na realização e conclusão deste trabalho de pesquisa.

À Profa. Dra. Elonice Melo de Sousa Gonçalves, minha cunhada, pela valiosa ajuda em relação aos artigos e periódicos.

Ao Dr. Carlos Mendonça Filho, pela valiosa ajuda na recuperação dos dados primários.

Ao Dr. João Paulo da Silva Sampaio, biomédico da UNINOVAFAPI, pela ajuda na correção dos gráficos.

Ao Rai Pablo Sousa Aguiar, estudante de biomedicina, pela ajuda na correção do *abstract*.

Aos meus pais (pai, *in memoriam*).

Às minhas irmãs amadas.

A toda a família de minha esposa (minha sogra, *in memoriam*).

A toda a família de Goiânia, que fizeram parte de minha formação.

Ao Prof. Dr. Adalberto Socorro, pelo auxílio nas traduções de textos em línguas estrangeiras.

À Profa. Dra. Tatiana Vieira Chaves, pela orientação e ajuda na fase inicial.

À Profa. Ma. Amanda Torres, pela amizade e apoio.

Ao Prof. Me. Francílio de Carvalho, coordenador do curso de biomedicina da UNINOVAFAPI, pela compreensão nos momentos em que tive de me ausentar para me dedicar à pesquisa.

Aos meus alunos, por me fazerem sentir motivado a evoluir sempre.

Ao hospital Aliança Casamater, hoje Hospital HTI Sul, por me cederem espaço para a realização de minha pesquisa.

“A vida é ai que mal soa; a vida é pena que foge; a vida é nuvem que voa. A vida é um sonho tão leve! que se desfaz como a neve e que, como fumo, se esvai.”

(Vicente de Paula Soares Ribeiro)

RESUMO

A doença renal crônica é caracterizada pelo comprometimento renal da função glomerular, tubular e endócrina, de maneira lenta, progressiva e irreversível, tendo a anemia como uma importante complicação, cuja intensidade e prevalência estão relacionadas ao estágio da doença renal e à deficiência na produção de Eritropoetina (EPO). O tratamento com eritropoetina recombinante humana (rHuEPO) já é aplicado mundialmente e tem resposta satisfatória na regularização dos níveis de hemoglobina. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da rHuEPO em pacientes hemodialisados, por meio de avaliação e correlação de parâmetros hematológicos da linhagem eritrocitária (hemácias, hematócrito e hemoglobina), e bioquímicos (ferro e ferritina). Para tal proposição, foram avaliados dois grupos distintos, sendo um grupo teste, com 77 pacientes, que fizeram uso de rHuEPO por três semanas, e um segundo grupo controle, com 38 pacientes que não utilizaram este tratamento, totalizando 115 pessoas. Os dados foram tabulados e analisados estatisticamente em planilha do programa Microsoft Office Excel 2010, Epi-Info 4.1, Teste t-Student, e do programa Graph Pad Prism, Versão 5.0, com correlação de Pearson Qui-quadrado, por meio do programa SPSS, versão 10.0. O intervalo de confiança considerado foi de 95% e significância em $*p < 0,05$. No grupo que empregou rHuEPO, no decorrer de três semanas, houve aumento de hemoglobina, em relação ao basal, na ordem de 3,3% com sete dias; 30,6% com catorze dias; e 46,9% com vinte e um dias. O hematócrito aumentou 3,5% com sete dias; 30,9% com catorze dias; 47,2% com vinte e um dias. As hemácias tiveram um aumento de 4,5% com sete dias; 31,8% com catorze dias; e 50% com vinte e um dias. Os mesmos parâmetros foram avaliados para o grupo que não usou rHuEPO, neste, não houve alteração estatisticamente significativa. Quanto aos aspectos bioquímicos de ferro e ferritina, examinados nesse estudo, não foi observada relevância nos dois grupos analisados e nem diferença entre eles. Conclui-se que a rHuEPO se mostrou eficaz pelo aumento da hemoglobina, hematócrito e hemácias, e que, como o nível de ferro e ferritina, estavam dentro dos valores de referência para os dois grupos avaliados, a análise dos parâmetros hematológicos no uso de rHuEPO não foi comprometida, alcançando uma variação de hemoglobina, ao final

da terceira semana, de 2,92 g/dL, confirmando a eficácia de tratamento com rHuEPO.

Palavras-chave: Pacientes. Anemia. Hematócrito. Hemoglobina. Eritropoetina.

ABSTRACT

The chronic kidney disease is characterized by renal impairment of glomerular function, tubular and endocrine of slow, progressive and irreversible, with anemia as an important complication, whose intensity and prevalence are related to the stage of kidney disease and disability in the production of Erythropoietin (EPO). Treatment with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) is already used worldwide and has satisfactory response in the regulation of hemoglobin levels. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of rHuEPO in hemodialysis patients by analyzing haematological parameters erythrocyte lineage (erythrocyte, hematocrit and hemoglobin) and biochemical parameters such as iron and ferritin. For this proposition, we evaluated two distinct groups, namely (1) the test group, with 77 patients who used rHuEPO during three weeks and a second control group, with 38 patients who did not use rHuEPO, totaling 115 patients. Data were statistically analyzed in spreadsheet program Microsoft office excel 2010 Epi-Info 4.1, test t-Student test and the program Graph Pad Prism Version 5.0 with Pearson's chi-square correlation using SPSS version 10.0. The confidence interval was regarded as 95% and significant at * $p < 0.05$. The group made use of rHuEPO, the course of three weeks, there was a hemoglobin increase of 3.3% related to basal levels with seven days, 30.6% at fourteen days and 46.9% at twenty one days, hematocrit increased 3.5% seven days, 30.9% at fourteen days and 47.2% at twenty one days; red blood cells increased by 4.5% after seven days, 31.8% at fourteen days and 50% after twenty one days. The same parameters were evaluated for the group that did not make use of rHuEPO in this, there was no statistically significant increase. As for the biochemical parameters of iron and ferritin assessed in this study, there was no relevance in both groups and no difference between the two groups. It follows that rHuEPO is effective for the increase of hemoglobin, hematocrit and red blood cells and that as the level of iron and ferritin levels were within the reference values for the two groups, an analysis of hematological parameters in the use of rHuEPO was not compromised reaching a variation of hemoglobin, the end of the third week of 2.92 g / dL, confirming the efficacy of treatment with rHuEPO.

Keywords: Patients. Anemia. Hemoglobin. Hematocrit. Erythropoietin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sala de realização da hemodiálise, no hospital.....	20
Figura 2 - Desenho esquemático mostrando o sangue purificado bombeado do dialisador para a fístula arteriovenosa.....	21
Figura 3 - Desenho esquemático do cateter na veia do pescoço	22
Figura 4 - Regulação da eritropoese e produção da EPO pelo rim em resposta ao seu suprimento de Oxigênio (O²).....	26
Figura 5 - Estrutura da molécula de rHuEPO.....	28
Figura 6 - Estrutura da molécula de hemoglobina.....	29
Figura 7 - Esquema da biossíntese do heme.....	30
Figura 8 - Estrutura da subunidade da proteína.....	31
Figura 9 - Total de participantes e grupos da pesquisa.	35
Figura 10 - Equipamento XS-800i, utilizado no laboratório do hospital.	38
Figura 11 - Equipamento Elecsys - 2010, utilizado no laboratório do hospital..	39
Figura 12 - Equipamento Cobas C111, utilizado no laboratório do hospital.....	40

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Gráfico 1 - Variação dos níveis de ferro em pacientes dos grupos 1 e 2	44
Gráfico 2 - Variação dos níveis de ferritina em pacientes dos grupos 1 e 2	44
Gráfico 3 - Variação dos níveis de hematócrito e hemácias em pacientes do grupo 1	47
Gráfico 4 - Variação dos níveis de hematócrito e hemácias em pacientes do grupo 2	47
Gráfico 5 - Comparação dos valores de hemoglobina, nas três semanas, entre os grupos 1 e 2	50
Tabela 1 - Características da população de pacientes em hemodiálise que fizeram uso de eritropoetina <i>versus</i> pacientes que não fizeram uso, no ano de 2010.	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CERA - Ativador do Receptor de Eritropoetina Contínua
CHO - Ovário de Hamster Chinês
CNS - Conselho Nacional de Saúde
COMEPE - Comitê de Ética e Pesquisa
CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CPU - Unidade Central de Processamento
DRC - Doença Renal Crônica
EMA - European Medicines Agency
ESA - *Erythropoiesis-Stimulating Agents* (Agentes Estimulantes da Eritropoetina)
EPO - Eritropoetina
EUA - Estados Unidos da América
FAV - Fístula Arteriovenosa
FDA - Food and Drug Administration
MS - Ministério da Saúde
OMS - Organização Mundial de Saúde
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
rHuEPO - Eritropoetina Humana Recombinante
SIA - Sistema de Informação Ambulatorial
SISAC - Sistema de Gerenciamento Clínico Hospitalar
SIL - Sistema de Informação Laboratorial
SLS - Sulfolyser
SUS - Sistema Único de Saúde
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCUD - Termo de Compromisso de Utilização de Dados
TFG - Taxa de Filtração Glomerular
TRS - Terapias Renais Substitutivas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)	16
1.2 TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	18
1.3 HEMODIÁLISE	19
1.4 ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	22
1.5 TRATAMENTO DA ANEMIA PELA ERITROPOETINA	24
1.5.1 Eritropoetina (EPO)	24
1.5.2 Eritropoetina Recombinante Humana (rHuEPO)	27
1.6 PARÂMETROS AVALIATIVOS NO TRATAMENTO COM rHuEPO	28
1.6.1 Hemácia e hematócrito	28
1.6.2 Hemoglobina	29
1.6.3 Ferro e ferritina	30
2 JUSTIFICATIVA	32
3 OBJETIVOS	33
4 MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1 LOCAL DA PESQUISA E DESENHO DO ESTUDO.....	34
4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	34
4.3 ASPECTOS ÉTICOS	35
4.4 ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA (rHuEPO).....	36
4.5 DOSAGEM DE HEMOGLOBINA, REALIZAÇÃO DO HEMATÓCRITO E CONTAGEM DE HEMÁCIAS	37
4.5.1 Analisador hematológico automatizado Sysmex® Série-XS	37
4.6 DOSAGEM DE FERRITINA.....	38
4.6.1 O Sistema de Imunoensaio Elecsys 2010	38
4.7 DOSAGEM DO FERRO	39

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO	41
5.1.1 Média de idade entre os grupos 35 estudados	41
5.1.2 Média em relação ao gênero dos grupos estudados	41
5.1.3 Determinação dos grupos étnicos predominantes	42
5.2 ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE FERRO E FERRITINA	43
5.3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	46
5.3.1 Dados das médias de hematócrito e hemácias	46
5.3.2 Dados da hemoglobina	49
6 CONCLUSÃO	52
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
REFERÊNCIAS.....	54
ANEXOS	61
ANEXO A - DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	62
ANEXO B - PARECER SUBSTANCIADO DO CEP	63
ANEXO C - TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO PARA PESQUISAS EM PRONTUÁRIOS.....	66
ANEXO D - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)..	67

1 INTRODUÇÃO

Os rins são responsáveis pela manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico do organismo, além de responderem pela produção de alguns hormônios, entre eles, a Eritropoetina (EPO), que estimula a produção de eritrócitos. São constituídos pelos néfrons - unidades responsáveis pelo controle da depuração seletiva de resíduos por meio das funções de filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular (DRACZEWSKI; TEXEIRA, 2011).

A Doença Renal Crônica (DRC) vem se constituindo em um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, devido à sua elevada morbidade e mortalidade. Consiste em lesão renal e deterioração progressiva e irreversível da função renal. Em sua fase mais avançada, na fase terminal, os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente (TERRA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2015).

Uma importante complicação da DRC é a anemia, com intensidade e prevalência relacionadas ao estágio da doença, e resultante da deficiência de EPO (BUENO; FRIZZO, 2014).

A EPO é uma glicoproteína hormonal secretada principalmente pelos rins, em adultos, e pelo fígado, em fetos. Atua sobre as células progenitoras eritroides na medula óssea, estimulando a eritropoese, aumentando a produção de hemácias. O comprometimento na produção de EPO é um dos eventos que provoca a anemia em pacientes com DRC (ASHWOOD; BRUNS; BURTIS, 2008).

Os pacientes com DRC apresentam falência dos rins, que são os principais responsáveis pela produção de EPO no organismo. A carência desse hormônio provoca anemia, devido à diminuição na produção das hemácias, ocorrida pela perda contínua da capacidade de síntese renal da EPO. Em alguns casos, nos pacientes com doença renal em estágio final, submetidos à hemodiálise, ocorre perda sanguínea adicional, ao passar pelo dialisador, tornando a anemia mais severa. Logo, o impacto negativo na qualidade de vida desses doentes faz desta complicação um dos maiores problemas na DRC (BARROS *et al.*, 2011; BASTOS, 2006; RICHARDSON *et al.*, 2007).

O tratamento recomendado para a recuperação da anemia, na DRC, consiste na administração de agentes estimulantes da eritropoese (ESA). Destes, a Eritropoetina Humana Recombinante (rHuEPO) é o fármaco mais utilizado na prática

clínica para recuperar os níveis de eritrocitários (GURGEL *et al.*, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2013).

Gurgel *et al.* (2012) descreveram, em seus estudos, de 2000 a 2004, sobre a utilização de medicamentos de alto custo para o tratamento da DRC no Brasil, disponíveis no Sistema único de Saúde (SUS).

1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

A DRC é caracterizada pelo comprometimento renal da função glomerular, tubular e endócrina, de maneira lenta, progressiva e irreversível. No estágio mais avançado, na fase terminal, os rins não conseguem excretar os resíduos nitrogenados produzidos continuamente no organismo e/ou excretar ou reter água e eletrólitos necessários à manutenção do equilíbrio, causando uma desproporção hidroeletrólítica e endócrina, tendo forte correlação com o aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes, sendo necessário o início da terapia de substituição renal, como hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (ASHWOOD; BRUNS; BURTIS; 2008; ESCÓRCIO *et al.*, 2010; GURGEL *et al.*, 2012).

Os estudos recentes de Roso *et al.* (2013) demonstraram que os principais tipos de Terapias Renais Substitutivas (TRS), empregadas para garantir a sobrevivência do paciente, são: hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal.

Para Cavalcanti *et al.* (2015), a hemodiálise é utilizada como o principal tratamento utilizado no paciente com DRC, e consiste na filtração do sangue por uma máquina cujo objetivo é extrair dele substâncias tóxicas e remover o excesso de água.

Entre as diversas doenças que podem evoluir ou contribuir para o desenvolvimento da DRC, as principais são: hipertensão arterial, diabetes e glomerulonefrites. No entanto, há outras possíveis causas de insuficiência renal: rins policísticos, pielonefrite e doenças congênitas. A hipertensão arterial é um fator agravante para o surgimento da insuficiência renal, pois são os rins que fazem o controle da pressão arterial, e quando esta fica elevada, causa um grave dano ao órgão, provocando, em seguida, sua falência. Esta condição é preocupante, pois ao tempo em que ocorre a perda de função, os rins forçam o aumento da pressão (DRACZEWSKI; TEXEIRA, 2011; MASCARENHAS *et al.*, 2010).

Os primeiros sintomas da DRC, muitas vezes, aparecem somente quando a função renal já está bastante reduzida, o que dificulta o seu diagnóstico precoce. A fraqueza, adinamia e fadiga fácil, que se correlacionam com o grau de anemia, queixas de prurido, edema e pele facilmente escoriável, anorexia, náuseas e vômitos, são sintomas iniciais que se agravam com relação aos níveis de azotemia, dispneia progressiva, dor retroesternal - que podem estar presentes devido à pericardite, nictúria, dor, dormência, câibras nas pernas, impotência, perda da libido, irritabilidade fácil e incapacidade de concentração (FRAZAO; RAMOS; LIRA, 2011; TERRA *et al.*, 2010).

O diagnóstico dessa patologia é realizado pela detecção do ritmo de filtração glomerular inferior a $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente há pelo menos três meses, independente da causa. A DRC é dividida em seis estágios funcionais, de acordo com o grau da função renal, que vai desde o zero ao quinto, os quais variam de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), indicando a perda progressiva da função dos rins. A partir do estágio dois, a filtração glomerular é $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$, caracterizando o início da DRC, que pode evoluir até o estágio cinco, no qual a filtração glomerular é $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$, sendo denominada de *doença renal terminal* (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; ROSO *et al.*, 2013).

Os fatores de risco para a progressão da DRC são: atividade persistente da doença de base, controle inadequado da pressão arterial, proteinúria superior a 1 g por dia, obstrução do trato urinário, refluxo e/ou infecção urinária, abuso de analgésicos e anti-inflamatórios ou exposição a outras nefrotoxinas, redução congênita ou adquirida do número de néfrons, baixo peso ao nascer, doenças que cursam com aumento da pressão intraglomerular, dieta com alto teor de proteínas, diabetes *mellitus*, gravidez, dislipidemia, anemia crônica, tabagismo e obesidade (PEREIRA *et al.*, 2012).

As implicações clínicas da DRC incluem anemia, inflamação, dislipidemia, distúrbio do metabolismo ósseo e mineral, acidose metabólica, desnutrição, disfunção muscular e doenças cardiovasculares (BASTOS; MANSUR; DAMASCENO, 2012).

1.2 TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

As modalidades para o tratamento da DRC dependem da evolução da doença. O tratamento conservador da função renal é indicado no início da doença e executado principalmente por meio de medicação, dieta com restrições, consultas e avaliações periódicas. Essa modalidade terapêutica está indicada em todas as fases da DRC, todavia, com a progressão desta, em seu último estágio, são indicadas terapias renais substitutivas (TRS), que englobam a diálise peritoneal, a hemodiálise e o transplante renal, podendo ocorrer logo que inicia este estágio ou de acordo com as condições clínicas do paciente (ROSO *et al.*, 2013).

O Ministério da Saúde (MS) estima, com base em informações do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), referentes a 2008 e 2009, que cerca de 80% dos pacientes em hemodiálise, neste período, fizeram uso de terapia medicamentosa para tratamento da anemia. Dados do Censo de Diálise de 2008 apontaram um percentual de 83% de pacientes em uso de medicamentos para tratar a anemia. Destes, foi verificado um percentual de 41,7% com hemoglobina abaixo do alvo terapêutico (GURGEL *et al.*, 2012).

Fukuma *et al.* (2012), em avaliação da capacidade de resposta do paciente aos ESAs, no Japão, avaliou 95.460 doentes adultos, em hemodiálise, que receberam esses agentes, bem como todas as causas de mortalidade cardiovascular nos mesmos, durante o período de um ano. Os dados obtidos sugeriram que a mortalidade pode ser afetada pela capacidade de resposta aos ESAs, e pode ser devida aos efeitos independentes e interativos das doses de ESAs e dos níveis de hemoglobina. Ademais, concluíram que a qualidade de resposta desses agentes estimuladores da eritropoese tem importância prognóstica e relevância clínica no manejo da anemia.

A descoberta da eritropoetina humana recombinante (EPO) permitiu o tratamento da anemia em pacientes onde esta é causada, sobretudo, por falta de eritropoetina. Na década de 1980, o tratamento da anemia para os pacientes com DRC teve um impulso, com a implantação dos ESAs na terapêutica, ajustes das doses e monitoramento das concentrações de hemoglobina. A descrição de resultados das primeiras experiências clínicas na terapia da rHuEPO ocorreram entre os anos de 1986 e 1987 (BESARAB, 2007; PETKOVIĆ *et al.*, 2013)

Em junho de 1989, a *Food and Drug Administration* (FDA) licenciou a rHuEPO, chamada de *Eritropoetina alfa*, para o tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica, promovendo um aumento substancial das concentrações médias de hemoglobina em milhares de pacientes (SING *et al.*, 2006).

Mcfarlane *et al.* (2010) reportaram, em seus estudos, nos anos entre 1997 e 2001, uma resposta satisfatória quanto ao uso de rHuEPO em pacientes dos Estados Unidos da América (EUA) e da Europa, que realizavam hemodiálise, demonstrando que metade deles adquiriu uma quantidade de hemoglobina acima dos valores de pacientes com doença renal, no intervalo médio de 12,0 g/dL.

Atualmente, o tratamento com a rHuEPO tem sido considerado um grande avanço para atenuar os problemas de anemia em pacientes com DRC, em hemodiálise, corrigindo o nível de hemoglobina, mesmo em oscilação, melhorando a qualidade de vida e, por consequência, reduzindo, sobremaneira, o risco de mortalidade e de internação hospitalar (BERNS; FISHBANE, 2005).

O diagnóstico laboratorial de anemia, apresentado pelos pacientes com DRC, é fundamental para embasar o tratamento clínico. Segundo a OMS, a indicação de anemia é realizada quando a Hemoglobina (Hb) é inferior a 13,0 g/dL em homens adultos ou mulheres na pós-menopausa, e <12 g/dL em mulheres na pré-menopausa. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 154, de 2004, que estabelece o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise, no capítulo que diz respeito à indicação de diálise e ao monitoramento da evolução das condições clínicas do paciente, contempla que a dosagem de hemoglobina deve ser realizada em exames periódicos mensais (BARROS *et al.*, 2011; BRASIL, 2010; GURGEL, 2012; OLIVEIRA; SCHMITZ, 2007).

1.3 HEMODIÁLISE

A hemodiálise é o tratamento mais utilizado, nos dias de hoje, para pacientes com DRC, sendo escolhido por 90,6% deles. É um procedimento terapêutico que utiliza a circulação extracorpórea do sangue de um paciente para trocar soluto por meio de um rim artificial, e tem como objetivo primário reduzir os sinais clínicos e bioquímicos das consequências de uma disfunção renal. A terapia interfere na vida da pessoa, impedindo ou limitando a realização de suas atividades de vida diária,

por causar, muitas vezes, incapacidades físicas e emocionais (ELLIOTT, 2000; OLLER *et al.*, 2012).

É um método por meio do qual uma máquina realiza parte do trabalho que o rim doente não pode fazer. O procedimento retira do corpo resíduos prejudiciais à saúde, como o excesso de sal e de líquidos. Basicamente, a máquina recebe o sangue do paciente por um acesso vascular, que pode ser um cateter (tubo) ou uma fístula arteriovenosa e, depois, é impulsionado por uma bomba até o filtro de diálise. No dialisador, o sangue é exposto à solução de diálise, por intermédio de uma membrana semipermeável que retira o líquido e as toxinas em excesso e devolve o sangue limpo para o paciente, pelo acesso vascular (SBN, 2014).

As salas para hemodiálise, para diálise peritoneal e para processamento dos dialisadores são ambientes exclusivos e não podem servir de circulação ou de acesso a qualquer outro ambiente que não pertença ao serviço (BRASIL, 2010). A figura 1, abaixo, exemplifica esse ambiente.

Figura 1 - Sala de realização de hemodiálise, no hospital

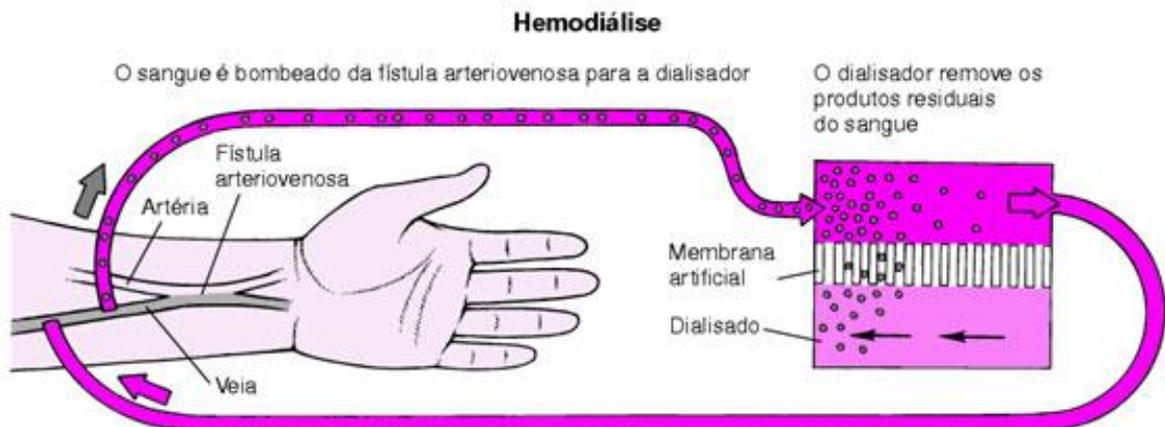


Fonte: Foto do arquivo do autor (2015).

Para a execução da hemodiálise, uma fístula arteriovenosa (FAV) pode ser manipulada com as próprias veias do indivíduo (como se vê na figura 2), preparada com uma pequena cirurgia no braço ou na perna, onde é realizada uma ligação entre uma artéria e uma veia, com a intenção de tornar esta mais rígida e resistente,

a fim de que as punções com as agulhas de hemodiálise possam ocorrer sem complicações. A cirurgia é efetivada por um cirurgião vascular, utilizando-se anestesia local. A fístula deve ser feita, de preferência, dois a três meses antes de se começar a fazer hemodiálise, para que haja cicatrização definitiva da cirurgia (SBN, 2014).

Figura 2 - Desenho esquemático mostrando o sangue purificado bombeado do dialisador para a fístula arteriovenosa



Fonte: Manual MSD apud SBN (2016).

A hemodiálise também pode ser realizada por meio de cateter, que é um tubo colocado em uma veia no pescoço, tórax ou virilha, com anestesia local (vide figura 3). É uma opção geralmente temporária para os pacientes que não têm uma fístula e precisam realizar diálise.

Figura 3 - Desenho esquemático do cateter na veia do pescoço



Fonte: Disponível em: <<http://sbn.org.br/publico/tratamentos/hemodialise/>>. Acesso em: 18 dez. 2010.

O serviço de diálise é destinado a oferecer terapia renal substitutiva, utilizando métodos dialíticos. A sessão de diálise envolve procedimento de substituição da função renal realizado em um período determinado, de forma regular e intermitente atendendo à prescrição médica (BRASIL, 2010).

1.4 ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A anemia é definida pela OMS como a diminuição da taxa de hemoglobina sanguínea abaixo de 13 g/dL para homens adultos, 12 g/dL para mulheres adultas e 11g/dL para gestantes e crianças de seis meses a seis anos. Ela não é um diagnóstico, em si, mas um sinal objetivo da própria doença, originada por vários distúrbios orgânicos, com alteração de hemácias e hemoglobina (FAILACE, 2009; LUKENS; LEE; WINTROBE, 1998).

Cichota (2007) destaca que a anemia se caracteriza pela redução da quantidade de hemoglobina, seguida ou não da alteração de seu formato molecular, comprometendo sua função primordial, que é o transporte de oxigênio no organismo.

A associação entre a anemia e a doença renal crônica é conhecida há mais de 150 anos, sendo responsável por parte da sintomatologia do paciente nefropata e considerada uma das complicações mais frequentes na DRC. A anemia, associada à DRC, está presente em cerca de 90% dos doentes com TFG inferior a 25-30 mL/min, muitas vezes com valores de Hb < 10.0 g/dL (BARROS *et al.*, 2011; BASTOS, 2006).

A anemia pode ocorrer em qualquer estágio da doença renal crônica, tornando-se mais prevalente e rigorosa à medida que a doença progride. Estudos fornecem estimativas indiretas do panorama da anemia no Brasil, relacionando-se, por exemplo, ao percentual de utilização de medicamentos para tratá-la em pacientes em tratamento dialítico ou à investigação de variações nos níveis de hemoglobina em pacientes tratados (GURGEL *et al.*, 2012).

Em pacientes com DRC, em fase terminal, ela está presente em todos os casos e faz parte do aumento de mortalidade e agravamento da qualidade de vida nos últimos 15 anos. Por isso, diretrizes clínicas têm sido propostas em vários países com o objetivo de orientar o manejo da anemia em pacientes com DRC (AMMIRATI *et al.*, 2010; ZADEH *et al.*, 2009).

A diminuição da produção endógena de EPO, a deficiência absoluta ou funcional de ferro (que está presente em 30% a 50% dos pacientes com DRC), a perda sanguínea, o hiperparatireoidismo, a hemólise, o estado inflamatório, a diminuição da meia-vida das hemácias, a deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12, são alguns dos fatores que concorrem para o advento da anemia em pacientes com DRC, fazendo com que a sua etiologia seja multifatorial (ABENSUR, 2010).

No caso específico de pacientes renais crônicos, a anemia é causada, especialmente, por deficiência na secreção endógena de EPO. Então, sabendo que a síntese renal deste hormônio é perdida ao longo do tempo, em doenças renais crônicas, verifica-se que a anemia caminha paralelamente à disfunção renal (PETKOVIĆ *et al.*, 2013).

A anemia pode levar o paciente a apresentar fadiga, redução na capacidade de realizar exercícios e redução da libido, o que acaba por provocar um impacto negativo em sua qualidade de vida, além de estar relacionada à insuficiência

cardíaca, sendo as doenças cardiovasculares as principais causas de mortalidade na DRC. Sem tratamento, ao paciente com anemia pode ocorrer a perda da capacidade cognitiva, além de predisposição a quedas e fraturas, bem como aumento da sobrecarga cardíaca, levando à hipertrofia ventricular esquerda e à miocardiopatia. Assim, a anemia, em pacientes com doença renal crônica, está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade, à progressão mais rápida para a doença renal em estágio final e à piora de sua qualidade de vida (BUENO; FRIZZO, 2014).

O tratamento padrão para a anemia na DRC, atualmente, consiste na administração de agentes estimulantes da eritropoiese (ESA), dentre os quais a eritropoetina humana recombinante ou alfaepoetina é o fármaco mais utilizado na terapêutica, inclusive no Brasil (GURGEL *et al.*, 2012).

1.5 TRATAMENTO DA ANEMIA PELA ERITROPOETINA

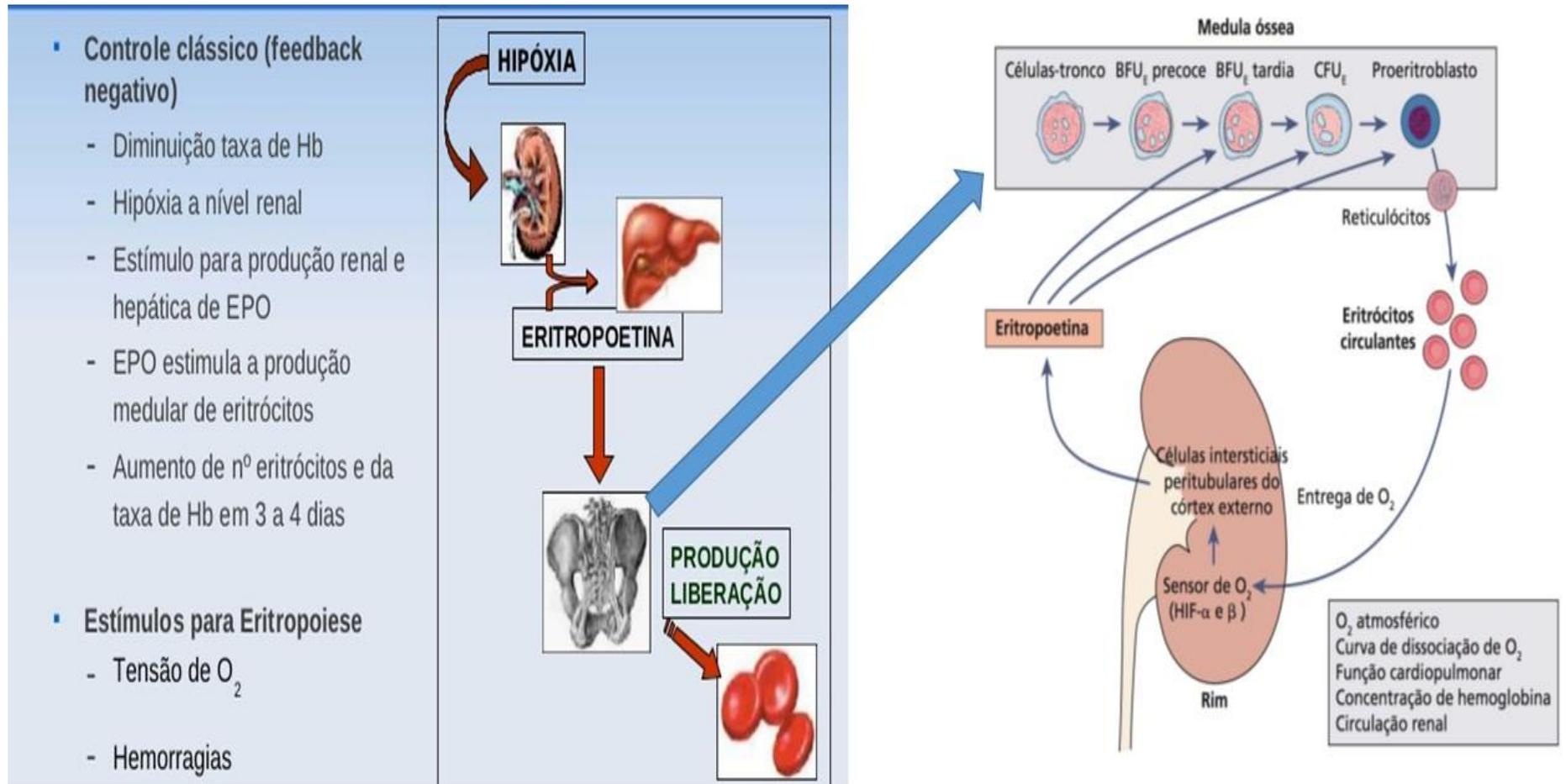
1.5.1 Eritropoetina (EPO)

A EPO é uma glicoproteína que atua como principal regulador da eritropoese no homem e em outros animais, estimulando a proliferação e diferenciação de células precursoras dos eritrócitos na medula óssea, levando ao incremento destes no sangue periférico. Os rins são responsáveis por secretar cerca de 90% de toda a EPO circulante, sendo o principal órgão para a sua síntese, enquanto o fígado é responsável por 10% de sua produção (AQUINO NETO; BENTO; DAMASCENO, 2003; SPIVAK, 2015).

A hipóxia ou uma eritropoese deficiente resulta na diminuição de hemácias periféricas e, em consequência, diminuição da hemoglobina, estimulando, por um mecanismo de *feedback*, a produção, de forma exponencial, de EPO dentro de cada célula intersticial peritubular renal. Após cerca de três a quatro dias de o aumento das moléculas de EPO ter sido produzido, estas são carregadas pela corrente sanguínea, levadas para a medula óssea, onde encontram células indiferenciadas de linhagem eritrocitária, aumentando a quantidade de novas hemácias periféricas

produzidas na medula óssea vermelha (AQUINO NETO; BENTO; DAMASCENO, 2003; SPIVAK, 2015).

Figura 4 - Regulação da eritropoese e produção da EPO pelo rim em resposta ao seu suprimento de Oxigênio (O_2)



Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013).

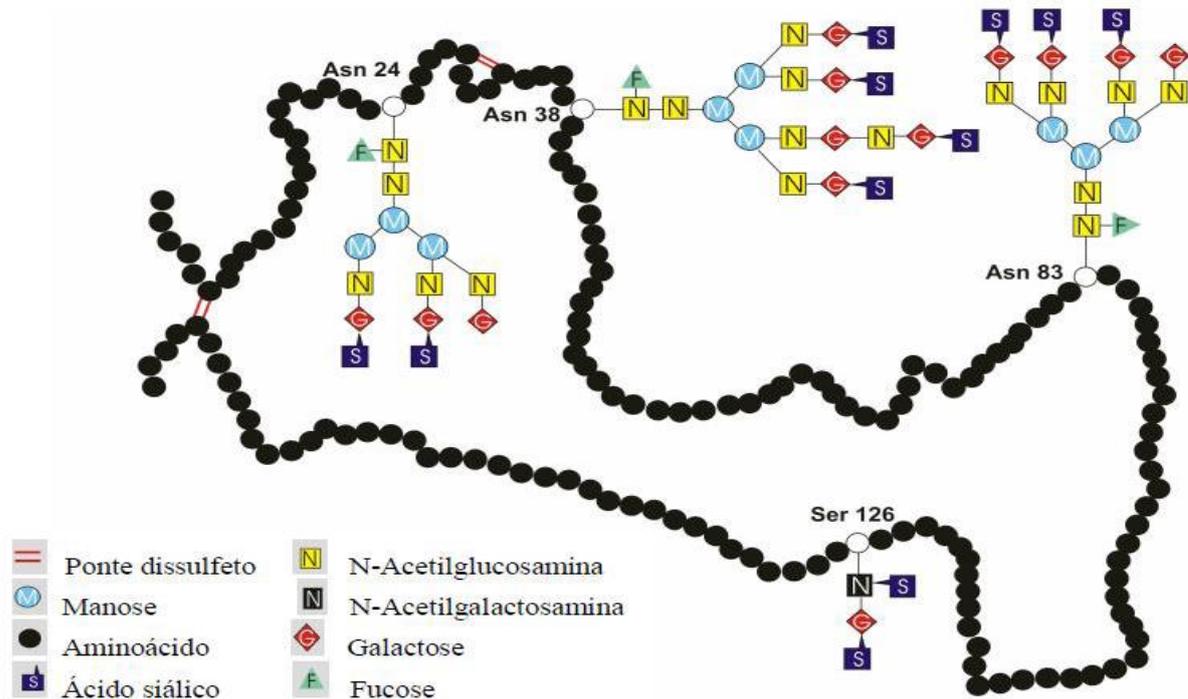
1.5.2 Eritropoetina Recombinante Humana (rHuEPO)

A rHuEPO foi isolada pela primeira vez em plasma de ovelha anêmica, em 1971. Trata-se de uma glicoproteína altamente purificada, composta por uma sequência de 165 aminoácidos, idêntica à eritropoetina (EPO) endógena. Posteriormente, foi isolada e purificada da urina de indivíduos portadores de ancilostomose ou de anemia aplástica, sendo, então, utilizada para fins terapêuticos, embora de forma limitada (MEDEIROS, 2013).

Com o advento da engenharia genética, o gene codificado para EPO humana foi clonado, obtendo-se a rHuEPO, em cultura de células de mamíferos, como as de ovário de hamster chinês e de rim de hamster jovem, tornando-se comercialmente viável, com elevado grau de pureza. A rHuEPO foi disponibilizada no mercado a partir de 1988, cujo tratamento contribuiu para minimizar o número de transfusões sanguíneas de pacientes com anemia, inclusive da DRC (AQUINO NETO; BENTO; DAMASCENO, 2003; CAETANO JUNIOR *et al.*, 2014; MEDEIROS, 2013).

A rHuEPO, produzida por cultura de células de hamster, assemelha-se à EPO endógena de origem humana no que tange à estrutura de carboidratos, e é caracterizada pela presença de cadeias α (31 a 39% de carboidratos) e β (24% de carboidratos), conforme se verifica na figura 5, a seguir (MEDEIROS, 2013).

Figura 5 - Estrutura da molécula de rHuEPO



Fonte: Adaptado de Medeiros (2013).

1.6 PARÂMETROS AVALIATIVOS NO TRATAMENTO COM rHuEPO

1.6.1 Hemácia e hematócrito

A hemácia é uma célula em formato de um disco bicôncavo, medindo cerca de 7 μm de diâmetro, com borda mais corada e centro mais claro, na qual está inserido conteúdo hemoglobínico armazenado por uma membrana plasmática excessiva. Os valores de referência das hemácias, no homem, são de 5,2 milhões/ mm^3 , e na mulher, 4,8 milhões/ mm^3 . Pacientes com valores inferiores aos citados possuem oligocitemia, enquanto valores superiores, poliglobulia. Nas anemias, as oligocitemias costumam estar presentes, mas somente este achado não serve para definir o estado anêmico, haja vista a ocorrência de anemias com número de hemácias dentro dos valores de referência (LORENZI, 2006).

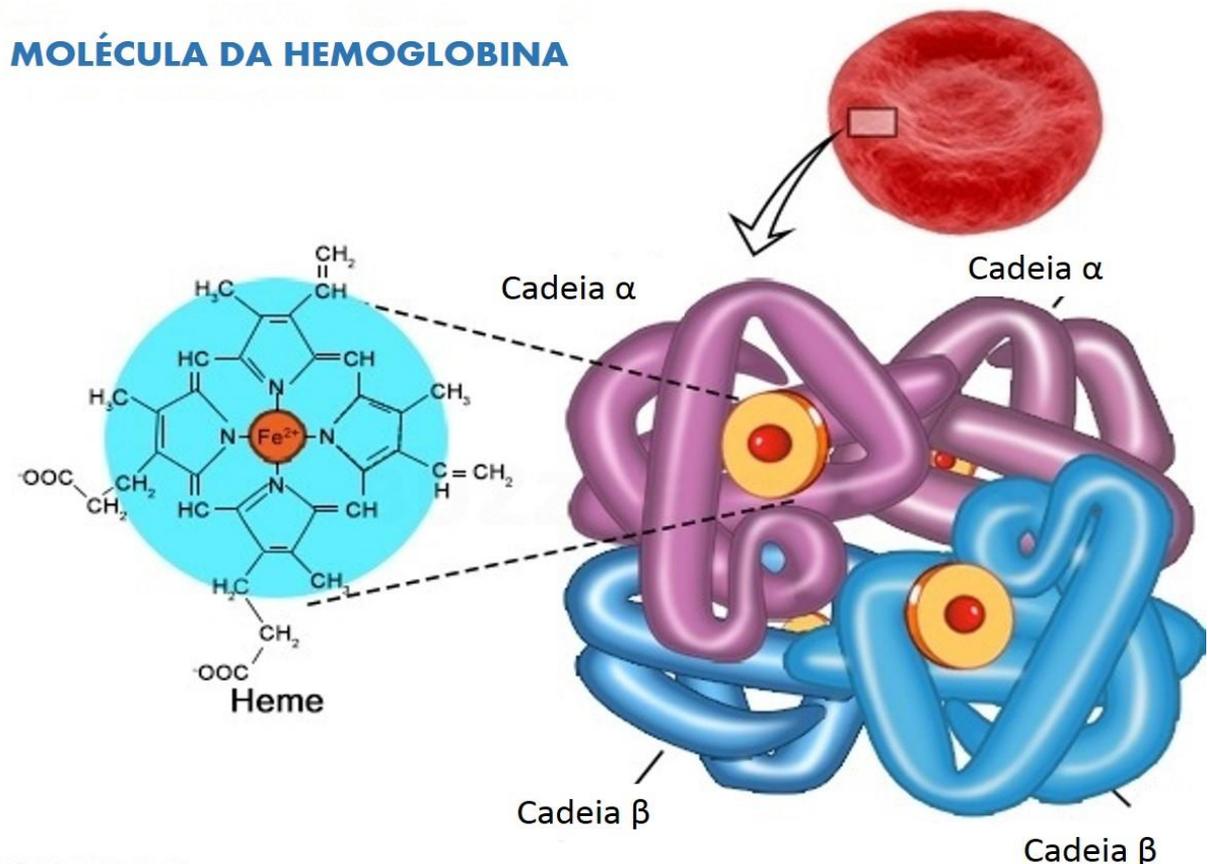
O hematócrito corresponde ao volume ocupado pelas hemácias em certa quantidade de sangue total. A média de hematócrito normal é de 42% a 46%. As hemácias são fagocitadas pelos macrófagos com a retenção do ferro, que é reaproveitado na síntese de hemoglobina pelos eritroblastos (LORENZI, 2006).

1.6.2 Hemoglobina

A hemoglobina é uma substância intraeritrocitária de natureza metaloproteica, peso molecular de 64.500 dáltons, pigmentada e formada por duas partes: uma porção que contém ferro (heme) e outra proteica, denominada *globina*, que é a maior parcela, cuja principal função é o favorecimento da absorção, do transporte e da liberação de oxigênio para os tecidos (LORENZI, 2006).

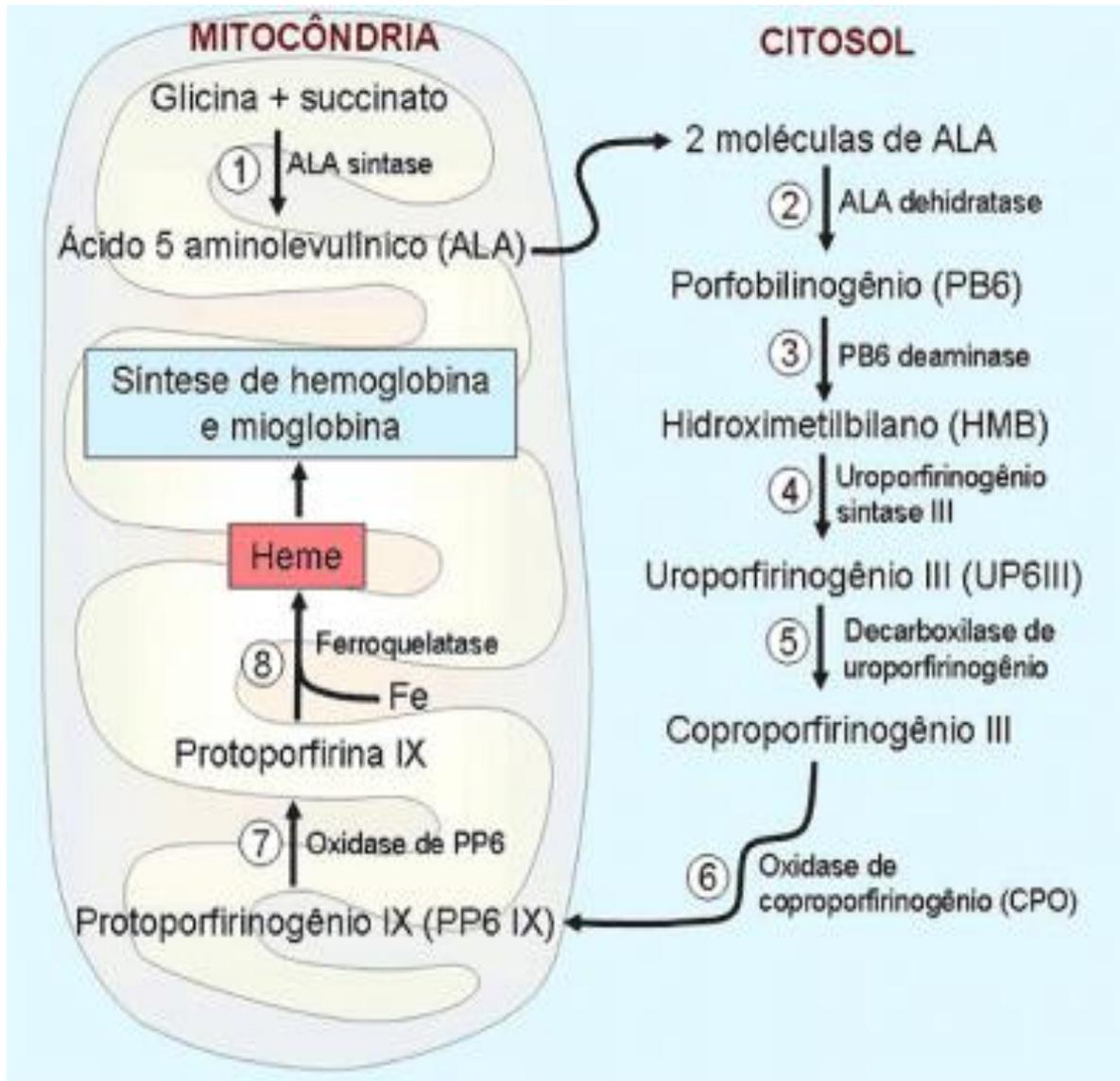
Sua síntese ocorre no citoplasma dos eritroblastos (hemácias jovens nucleadas). As cadeias globínicas são sintetizadas em ribossomos específicos do citoplasma, enquanto a fração heme, na mitocôndria (LORENZI, 2006). As figuras 6 e 7, abaixo, retratam a molécula de hemoglobina e o a biossíntese do heme, respectivamente.

Figura 6 - Estrutura da molécula de hemoglobina



Fonte: Adaptado de Lorenzi (2006).

Figura 7 - Esquema da biossíntese do heme



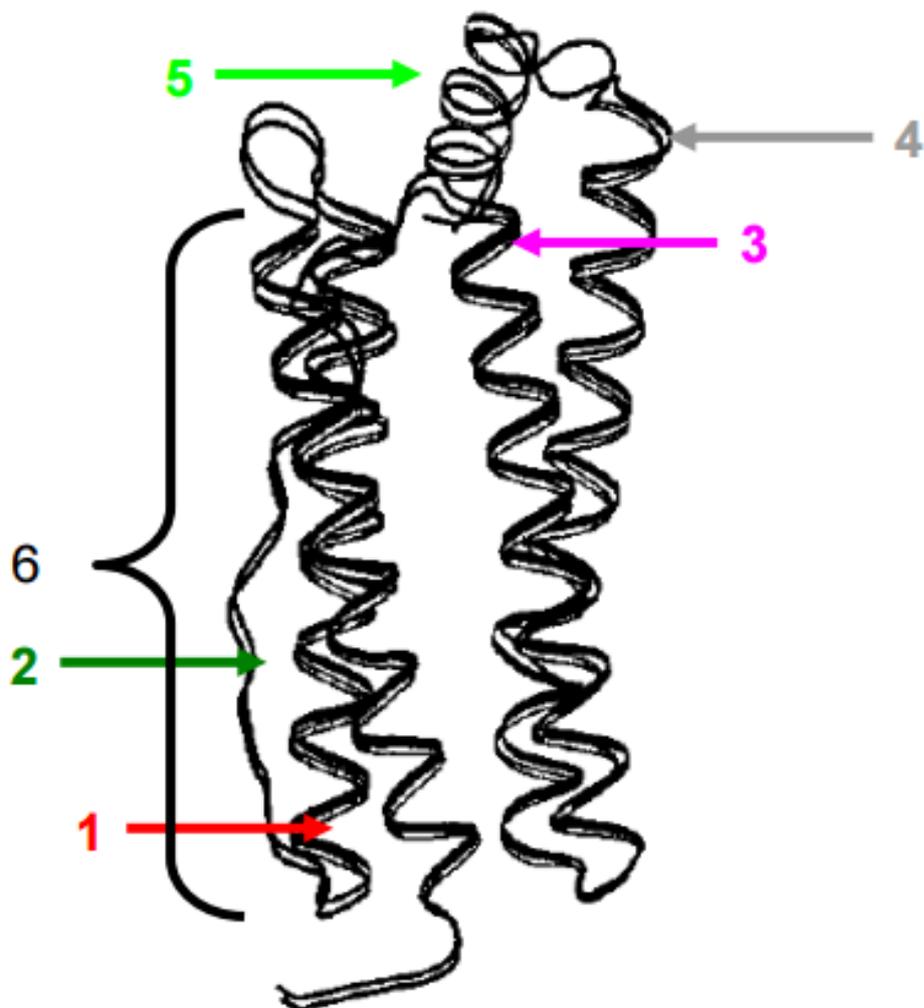
Fonte: Grotto (2010).

1.6.3 Ferro e ferritina

O ferro é um metal de fundamental importância no organismo. Sua absorção processa-se no intestino delgado (parte superior), nas células das mucosas, por diferentes mecanismos de absorção entre o ferro inorgânico e o ligado ao heme. O ferro proveniente da dieta é fornecido na forma inorgânica trivalente, bivalente ou sob a forma de heme. Recomenda-se a ingestão de 14 mg/dia de ferro, por meio da dieta normal, para que ocorra a absorção de 1 a 2 mg (5 a 10%) dessa quantidade (LORENZI, 2006).

A maior parte do ferro depositado está ligada à ferritina, que é a proteína de armazenamento de ferro, e existe como molécula individual ou sob a forma de um agregado (hemossiderina), com peso molecular de aproximadamente 450.000 dáltons, e composta por 24 subunidades polipeptídicas. Estas formam uma camada externa dentro da qual reside uma cavidade de armazenamento do fosfato de óxido de ferro hidratado polinuclear. Aproximadamente 30% do peso da ferritina (4.000 átomos de ferro em cada molécula de ferritina) consiste de ferro (BRUNTON; CHABNER, 2012; LORENZI, 2006).

Figura 8 - Estrutura da subunidade da proteína



Fonte: Lima (2007).

Legenda: 1 - 5: alfa-hélices; 6: identifica a alça maior da subunidade

2 JUSTIFICATIVA

No começo da década de 1990, já havia um estudo indicando o uso de rHuEPO no tratamento da anemia de pacientes com insuficiência renal crônica como forma de corrigir ou atenuar a anemia. No mesmo trabalho, foi observada, também, uma deficiência funcional de ferro, provocada pela estimulação da eritropoese com o uso de rHuEPO (ALMEIDA, 2008).

O alvo terapêutico recomendado está entre 11 g/dL e 12 g/dL, e o hematócrito, entre 33% e 36%, preconizados pelo *European Renal Association's Best Practice Guidelines* (EBPG) e pelo *Dialysis Outcomes Quality Initiative of the US National Kidney Foundation* (NKF-DOQI), com o objetivo do tratamento com rHuEPO em pacientes renais crônicos. Existe a recomendação do monitoramento dos estoques de ferro para verificar se é necessária a suplementação deste íon, visando a assegurar níveis de ferritina adequados para que a terapêutica com rHuEPO ocorra de forma eficaz quanto ao estímulo da eritropoese (GURGEL, 2012).

Sabe-se que a deficiência de eritropoetina é a principal causa de anemia em pacientes com DRC, e o tratamento deve ocorrer com o emprego de rHuEPO. Somado a isso, para que a intervenção seja efetiva, deve-se se manter em nível ótimo dos estoques de ferro.

Assim, o presente estudo justifica-se pela necessidade de avaliar a eficácia da rHuEPO, o que se propôs ao longo de três semanas, por meio de verificação dos parâmetros bioquímicos e eritrocitários, uma forma de se obterem indicadores seguros de avaliação da eficiência desse medicamento. Portanto, pretende-se alcançar um bom prognóstico clínico e a monitorização da anemia em pacientes renais crônicos.

3 OBJETIVOS

De maneira geral, tem-se por escopo avaliar a eficácia da eritropoetina sintética rHuEPO no controle de anemias em pacientes hemodialisados com DRC, por meio da análise e correlação de parâmetros bioquímicos e eritrocitários.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 LOCAL DA PESQUISA E DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi realizado na cidade de Teresina, capital do Piauí, em um hospital particular de grande porte, com 42,7 mil metros quadrados de área, distribuída em três andares, o qual dispõe de 122 leitos; enfermaria com 48 apartamentos; uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulta, com 16 leitos; uma UTI infantil, com sete leitos; quatro salas cirúrgicas; um serviço de hemodinâmica; um serviço de hemodiálise; um centro de diagnóstico por imagem; e um laboratório de análises clínicas.

Realizou-se um estudo observacional descritivo, retrospectivo, transversal, qualitativo e quantitativo, com a coleta de dados de pacientes atendidos no serviço de hemodiálise, no ano de 2010. Para a obtenção dos dados necessários à análise, foram utilizadas as informações coletadas no Sistema de Informações Laboratoriais (SIL), prontuários e *software* de automação.

4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

A população que fez parte desse estudo foi de pacientes de ambos os sexos, acometidos por DRC, atendidos no serviço de hemodiálise do hospital no período de janeiro a dezembro de 2010, com idade entre 18 e 75 anos, que realizavam hemodiálise há pelo menos três meses, possuísem indicação de rHuEPO e tivessem valores de hemoglobina inferior a 8,0 g/dL.

Foram excluídos da investigação os pacientes portadores de anemias hereditárias ou hemorrágicas, gestantes ou aqueles cujos resultados laboratoriais não foram encontrados no sistema por um período de três semanas seguidas.

Os dados dos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foram coletados e analisados, e não interferiram no diagnóstico ou tratamento da anemia dos pacientes com DRC.

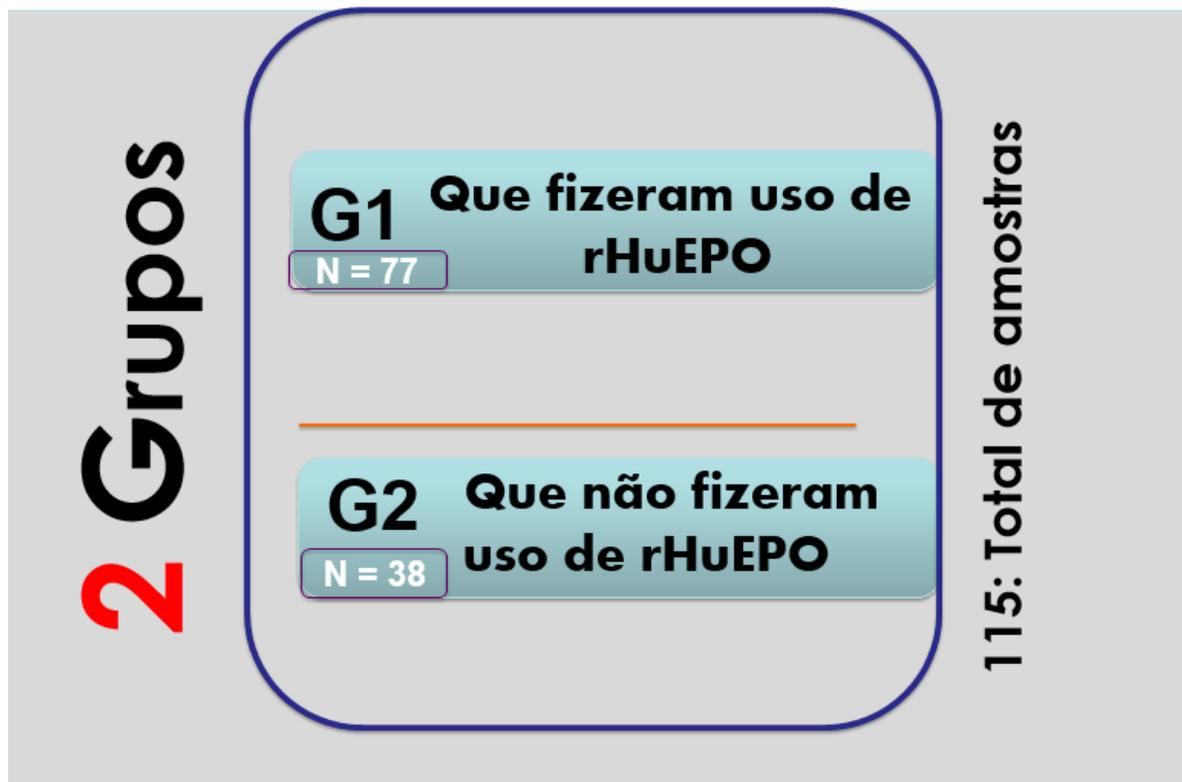
As informações foram levantadas por meio de banco de dados estruturado com variáveis categóricas e contínuas. Em seguida, processadas em planilha do programa Microsoft Office Excel 2010, Epi-Info 4.1, Teste t-Student e Graph Pad

Prism, Versão 5.0, com correlação de Pearson Qui-quadrado, por meio do programa SPSS versão 10.0. O intervalo de confiança considerado foi de 95%, e significância em $*p < 0,05$.

Foram observadas as seguintes variáveis: idade do paciente, gênero, cor/raça, uso de eritropoetina, hemácias, hematócrito, hemoglobina, ferro, ferritina.

Os pacientes participantes totalizaram 115 (figura 9). Foram divididos em dois grupos distintos: no primeiro, pacientes que fizeram uso de rHuEPO, totalizando 77 participantes; e no segundo, aqueles que não utilizaram rHuEPO, somando 38 pessoas, os quais apresentavam hipersensibilidade ao medicamento e/ou uma hipertensão de difícil controle.

Figura 9 - Total de participantes e grupos da pesquisa



Fonte: elaborado pelo autor (2015).

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COMPEPE) em 19 de dezembro de 2013, sob o protocolo nº 499.070 (Anexo B). As coletas de dados não foram iniciadas antes que existisse um protocolo escrito e aprovado pelo comitê de

ética. Os elementos obtidos foram utilizados exclusivamente para a execução dessa pesquisa, mantendo-se o sigilo e a privacidade dos indivíduos envolvidos.

Seguiram-se as normas éticas para pesquisa científica com participação direta ou indireta de seres humanos, de acordo com os termos da Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), respeitando os princípios básicos da bioética da autonomia, não maleficência, benevolência e justiça.

O projeto de pesquisa e o pedido de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B) foram submetidos à Plataforma Brasil, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, que é credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS) / Ministério da Saúde (MS), para análise quanto aos princípios éticos.

Durante o estudo, não houve qualquer contato com os sujeitos da pesquisa. Esta deu-se por coleta de dados de prontuários e acesso ao Sistema de Informação Laboratorial (SIL) do hospital, dispensando o TCLE, utilizando-se apenas um Termo de Fiel Depositário para pesquisas em prontuários (Anexo C) e Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) (Anexo D).

4.4 ERITROPOETINA RECOMBINANTE HUMANA (rHuEPO)

Foi empregada rHuEPO sintetizada por intermédio da técnica de DNA recombinante, na concentração de 4.000 UI/mL da EprexR - Cilag®, mantida sob refrigeração de 4 a 8°C em geladeira específica, com registro de controle de temperatura na farmácia do hospital.

Antes da administração, a rHuEPO era retirada da geladeira e mantida na temperatura ambiente por 15 minutos, respeitando as regras de higiene habituais, com manutenção da dose ao final de cada semana (sessão da hemodiálise), até o final do mês, a fim de que a hemoglobina atingisse o valor alvo de 10 g/dL, em conformidade com os critérios de avaliação do médico acompanhante, sem interferência ou monitoramento pelos pesquisadores.

4.5 DOSAGEM DE HEMOGLOBINA, REALIZAÇÃO DO HEMATÓCRITO E CONTAGEM DE HEMÁCIAS

A hemoglobina foi dosada por espectrofotometria, uma técnica que mede a intensidade de luz em comprimentos de ondas selecionados. O número de hemácias foi contado eletronicamente por pulsos elétricos, e o hematócrito, medido por meio da altura de pulsos cumulativos realizados no analisador hematológico automatizado Sysmex® XS 800i.

4.5.1 Analisador hematológico automatizado Sysmex® Série-XS

O analisador XS 800i constitui um analisador de hematologia para utilização, em diagnóstico *in vitro*, em laboratórios clínicos. Analisa 24 parâmetros de amostras sanguíneas com velocidade de processamento de 60 amostras por hora. O equipamento possui uma Unidade Central de Processamento (CPU) para o início automático do programa da Série XS e para o armazenamento de resultados, como se pode observar na figura 10.

Figura 10 - Equipamento XS-800i, utilizado no laboratório do hospital



Fonte: Foto do arquivo do autor (2015).

4.6 DOSAGEM DE FERRITINA

A ferritina foi dosada pela técnica de imunoensaio por electroquimioluminescência (*electrochemiluminescence immunoassay* ou “ECLIA”) empregada nos analisadores de imunoensaios Elecsys 2010, da Roche®.

4.6.1 O Sistema de Imunoensaio Elecsys 2010

O sistema de imunoensaio Elecsys 2010, da Roche Diagnostics, é um sistema automático, com leitor de código de barras controlado por *softwares* e destinado a análises de ensaios imunoenzimáticos pela metodologia de electroquimioluminescência. A transmissão de dados do analisador, avaliação dos

resultados, documentação e controlo de qualidade são executados automaticamente pelo *software*, que é responsável pela gestão dos dados entre um sistema de informações de laboratório (SIL) e o Elecsys 2010, conforme a figura 11, a seguir.

Figura 11 - Equipamento Elecsys 2010, utilizado no laboratório do hospital



Fonte: Foto do arquivo do autor (2015).

4.7 DOSAGEM DO FERRO

O ferro foi dosado pela metodologia fotométrica de absorção *autoanalyzer*, que é uma técnica bioquímica totalmente automatizada. O aparelho utilizado foi o Cobas C111, da Roche, com capacidade para realizar 60 testes fotométricos/hora (vide figura 12).

Figura 12 - Equipamento Cobas C111, utilizado no laboratório do hospital



Fonte: Foto do arquivo do autor (2015).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

5.1.1 Média de idade entre os grupos estudados

A média geral de idade, incluindo todos os participantes, foi de $53,2 \pm 5,42$ anos. No primeiro grupo, a média foi de $54,57 \pm 4,35$ anos, e no segundo, $51,80 \pm 7,00$ anos. Logo, a amostragem encontra-se composta basicamente de pacientes adultos, não apresentando diferença com relevância estatística quanto à faixa etária entre os dois grupos. Estudos que avaliam pacientes com DRC, em hemodiálise, em uso da rHuEPO, são constantemente representados por populações com média de idade acima de 47,5 anos, corroborando com os resultados encontrados nessa pesquisa (CANÇADO; DELFINI; RODOLFO, 2007).

5.1.2 Média em relação ao gênero dos grupos estudados

Dos 115 pacientes que fizeram parte do estudo, 51 (44,3%) eram do sexo masculino, e 64 (55,6%), do sexo feminino. O estudo de Bueno e Frizzo (2013), sobre anemia na DRC, apresentou um percentual de 68,8% de pacientes do sexo masculino.

Sesso *et al.* (2014), nos dados nacionais sobre diálise crônica, encontraram 57% para o sexo masculino. Ammirati *et al.* (2010), verificando os níveis de hemoglobina de pacientes hemodialisados, identificaram 56,6% de homens.

Pinheiro *et al.* (2002), reportaram, em seus trabalhos, que as mulheres procuram mais serviços preventivos que os homens. Corroborando com isso, Gomes, Nascimento e Araújo (2007) afirmaram que o cuidado com a saúde não é visto como uma prática masculina.

O presente trabalho, por referir-se a pacientes que já estavam em hemodiálise há três meses, portanto, homens e mulheres na mesma situação clínica, ou seja, com DRC já instalada, necessitando do serviço de hemodiálise, levou à suspeita de que, ratificando as explicações supracitadas (as quais revelam

que os homens procuram menos serviço de saúde), as mulheres, sabendo da necessidade do serviço de hemodiálise, o procuram mais que os homens.

No primeiro grupo, não houve predominância estatística quanto ao gênero. Já no segundo, a grande maioria foi do sexo feminino (65%). Como houve superioridade de mulheres no total dos pacientes do estudo, supõe-se que pode ter havido maior probabilidade e elas estarem dentro do impedimento quanto ao uso de rHuEPO. Não foram encontrados trabalhos que verificassem a diferença de gêneros em relação ao uso ou não de rHuEPO.

5.1.3 Determinação dos grupos étnicos predominantes

Em relação ao grupo étnico, no total de pacientes pesquisados, foi verificado que 66,7% eram brancos e (24,90%), negros. Quanto aos pacientes do primeiro grupo, que realizaram uso de rHuEPO, eram compostos, em sua maioria, de indivíduos brancos (75%), seguidos de negros (15%). Nos indivíduos do segundo grupo, sem uso de rHuEPO, a etnia predominante foi de brancos (50%), seguidos de negros (45%). Não foram encontrados dados sobre a etnia e sua relação com a DRC.

Tabela 1 - Características da população de pacientes em hemodiálise que fizeram uso de eritropoetina versus pacientes que não fizeram uso, no ano de 2010

Características da população	Grupo 1 Uso de Eritropoetina (N = 77)	Grupo 2 Não uso de Eritropoetina (N = 38)	TOTAL (N=115)
Idade	54,57 ± 4,35 (40 a 79 anos)	51,8 ± 7,00 (42 a 75 anos)	53,2 ± 5,42 (40 a 79 anos)
Gênero			
Masculino	49,35%	34,21%	44,30%
Feminino	50,65%	65,55%	55,60%
Grupo étnico			
Branco	75%	50%	66,70%
Negro	15%	45%	24,90%
Outros	10%	5%	8,60%

Fonte: dados primários.

Legenda: Média ± Desvio padrão; %, frequência relativa.

5.2 ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE FERRO E FERRITINA

Com base no consenso atual, sugere-se que a reposição de ferro em pacientes renais crônicos, em uso de rHuEPO, deve ser efetuada tendo como meta terapêutica níveis de hemoglobina entre 11 e 12 g/dL (BRASIL, 2010).

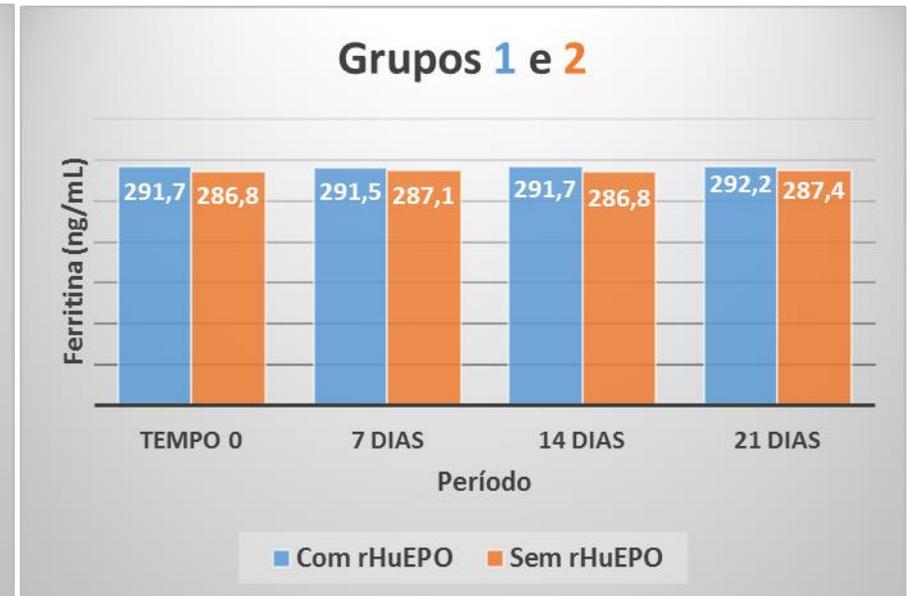
Entre os fatores que determinam uma pior resposta terapêutica, os níveis de ferro sérico são os mais citados na literatura, uma vez que pacientes com ferropenia apresentam resposta pior que a esperada, alcançando valores menores de hematócrito e hemoglobina. Por isso, antes do início do tratamento com rHuEPO, o ferro deve ser avaliado por meio da aferição de seu estoque, da ferritina e da saturação de transferrina (ABENSUR, 2010; CANÇADO, 2007). Seguem os dados obtidos a partir da análise de ferro e ferritina em pacientes dos grupos 1 e 2 (gráficos 1 e 2).

Gráfico 1 - Variação dos níveis de ferro em pacientes dos grupos 1 e 2



Fonte: Elaborado pelo autor (2015).

Gráfico 2 - Variação dos níveis de ferritina em pacientes dos grupos 1 e 2



Fonte: Elaborado pelo autor (2015).

A falência de ferro é uma complicação comum em hemodiálise. Há uma perda estimada de 100 mg de ferro em pacientes em diálise, fazendo com que a ferropenia seja um fator de grande relevância na patogênese da anemia em pacientes renais crônicos, inibindo uma resposta satisfatória da rHuEPO à eritropoese. Isso pode ocorrer mesmo havendo reservas de ferro em valores expressivos na dosagem de ferritina. Para excluir a falta de oferta de ferro compatível com novo ritmo eritropoético, desencadeado pela rHuEPO, tem sido sugerido um *cutt off* para a dosagem de ferritina da ordem de 100 ng/mL, mas apesar das reservas expressas por esse nível, ainda pode faltar ferro funcional (FAILACE, 2009).

A administração de EPO melhora o quadro clínico e a qualidade de vida dos pacientes e é essencial no controle da anemia. Antes de seu uso, é necessário assegurar que o paciente tenha estoque de ferro adequado para alcançar e manter níveis de hemoglobina planejados (BUENO; FRIZZO, 2014).

No presente estudo, os resultados dos valores médios de ferro e ferritina, ao longo das três semanas, não apresentaram diferença estatística entre a primeira e a terceira semanas, em relação ao tempo zero, tanto para o grupo que usou rHuEPO (Grupo 1) como para que não fez esse uso (grupo 2).

É importante relatar que também não houve diferença estatisticamente relevante nas médias de ferro e ferritina quando se comparam os dois grupos, como se pode examinar nos gráficos 1 e 2, fato que assegura a pesquisa na avaliação da eficácia da rHuEPO, pois torna o grupo controle (2) diferente apenas pelo não uso do medicamento.

Outrossim, observa-se uma média de ferritina superior a 200 ng/mL, denotando um controle de níveis de depósito de ferro séricos dentro de valores seguros para uma resposta eficaz da rHuEPO, indo de acordo com o trabalho de Abensus (2010) que afirma que em pacientes em hemodiálise, níveis de ferritina menores que 200 ng/mL estão associados à deficiência de ferro, impossibilitando uma resposta clínica favorável no tratamento de rHuEPO.

O fato de optar, no estudo em tela, por uma avaliação em três semanas, deveu-se ao fato de que, nesse intervalo, não haveria tempo para os níveis de ferro e ferritina sofrerem uma redução, não interferindo, assim, na avaliação das respostas dos parâmetros eritrocitários com o uso e não uso da rHuEPO, conforme já exposto.

Trabalhos nos quais houve avaliação por período maior apresentaram resultados com variações dos níveis de ferro e ferritina, fazendo com que houvesse a terapia de reposição do ferro, implantada em pacientes DRC (COYNE *et al.*, 2007; MACDOUGALL *et al.*, 1996).

Como nesse estudo o que se buscava era avaliar a eficácia da rHuEPO, o tempo de três semanas mostrou-se ideal, já que os níveis de ferro sérico e ferritina mantiveram-se controlados, conforme apresentado nos gráficos 1 e 2, respectivamente.

5.3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

5.3.1 Dados das médias de hematócrito e hemácias

O hematócrito tem maior importância do que as hemácias para avaliar as alterações volêmicas e as anemias, pois em algumas anemias pode haver eritrocitose com hematócrito e hemoglobina baixas. A variação do hematócrito dá-se de maneira proporcional à hemoglobina (FAILACE, 2009).

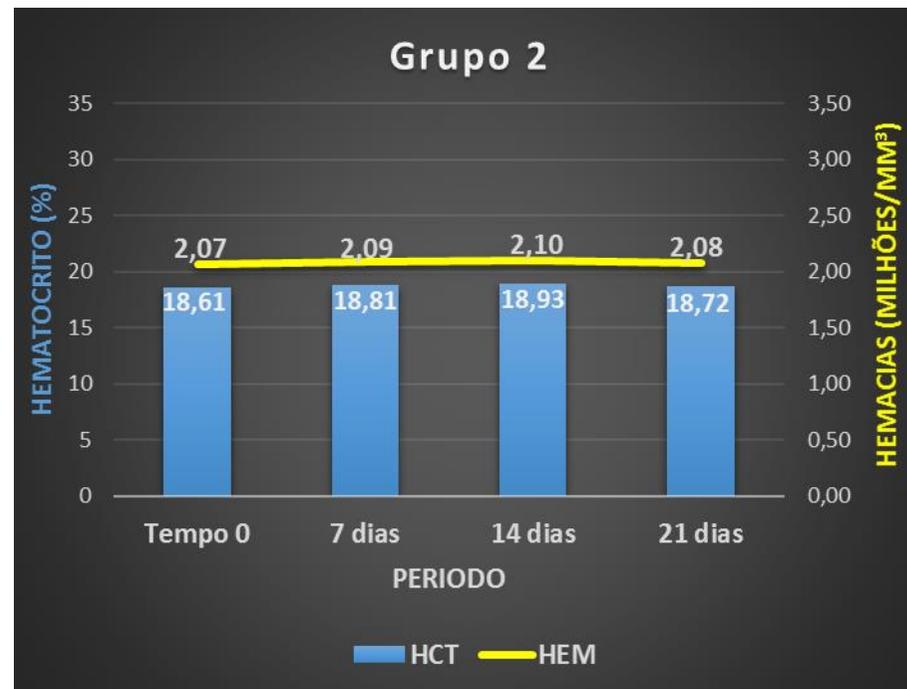
Seguem os dados obtidos a partir da análise de valores de hematócrito e hemácias em pacientes dos grupos 1 e 2 (gráficos 3 e 4).

Gráfico 3 - Variação dos níveis de hematócrito e hemácias em pacientes do Grupo 1



Fonte: Elaborado pelo autor (2015).

Gráfico 4 - Variação dos níveis de hematócrito e hemácias em pacientes do Grupo 2



Fonte: Elaborado pelo autor (2015).

Nos pacientes do estudo, foi possível observar variações nos valores de hemácias e hematócrito de forma crescente, em relação ao tempo zero, no grupo 1 (que fez uso da rHuEPO). Por outro lado, nos pacientes do grupo 2 (que não utilizaram a rHuEPO), não houve diferença estatisticamente relevante, quando comparados com o tempo zero, dos valores de hematócrito e hemácias, ao final da terceira semana, o que prediz um mau prognóstico, com provável indicação de transfusão.

Não foram encontrados estudos que avaliassem a utilização da contagem de hemácias como parâmetro de análise da eficácia de uso da eritropoetina em pacientes com DRC. Tal fato pode estar relacionado com a existência de outros fatores que influenciam no aumento ou diminuição da contagem de hemácias, sem a ocorrência de resposta paralela do hematócrito, o que pode ser observado em anemias megaloblásticas e hipocrômicas-microcíticas.

Contudo, como se pode notar nos gráficos 3 e 4, houve um simetrismo entre os valores de hemácias e hematócrito: no gráfico 3, que se refere aos pacientes que usaram rHuEPO, vê-se claramente um aumento dos níveis das hemácias proporcional ao do hematócrito, fato que leva a supor que, como os níveis de depósito de ferro sérico estavam dentro dos valores de referência (portanto, sem ferropenia, conseqüentemente, sem microcitose), as hemácias acompanharam proporcionalmente a variação do hematócrito, episódio observado em uma situação de normocitose; no gráfico 4, que diz respeito aos pacientes que não usaram rHuEPO, verifica-se que não houve aumento dos níveis das hemácias durante as três semanas, bem como do hematócrito, evidenciando correlação linear nos dois gráficos.

Com relação ao hematócrito, pode-se aduzir que o grupo 1 apresentou, no tempo inicial, uma média do hematócrito de 20,03% e, ao final da terceira semana, foi registrada uma média de 29,49%. Estes valores semelhantes foram averiguados nos estudos de Carvalho (1996), nos quais a rHuEPO foi capaz de corrigir a anemia associada à insuficiência renal crônica terminal. Na análise em discussão, em 20 pacientes avaliados, o hematócrito médio do grupo, ao final do estudo, foi de 30,50%, em 14 pacientes (70%), atingindo o valor superior a 30% de hematócrito quando administrado rHuEPO três vezes por semana.

Winearls *et al.* (1986) já afirmavam que em um regime de eritropoetina sintética, três vezes por semana, é a dose eficaz para a correção da anemia em

pacientes com insuficiência renal. Draczevski e Teixeira (2011) concluíram que a administração de rHuEPO traz efeitos benéficos para o paciente com anemia pela IRC, e resultados significativos como o aumento das taxas de hemoglobina e hematócrito.

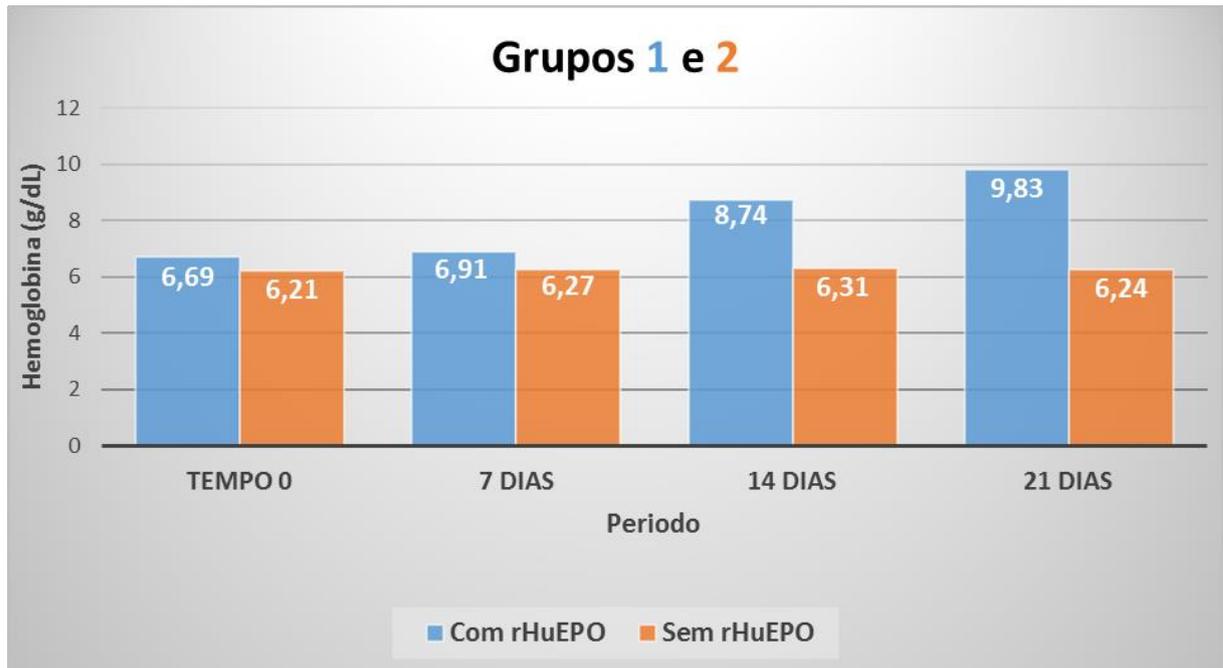
No estudo em pauta, nos pacientes que usaram rHuEPO, notou-se um aumento do hematócrito, em valor absoluto, de 9,46% em relação ao primeiro registro (tempo zero). Os dados obtidos são compatíveis com os registrados por Romão Junior *et al.* (1992), que relatou um aumento absoluto de 9,0% entre os valores iniciais e finais de hematócrito após tratamento com rHuEPO.

Outro estudo, realizado por Amar (1994), descreveu um aumento menor, porém de grande importância, pois relatou uma avaliação realizada após um período de 12 semanas, com aumento absoluto e manutenção do hematócrito em valores médios de 7% em comparação com o primeiro registro (tempo zero). Tais dados ratificam um diferencial no presente estudo, pois quando se avaliam esses parâmetros após uso de rHuEPO, em três semanas, diminuem-se consideravelmente variáveis interferentes que vão aparecendo com o tempo de tratamento.

5.3.2 Dados da hemoglobina

Os dados de hemoglobina foram avaliados ao longo de três semanas de estudo e apresentaram as seguintes diferenças entre os grupos: o grupo 1, após a utilização de rHuEPO, apresentou, na primeira semana, média de 6,91 g/dL e sofreu elevação gradual para 8,74 g/dL na segunda semana, e 9,83 g/dL na terceira; já o grupo 2 (controle), que não fez uso de rHuEPO, não apresentou alterações ou diferenças estatísticas significativas nas três semanas seguintes, quando comparadas com o tempo zero, conforme pode ser observado no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Comparação dos valores de hemoglobina, nas três semanas, entre os grupos 1 e 2



Fonte: Elaborado pelo autor (2015).

Winearls *et al.* (1986), em seu trabalho com dez pacientes hemodialisados com administração de rHuEPO por via endovenosa e em doses crescentes, verificaram uma resposta satisfatória no que tange ao aumento da concentração de hemoglobina, onde todos os que antes da administração de rHuEPO estavam com uma hemoglobina de 6,1 g/dL, após a primeira semana de tratamento, não tiveram de fazer transfusões, e passadas 12 semanas de tratamento, as concentrações de hemoglobina sofreram uma elevação, variando de 10,3 g/dL a 12,8 g/dL.

Rangel (2010) destacou complicações cardiovasculares em pacientes com hb > 12,0 g/dL. No trabalho de Uyar *et al.* (2013), que fala sobre a síndrome metabólica na anemia influenciando a dose resposta da rHuEPO para o alcance da hemoglobina alvo durante seis meses, observou-se um impacto substancial de pacientes com síndrome metabólica nas dosagens de rHuEPO, com diferença no alcance da hemoglobina em relação aos pacientes sem síndrome metabólica.

Uma investigação que analisou a variação da hemoglobina de pacientes com DRC em hemodiálise e uso de rHuEPO por um período de 6, 12 e 36 meses, concluiu que apesar da dificuldade em manter os níveis de hemoglobina dentro de uma faixa alvo, a maioria dos pacientes experimentou flutuação de alta amplitude nos níveis de hemoglobina, ao longo do tempo. Além disso, a proporção de

pacientes que não atingiram o alvo de hemoglobina aumentou, quando períodos de tempo maiores foram analisados (AMMIRATI, 2010).

No estudo aqui empreendido, a análise da variação de hemoglobina, em três semanas, no grupo que usou rHuEPO (grupo 1), revelou uma elevação em até 1,83 g/dL no período estabelecido. Essas variações vão ao encontro dos estudos de Meester *et al.* (2011), onde demonstraram, em pacientes renais crônicos, na Bélgica, o fenômeno das flutuações de hemoglobina, e a necessidade de individualização de tratamento por ESA.

Ao final da terceira semana, nessa pesquisa, foi possível patentear um aumento de 2,92 g/dL, corroborando com Cançado (2007), que afirma que a eficácia do tratamento com rHuEPO é considerada clinicamente satisfatória quando ocorre aumento $\geq 2,0$ g/dL do valor inicial da hemoglobina, pois este resultado reduz a necessidade de transfusões em até 80% dos casos.

Os dados aqui alcançados são semelhantes aos obtidos por Ozawa *et al.* (2002), que relatam aumento da hemoglobina em 2,5 g/dL em pacientes que realizaram uso de rHuEPO, quando comparados os resultados antes e após o tratamento.

Procurou-se, aqui, avaliar a eficácia da rHuEPO ao longo de três semanas, em relação ao tempo zero, com o intuito de buscar um período mínimo para a detecção de uma elevação progressiva na hemoglobina e um período máximo para que não existissem fatores ou variáveis que comprometessem esse exame, como efeito dose-resposta, como uma progressão exacerbada da hemoglobina, a ponto de haver risco de doenças cardiovasculares pelo aumento da viscosidade, o que acarretaria uma diminuição da dose ou mesmo a suspensão do tratamento, bem como outros vieses inerentes a tratamentos contínuos e prolongados. Portanto, o grupo 1, de maneira incontestável, revelou uma variação progressiva da hemoglobina, principalmente a partir da segunda semana.

Como o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da rHuEPO e não uma avaliação do tratamento pelo uso dela, pois isso envolve vários outros fatores, pode-se considerar, baseado nos trabalhos citados, que o grupo 1 obteve resposta clinicamente satisfatória, pois ao final da terceira semana, a hemoglobina teve aumento de 2,92 g/dL, enquanto o grupo 2 (controle), que não fez uso de rHuEPO, foi clinicamente insatisfatória, sem aumento estatisticamente relevante.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se inferir que a rHuEPO testada se mostrou eficaz no tratamento da anemia em pacientes com DRC.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização desse estudo permitiu fazer algumas inferências, a saber:

- o grupo que recebeu a rHuEPO teve níveis de elevação progressiva da hemoglobina, hematócrito e hemácias ao longo de três semanas, com valor médio de relevância clínica a partir da segunda semana, quando comparadas com a dosagem realizada antes do tratamento (tempo 0);
- para o grupo que não recebeu a rHuEPO, grupo controle, não houve aumento estatisticamente significativo da hemoglobina, hematócrito e hemácias ao longo do período da análise, quando se comparou com o tempo 0;
- não houve aumento estatisticamente relevante dos níveis de ferro sérico e ferritina para o grupo que fez uso de rHuEPO, bem como não se verificou diferença sugestiva desse grupo com aquele que não fez uso de rHuEPO;
- como nos dois grupos estudados, a média dos valores de ferro e ferritina, ao longo de três semanas, mostrou-se dentro dos valores de referência normais, isso levou à conclusão de que esses parâmetros não influenciaram de forma direta na avaliação da eficácia da rHuEPO nos pacientes estudados;
- a maioria dos pacientes apresentaram resposta clinicamente satisfatória no uso da rHuEPO, confirmada pelo aumento de 2,92g/dL ao final da terceira semana;
- a avaliação em três semanas foi um tempo ideal para que se descartassem variáveis que pudessem interferir na progressão dos parâmetros analisados, e fosse avaliada realmente a eficácia da rHuEPO, objetivo primordial e alcançado desse estudo.

REFERÊNCIAS

- ABENSUR, H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, supl. 2, p. 84-88, 2010.
- ALMEIDA, S. C. **Avaliação de pacientes hemodialisados, quanto ao estresse oxidativo e estado nutricional (HUB)**. 2008. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2008.
- ALVES, M. A. R.; GORDAN, P. A. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol.**, supl. 1, p. 9-12, jan. 2014.
- AMAR, M. *et al.* Correção da anemia da insuficiência renal crônica pela eritropoetina humana recombinante liofilizada por via subcutânea. **Rev. Assoc. Méd. Bras.**, p. 101-107, 1994.
- AMMIRATI, A. L. *et al.* Variação dos níveis de hemoglobina de pacientes em hemodiálise tratados com eritropoetina: uma experiência brasileira. **Rev. Assoc. Méd. Bras.**, p. 209-13, 2010.
- ANVISA. Diretoria Colegiada. Resolução RDC nº 154, de 15 de junho de 2004. Estabelece o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise. Disponível em :< http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta9/resolucao_rdc_n154_2004_regulamento_servicos_dialise.pdf >. Acesso em: 15 mar. 2016.
- _____. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 11, de 13 de março de 2014. Dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de diálise e dá outras providências. **Revista HCPA**, v. 26, número temático: Nefrologia. Disponível em: <<http://www.hcpa.ufrgs.br>>. Acesso em: 18 dez. 2010.
- BARROS, F. *et al.* Anemia na doença renal crônica – da evidência à prática clínica, **Acta Med. Port.**, p. 869-874, 2011.
- BASTOS, M. G. *et al.* Doença renal crônica: problemas e soluções. **J. Bras. Nefrol.**, 2004.
- BASTOS, M. G. Anemia e progressão da doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol.**, Juiz de Fora, v. 28, n. 3, p. 18-21, 2006.
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J. Bras. Nefrol.**, 2011.
- BENTO, R. M. A.; DAMASCENO, L. M. P.; AQUINO NETO, F. R. Eritropoetina humana recombinante no esporte: uma revisão. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 9, n. 3, maio/jun. 2003.

BERNS, J. S.; FISHBANE, S. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. **Kidney Int.**, v. 68, p. 1337-1343, 2005.

BESARAB, A. *et al.* Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic renal disease. **Clin. Therap.**, v. 29, n. 4, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos, v.1).

_____. Portaria SAS/MS nº 437, de 8 de outubro de 2001. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas**: Anemia em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br>>. Acesso em: 18 dez. 2010.

_____. Portaria SAS/MS nº 226, de 10 de maio de 2010. **Protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas**: anemia em pacientes com insuficiência renal crônica. <<http://www.brasilsus.com.br>>. Acesso em: 18 dez. 2010.

_____. **ABC do SUS**: doutrinas e princípios. Brasília, DF, 1990.

BRUNTON, L.; CHABNER, B. **Goodman & Gilman's**: the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

BUENO, C. S.; FRIZZO, M. N. Anemia na doença renal crônica em hospital da região noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. **J. Bras. Nefrol.**, p. 304-314, 2014.

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. **Tietz**: fundamentos de química clínica. 6. ed. São Paulo: Elsevier, 2008.

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **Tietz**: fundamentos de química clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

CAETANO JÚNIOR, P. C. *et al.* Influência da administração de eritropoetina humana recombinante sobre o desempenho físico: estudo de revisão. **Rev. Andal. Med. Deporte**, v. 7, n. 4, p. 170-177, 2014.

CANÇADO, R. D. Mieloma múltiplo e anemia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, p. 67-76, 2007.

CANZIANIL, H. E. F. *et al.* Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol.**, v. 28, n. 2, jun. 2006.

CARVALHO, M. **Uso da eritropoetina recombinante humana no tratamento da anemia associada a insuficiência renal crônica**: estudo de 20 pacientes em hemodiálise. 1996. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1996.

CAVALCANTE, L. G. *et al.* Comportamento do índice de massa do ventrículo esquerdo de pacientes em diálise no decorrer de 17 anos. **J. Bras. Nefrol.**, p. 341-348, 2015.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n.4, p. 639-649, 2010.

CICHOTA, L. C. **Avaliação da albumina modificada pela isquemia na anemia associada à doença renal crônica.** 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria, 2007.

COSTA, J. A. C.; VIEIRA NETO, O. M.; MOYSÉS NETO, M. Insuficiência renal aguda. **Medicina**, Ribeirão Preto, p. 307-324, abr./dez., 2003.

COYNE, D. W. *et al.* Ferric gluconate is highly efficacious in anemich emodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the dialysis patients' response to iv iron with elevated ferritin (Drive) study. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 18, n. 3, p. 975-984, 2007.

DRACZEWSKI, L.; TEIXEIRA, M. L. Avaliação do perfil bioquímico e parâmetros hematológicos em pacientes submetidos à hemodiálise. **Rev. Saúde Pesquisa**, v. 4, n. 1, p. 15-22, jan./abr. 2011.

DRUEKE, T. B. *et al.* Normalization of hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease and anemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, n. 20, p. 2071-2084, nov. 2006.

ELLIOTT, D. A. Hemodialysis. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 15, n. 3, p. 136-148, Aug. 2000.

ESCÓRCIO, C. S. M. *et al.* Avaliação do tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal crônica, em hemodiálise, em uso de eritropoetina, ferro oral e endovenoso. **RBAC**, v. 42, p. 87-90, 2010.

FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FRAZÃO, C. M. F. Q.; RAMOS, V. P.; LIRA, A. L. B. C. Qualidade de vida de pacientes submetidos a hemodiálise. **Rev. Enferm. UERJ**, Rio de Janeiro, p. 577-82, out./dez. 2011.

FUKUMA, S. *et al.* Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. **Am. Kidney Dis.**, v. 59, n. 1, p. 108-116, 2012.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Bio-manguinhos**. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br>>. Acesso em: 18 dez. 2010.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F.; ARAÚJO, F. C. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com

baixa escolaridade e homens com ensino superior. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, mar. 2007.

GURGEL, T. C. *et al.* Utilização de eritropoetina por pacientes incidentes em hemodiálise no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2002-2003. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 5, p. 856-868, 2012.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20. ed. Barueri, SP: Manole, 2008.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre, 2013.

JOHANSEN, K. L. *et al.* Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 27, p. 2418–2425, Dec. 2012.

KUMAR, V. **Robbins e Cotran: patologia, bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LAGES, J. S. **Impacto das variáveis clínicas de correção da anemia no comportamento da hemoglobina em pacientes hemodialisados**. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2009.

LEVEY, A. S.; STEVENS L. A.; HOSTETTER, T. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: just what the doctor ordered. **Clin. Chem.**, v. 52, n. 12, p. 2188-2193, 2006.

LIMA, J. J. G. Dislipidemia na doença renal crônica. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, jan./mar. 2007.

LIMA, J. J. G. Practical ways to deal with the high burden of cardiovascular disease in hemodialysis patients. **São Paulo Med. J.**, v. 124, p. 36-41, 2006.

LIMA, J. C. **Ferritina: silenciamento gênico, caracterização molecular de mutantes e expressão em plantas de arroz (*Oryza sativa* L. ssp. *Japônica* cv Nipponbare)**. 2007. Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

LORENZI, F. T. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro, RJ: Medsi, 2003.

LUGON, J. R.; STROGOFF, J. P.; WARRAK, M. E. A. Hemodiálise. *In*: RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MACDOUGALL, I. *et al.* A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. **Kidney Int.**, v. 50, p.1694-1699, 1996.

MCFARLANE, P. A. *et al.* International trends in erythropoietin use and hemoglobin levels in hemodialysis patients, International Society of Nephrology. **Kidney Int.**, v. 78, p. 205-223, 2010.

MANSUR, H. N.; DAMASCENO V. O.; BASTOS M. G. Prevalência da fragilidade entre os pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e em diálise. **J. Bras. Nefrol.**, p. 153-160, 2012.

MARQUES, A. B.; PEREIRA, D. C.; RIBEIRO, R. C. H. M. Motivos e frequência de internação dos pacientes com IRC em tratamento hemodialítico. **Arq. Ciênc. Saúde**, São José do Rio Preto, v. 12, n. 2, p. 67-72, 2005.

MASCARENHAS, C. H. M. *et al.* Insuficiência renal crônica: caracterização sociodemográfica e de saúde de pacientes em tratamento hemodialítico no município de Jequié/BA. **Rev. Espaço para a Saúde**, Londrina, v. 12, n. 1, p. 30-37, dez. 2010.

MCCLELLAN, W, *et al.* The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 20, n. 9, p. 1501-1510, 2004.

MEDEIROS, I. P. **Padronização e otimização de métodos analíticos para o controle de qualidade da eritropoetina humana recombinante.** 2013. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Imunobiológicos) - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

MEESTER, D. J. *et al.* Fluctuations of haemoglobinaemia in chronic haemodialysis patients. **Acta Clin. Belgica**, v. 66, n. 2, p. 123-128, 2011.

NASCIMENTO, M. C. A eritropoetina humana recombinante: uma breve revisão com ênfase no processo de controle da qualidade. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 11, n. 1, p. 43-55, jan./jun. 2013.

OLIVEIRA, A. M.; SCHMITZ, W. O. Índices hematológicos em pacientes hemodialisados tratados com eritropoetina. **Interbio**, v. 1, n. 1, p. 5-12, 2007.

OLLER, G. A. S. A. O. *et al.* Independência funcional em pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. **Rev. Latino-Am Enfermagem**, v. 20, n.6, nov./dez. 2012.

OZAWA, C. M. *et al.* Tratamento da anemia com eritropoetina recombinante humana em pacientes hemodialisados. **Rev. Fac. Ciênc. Méd.**, Sorocaba, v. 4, n. 1/2, p. 31-37, 2002.

PEREIRA, A. C. *et al.* Associação entre fatores de risco clínicos e laboratoriais e progressão da doença renal crônica pré-dialítica. **J. Bras. Nefrol.**, v. 34, n.1, p. 68-75, 2012.

PETKOVIĆ, N. *et al.* Different response to human recombinant erythropoietin in patients under going hemodialysis treatment. **Med. Pregl.**, v. 66, n.3/4, p. 130-137, Mar./Apr. 2013.

PINHEIRO, R. S. *et al.* Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 4, 2002.

RACHEL, B. Anemia na doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol.**, v. 31, supl. 1, p. 36-41, 2009.

RANGEL, E. B. *et al.* Hemoglobin and hematocrit at the end of hemodialysis: a better way to adjust erythropoietin dose? **J. Artif. Organs**, v. 13, n. 1, p. 63-66, Apr. 2010.

REGIDOR, D. L. *et al.* Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 17, n. 4, p. 1181-1191, 2006.

RICHARDSON, D. *et al.* Management of anaemia in haemodialysis and peritoneal dialysis patients (Chapter 8). **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 22, n. 7, p. 78-104, 2007.

ROMÃO JUNIOR, J. E. *et al.* Uso da eritropoetina recombinante humana no tratamento da anemia do paciente em hemodiálise: um estudo multicêntrico. **Rev. Assoc. Méd. Bras.**, v. 38, n. 2, p. 57-61, abr./jun. 1992.

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3, supl. 1, p.1-3, ago. 2004.

ROSO, C. C. *et al.* O cuidado de si de pessoas em tratamento conservador da insuficiência renal crônica. **Texto Contexto Enferm.**, v. 22, n.3, p. 739-745, jul./set. 2013.

SESSO, R. C. *et al.* Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. **J. Bras. Nefrol.**, v. 36, n.1, p. 48-53, 2014.

SILVA, G. Percepção de portadores de doença renal crônica com relação ao tratamento hemodialítico. **Informativo Técnico do Semiárido (Intesa)**, v. 9, n. 1, p. 23-30, jan./jun., 2015.

SING, A. K. *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, p. 2085-2098, nov. 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). **Perfil da doença renal crônica o desafio brasileiro**. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/.../Doenca_Renal_Cronica.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2014.

SODRÉ, F. L. *et al.* Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

SPIVAK, J. L. Recombinant Erythropoietin. **Annu. Rev. Med.**, v.44, p. 243-253, 1993. Downloaded from: <<http://www.annualreviews.org>>. Acesso em: 31 Aug. 2015.

TERRA, F. S. *et al.* O portador de insuficiência renal crônica e sua dependência ao tratamento hemodialítico: compreensão fenomenológica. **Rev. Bras. Clin. Med.**, v. 8, n. 4, p. 306-310, 2010.

UYAR, M. E. *et al.* Dialysis patients with the metabolic syndrome need less recombinant human erythropoietin for similar hemoglobin levels. **Transplant. Proc.**, v. 45, n. 10, p. 3481-3484, 2013.

WINEARLS, C. G. *et al.* Effect of human erythropoietin derived from recombinant dna on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. **Lancet**, v. 2, n. 8517, p. 1175-1178, nov. 1986.

WINTROBE, M. M.; LUKENS, J. L.; LEE, G. R. A. Abordagem do paciente com anemia. In: LEE, G. R. *et al.* **Wintrobe**: hematologia clínica. 1. ed. São Paulo: Manole, 1998.

ZADEH, K. K. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 53, n. 5, p. 823-834, 2009.

ANEXOS

**ANEXO A - DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO (TCLE)**

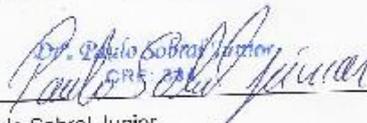
Teresina, 25 de Novembro de 2013.

Ao Comitê de Ética em Pesquisa
Universidade Federal do Ceará
Programa de Pós Graduação em Farmacologia Clínica - UNIFAC

Solicito autorização do Comitê de Ética em Pesquisa para dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido na realização da pesquisa **"Avaliação da eficácia da Eritropoetina humana recombinante fornecida pelo SUS para o controle de Anemias em Pacientes Hemodialisados através de análise do Eritrograma e dosagens Bioquímicas"**, com pesquisa em prontuários de pacientes atendidos no HOSPITAL ALIANÇA CASAMATER EM TERESINA-PI, já se faz descrito no corpo do projeto.

Atenciosamente,

Pesquisador Responsável,


Paulo Sobral Junior

ANEXO B - PARECER SUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE FORNECIDA PELO SUS PARA O CONTROLE DE ANEMIAS EM PACIENTE HEMODIALISADOS ATRAVÉS DA ANÁLISE DO ERITROGRAMA E DOSAGENS BIOQUÍMICAS

Pesquisador: Paulo Sobral Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 23300813.7.0000.5054

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 499.070

Data da Relatoria: 19/12/2013

Apresentação do Projeto:

A doença renal crônica(DRC) condiciona da perda irreversível da função renal,torna o paciente dependente de uma terapia de substituição renal (diálise ou transplante).A anemia é uma grave conseqüência da DRC,sendo causada principalmente pela produção renal insuficiente da eritropoetina.Esta deficiência provoca incapacidade física e mental,sendo responsável pela redução de sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes. A eritropoetina humana é uma glicoproteína essencial na regulação da eritropoiese, produzida no rim (90%) e fígado (10%) em resposta à hipoxia. Esta glicoproteína atua como fator de crescimento nas células progenitoras eritroides (CFU-E) promovendo a sua proliferação e diferenciação, e inibindo a apoptose. A introdução da terapêutica com Eritropoetina humana recombinante (rHuEpo) no início dos anos 90 permitiu

uma diminuição importante da prevalência de anemia nestes doentes, reduzindo acentuadamente as necessidades transfusão.Esta terapêutica, permitiu uma melhoria da função cardíaca e conseqüentemente melhoria da qualidade de vida destes doentes.Porém devido o aumento da eritropoiese estimulada pela rHuEpo,os pacientes,freqüentemente,desenvolvem deficiência funcional de ferro saturação de transferrina ,por haver grande necessidade de ferro nos progenitores de eritropoetina.Com tudo este estudo busca avaliar a eficácia da eritropoetina

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPEAQ



Continuação do Parecer: 499.070

recombinante

fornecida pelo SUS no tratamento de pacientes hemodialisados através de dosagens bioquímicas (ferro, ferritina e transferrina) e análise do eritrograma. Palavras-chaves: Doença renal crônica, Hemodiálise, Anemia, Eritropoetina humana recombinante.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia da eritropoetina sintética fornecida pelo SUS para o controle de anemias em paciente hemodialisados através da análise do eritrograma e dosagens bioquímicas.

Objetivo Secundário: Avaliar a resposta terapêutica da eritropoetina recombinante humana fornecida pelo SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE -SUS através da análise do eritrograma, dosagem de ferro, ferritina e transferrina. Comparar os resultados do eritrograma, do ferro, ferritina e transferrina dos pacientes hemodialisados (antes e após o tratamento), bem como os pacientes que não fazem uso. Divulgar para a sociedade, a participação do SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SUS, no que tange ao fornecimento da eritropoetina para os pacientes em hemodiálise. Contribuir, através da análise dos dados laboratoriais obtidos nesse estudo, para uma melhor sobrevida e o aumento da qualidade de vida dos pacientes em hemodiálise.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisa apresenta risco mínimo aos participantes, uma vez que é dado a garantia do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos participantes. Os dados serão empregados somente para os fins da pesquisa.

Benefícios: Retorno dos benefícios obtidos através de estudos para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente pesquisa busca avaliar a eficácia da eritropoetina sintética fornecida pelo SUS para o controle de anemias em paciente hemodialisados através da análise do eritrograma e dosagens bioquímicas (ferro, ferritina e transferrina).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados.

Recomendações:

Sem Recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2003 E-mail: comape@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 499.070

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FORTALEZA, 18 de Dezembro de 2013

Assinador por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: conep@ufc.br

ANEXO C - TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO PARA PESQUISAS EM PRONTUÁRIOS

TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO DE PRONTUÁRIOS

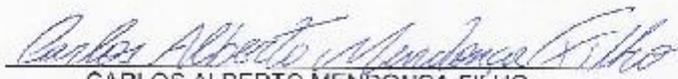
Eu, CARLOS ALBERTO MENDONÇA FILHO, fiel depositário dos prontuários e da base de dados desta Instituição, Hospital Aliança Casamater, declaro o pesquisador responsável Paulo Sobral Junior, está autorizado a realizar nesta instituição o projeto de pesquisa: "Avaliação da eficácia da Eritropoetina humana recombinante fornecida pelo SUS para o controle de Anemias em Pacientes Hemodialisados através de análise do Eritrograma e dosagens Bioquímicas" sob a orientação da Prof.(a) Dr.(a) Gisela Camarão, cujo o objetivo é Avaliar a eficácia da eritropoetina sintética fornecida pelo SUS para o controle de anemias em paciente hemodialisados através da análise do eritrograma e dosagens bioquímicas.

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde de;

- 1) Garantia da confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros.
- 2) Que não haverá riscos para o sujeito da pesquisa.
- 3) Emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa.
- 4) Retorno dos benefícios obtidos através deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.

Informo também, que a pesquisa somente será iniciada após a aprovação do Comitê da Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é autonomia, não maleficência e justiça.

Teresina, 25 de Novembro de 2013


CARLOS ALBERTO MENDONÇA FILHO

ADMINISTRADOR

ANEXO D - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCUD

Eu **PAULO SOBRAL JUNIOR** (pesquisador responsável) e **GISELA COSTA CAMARÃO, LILIBETH SALES CARVALHO** (pesquisadores participantes) abaixo assinado(s), pesquisador(es) envolvido(s) no projeto de título: **AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE FORNECIDA PELO SUS PARA O CONTROLE DE ANEMIAS EM PACIENTE HEMODIALISADOS ATRAVÉS DA ANÁLISE DO ERITROGRAMA E DOSAGENS BIOQUÍMICA**, nos comprometemos a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos (prontuários) do HOSPITAL ALIANÇA CASAMATER, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Informo (amos) que os dados a serem coletados dizem respeito à Avaliar a eficácia da eritropoietina sintética fornecida pelo SUS para o controle de anemias em paciente hemodialisados através da análise do eritrograma e dosagens bioquímicas, ocorridos entre as datas de: **ENTRE JANEIRO A DEZEMBRO DE 2011**

Teresina, 10 de Outubro de 2013.

Nome do Pesquisador	RG	Assinatura
PAULO SOBRAL JUNIOR	860.388.741.20 SSP/PI	
GISELA COSTA CAMARÃO	060.017.343.72 SSP/CE	
LILIBETH SALES CARVALHO	036.680.263.19 SSP/PI	