

ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÓNICA

Da Evidência à Prática Clínica

Francisca BARROS, Ricardo NETO, Raquel VAZ, Manuel PESTANA

RESUMO

A anemia associada à Doença Renal Crónica (DRC) está presente em cerca de 90% dos doentes com Taxa de Filtração Glomerular inferior a 25-30mL/min. O seu impacto na qualidade de vida faz desta complicação um dos maiores problemas do doente insuficiente renal.

A etiologia é multifactorial mas a diminuição da produção endógena de eritropoietina por diminuição da massa renal parece ser o factor fundamental.

O tratamento deste tipo de anemia sofreu uma revolução desde a introdução dos Agentes Estimuladores da Eritropoiese (AEE's). Estes têm hoje em dia um papel fundamental na elevação da hemoglobina (Hb). Antes da sua utilização, a anemia severa era frequente, resultando na necessidade de múltiplas transfusões com seus riscos associados e numa redução significativa na qualidade de vida.

No final da década de 80, pequenos estudos observacionais suportaram o conceito de que uma concentração de Hb mais alta seria benéfica para os doentes renais crónicos (DRC's). O uso dos AEE's no tratamento da anemia da DRC tornou-se assim universal. Posteriormente, sucessivos estudos randomizados tentaram provar que o uso de AEE's para aumentar a concentração de Hb teria um impacto positivo no prognóstico destes doentes. No entanto, estes ensaios falharam em demonstrar o real benefício da correcção total da anemia, descrevendo mesmo um aumento da mortalidade associada à elevação da Hb para valores próximos do normal.

Enquanto se aguardam novos estudos randomizados que contribuam para a definição do valor alvo de hemoglobina na DRC e do algoritmo de tratamento com AEE's, a anemia deverá ser tratado de modo a que o valor da Hb se mantenha entre os 11 e os 12g/dL, sem ter como objectivo atingir a normalização, ou seja, os 13g/dL.

F.B., R.N., R.V., M.P.: Serviço de Nefrologia. Hospital de São João. Porto. Portugal.

SUMMARY

ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

From Facts to Clinical Practice

Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) is present in approximately 90% of patients with glomerular filtration rate below 25-30mL/min. It's impact in the quality of life makes it one of the major problems in CKD patients.

Although the etiology is multifactorial the suboptimal production of erithropoietin caused by renal mass loss appears to be of major importance.

After the introduction of Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA's) the treatment of anemia in CKD has changed dramatically. Today, ESA's have a fundamental role in the increase of Hb values in CKD. Previously, severe anemia was frequent and blood transfusions were often necessary to improve patients quality of life.

Small observational studies performed during the late 80's suggested that high Hb values may be benefic in CKD patients. At that time, the use of ESA's became universal. Later randomized trials tried to show the positive impact of rising Hb levels with ESA's in patient's outcome. The results of such studies were disappointing. Some of them even documented higher mortality associated with near normal Hb levels, failing to prove the real benefit of the complete correction of CKD anemia.

We're still waiting for new randomized trials to be elucidated about the optimal target of Hb to achieve in CKD and the treatment algorithm with ESA's. Current evidence suggests

that Hb values must be targetted at 11-12g/dL, without reaching the complete correction of anaemia.

INTRODUÇÃO

A anemia associada à Doença Renal Crónica (DRC) está presente em cerca de 90% dos doentes com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) inferior a 25-30mL/min, muitas vezes com valores de Hb < 10.0g/dL¹. O impacto negativo da anemia na qualidade de vida destes doentes faz desta complicação um dos maiores problemas na DRC².

A definição de anemia varia ligeiramente consoante a organização que a propõe, sendo que a *World Health Organization* (WHO) defende que este diagnóstico deve ser efectuado quando a Hb <13.0 g/dL em homens adultos ou mulheres pós-menopausa ou Hb <12.0 g/dL em mulheres pré-menopausa³.

A anemia e os distúrbios hidroelectrolíticos subjacentes à DRC, que muitas vezes se manifestam como hipertensão arterial, são preditores de prognóstico em doentes com DRC⁴, pelo que o diagnóstico precoce e tratamento da anemia são fundamentais na abordagem destes doentes.

A presença de anemia na DRC foi associada à deterioração da função cardíaca, diminuição da acuidade mental e cognitiva, sintomas constitucionais como fadiga, letargia, anorexia e distúrbios sono, progressão da doença renal (evidências díspares) e mesmo a aumento da mortalidade e da morbidade - em relação com doença cardíaca e acidentes vasculares cerebrais (AVC's)⁵⁻⁸.

No entanto, estas associações não provam causalidade, e o benefício sobre a morbimortalidade do tratamento da anemia na DRC tem vindo a ser alvo de múltiplos estudos clínicos nas últimas décadas.

Etiopatogenia

A anemia na DRC é habitualmente normocítica normocrómica e tem uma etiologia multifactorial: embora a causa preponderante seja uma diminuição da produção endógena de eritropoietina (por diminuição da massa renal), a restrição de ferro e a resistência à eritropoietina por aumento da hepcidina (quer por inflamação crónica associada quer por diminuição da depuração renal desta hormona) são factores adjuvantes na manutenção da anemia^{2,9}. Outros factores que contribuem para a anemia na DRC são a diminuição da sobrevivência dos eritrócitos no ambiente urémico, a deficiência concomitante de ferro e de ácido fólico e o hiperparatiroidismo secundário nos estádios mais avançados da doença^{2,9}.

Adicionalmente, no doente renal crónico em hemodiálise (HD), a deficiência de ferro pode ter importância muito relevante, dadas as frequentes perdas hemáticas associadas quer ao tratamento *per se* quer às

frequentes análises sanguíneas efectuadas a estes doentes.

Formas de tratamento

Historicamente, as transfusões sanguíneas foram a primeira opção de tratamento do doente renal crónico com anemia grave: apresentavam um sucesso indiscutível no que respeita ao aumento dos níveis de Hemoglobina (Hb) e o seu uso era indiscriminado, com o objectivo de melhorar a qualidade de vida e os sintomas. Os efeitos laterais destas transfusões (infecções, excesso de ferro e volume, sensibilização imunológica) levaram a que fossem tentadas outras alternativas terapêuticas, nomeadamente o uso de androgénios, Vitamina C e L-carnitina, sem sucesso significativo na maioria dos casos.

A grande revolução terapêutica no tratamento desta forma de anemia deu-se em 1985, com a síntese laboratorial da eritropoietina recombinante humana e o início da era dos Agentes Estimuladores da Eritropoiese (AEE). Em 1989 a FDA aprovou a Epoietina alfa para o tratamento da anemia associada à DRC para *eleva ou manter o Htc e diminuir a necessidade de transfusões*. Posteriormente surgiram a darbepoietina alfa, um análogo da epoietina com uma semi-vida 3 vezes superior à primeira, e o Activador Contínuo do Receptor da Eritropoietina (CERA), uma forma peguilada da epoietina com uma semi-vida ainda maior. Encontra-se actualmente em estudo o Hematide, um análogo do receptor da eritropoietina, que poderá acrescentar benefício ao tratamento da anemia dos doentes renais crónicos (DRC's).

No início da terapêutica com AEE a dose deverá ser ajustada ao peso, a hemoglobina avaliada num período de duas a quatro semanas e o aumento da dose de AEE, se necessário, não deve ultrapassar os 25%, de modo a permitir que o ajuste da dose se reflecta gradualmente na concentração da Hb¹⁰.

Também na anemia da DRC o ferro tem um papel primordial, quer como terapêutica primária quer como adjuvante, pois permite não só uma diminuição da dose de AEE para atingir a Hb alvo como também prevenir a deficiência de ferro induzida pela estimulação da eritropoiese. De acordo com as linhas de orientação K/DOQI de 2006, o estudo analítico da cinética do ferro deve ser efectuado mensalmente no início da terapêutica com AEE e posteriormente trimestralmente, de modo a manter saturações de transferrina (TSAT) superiores a 20% em todos os estádios da doença renal e valores de ferritina superiores a 100 ng/mL nos doentes pré-diálise e superiores a 200 ng/mL nos doentes em HD¹⁰.

É de salientar a importância extrema de repor os

níveis de ferro previamente ao início da terapêutica com AEE, de modo a evitar esta causa de resistência ao tratamento com estes agentes¹⁰.

Valor alvo de hemoglobina - resenha histórica

No final da década de 80, estudos observacionais pequenos suportaram o conceito de que uma concentração de hemoglobina mais alta seria benéfica para os DRC's. O uso de AEE no tratamento da anemia da DRC tornou-se então universal, e a correcção da anemia com estes agentes resultou numa melhoria da qualidade de vida dos doentes e redução da necessidade de transfusões sanguíneas¹¹.

Posteriormente, múltiplos estudos randomizados tentaram avaliar em que medida o uso de AEE's para aumentar a concentração de Hb até valores normais teria um impacto positivo no prognóstico dos DRC's^{12,13,15}.

O primeiro grande estudo randomizado que surgiu neste contexto foi o *Normal Hematocrit Cardiac Trial* (NHCT)¹², em 1998, que avaliou em que medida a normalização do Hematócrito (Hct), comparada com a sua correcção parcial, melhorava o prognóstico cardiovascular (CV) de doentes com DRC em HD.

Este estudo englobou 1233 DRC's com doença cardíaca congestiva ou isquémica, em programa regular de hemodiálise e anemia (Hct basal de 27-33%). Os doentes foram aleatoriamente subdivididos em dois grupos, um dos quais foi tratado com Epoietina alfa até atingir Hct de 42 +/- 3% e o outro até atingir e manter um Hct de 30 +/- 3%. O *end-point* primário foi morte ou enfarte agudo de miocárdio não fatal.

O estudo foi interrompido ao fim de 29 meses, após um seguimento médio de 14 meses, na sequência de uma análise intercalar que documentou um maior número de casos de morte/enfarte agudo de miocárdio não fatal no grupo que apresentava Hb mais alta (33% vs 27% no grupo com Hct mais baixo). Embora a diferença não fosse estatisticamente significativa (*hazard ratio* 1.3; IC 95%, 0.9-1.9), este foi o primeiro estudo que sugeriu que o aumento da Hb com AEE's para valores normais poderia ter efeitos deletérios na DRC.

O impacto deste estudo na comunidade científica foi grande; a FDA alterou a informação contida na RCM da epoietina e em 2004 as *European Best Practice Guidelines* definiram o objectivo da hemoglobina na DRC entre 11 e 12 g/dL, recomendando que não fossem atingidos valores de Hb de 14 g/dL em doentes DRC em HD (*Recommendation, Evidence level C*). Também em 2006 as *NKF-KDOQI guidelines* definiram como objectivo manter a Hb > 11 g/dL (*Moderately strong recommendation*), ressaltando que não havia evidência suficiente para recomendar o aumento para valores superiores a 13 g/dL em doentes tratados com AEE's¹⁰.

Em Novembro de 2006 outros dois estudos vieram

reforçar os achados verificados no NHCT.

O primeiro, *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR)*¹³, publicado por Singh et al em Novembro de 2006, avaliou 1432 doentes com DRC nos estádios 3 e 4 e testou a hipótese de que em doentes com DRC, o uso de epoietina alfa para atingir valores de Hb 13.5 g/dL comparado com um alvo de Hb 11.3g/dL diminuía o risco de complicações cardiovasculares / morte.

Em relação ao NHCT, este estudo abrangeu doentes em pré-diálise, sem tratamento prévio com AEE's e sem antecedentes de doença cardíaca prévia como critério de inclusão.

Este estudo também terminou precocemente (seguimento médio 16 meses), após uma análise intercalar que verificou 222 doentes com eventos primários (17.5% dos doentes com Hb mais alta *versus* 13.5% doentes com Hb mais baixa - *hazard ratio* 1.34; 95% IC, 1.03 a.74; *p* =0.03). Concluiu-se que um objectivo de Hb de 13.5 g/dL se associa a um maior risco CV, sem benefício acrescido para a qualidade de vida dos doentes.

O segundo estudo, desenvolvido por Drueke et al, *Normalization of Hemoglobin Level in patients with CKD and Anemia (CREATE)*¹⁴, englobou 603 doentes com DRC nos estádios 3 e 4 e testou a hipótese de que a correcção precoce *versus* tardia da anemia poderia diminuir a mortalidade e a morbidade CV em doentes com DRC pré-diálise e anemia (Hb basal 11 – 12.5 g/dL). Os doentes foram aleatoriamente divididos em dois grupos, um dos quais foi tratado com epoietina beta até atingir uma Hb de 13-15g/dL e um segundo tratado com epoietina beta apenas quando a Hb baixava para valores <10.5 g/dL, com o objectivo de atingir valores de Hb entre 10.5 e 11.5 g/dL. O *outcome* primário consistia num conjunto de oito eventos cardiovasculares. Após três anos de seguimento, não foi observada qualquer diferença no número de eventos CV entre os dois grupos ou na mortalidade por todas as causas; no entanto, o grupo que atingiu valores de Hb mais elevados apresentou melhor prognóstico no que respeita à qualidade de vida.

Na sequência destes trabalhos, em 2007 foi publicado pela NKF-KDOQI um aditamento às *guidelines* estabelecidas em 2006: o valor da Hb deveria manter-se entre os 11 e os 12g/dL, sem ter como objectivo atingir a normalização, ou seja, os 13g/dL (*guideline, strong recommendation*)¹⁵.

Em 2008 também as *European Best Practice Guidelines* (EBPG) definiram objectivos de valores de Hb alvo e limite superior semelhantes¹⁶.

Recentemente, um ensaio de grandes dimensões veio dar ênfase aos resultados obtidos nos estudos anteriores na pré-diálise de Besarab, Singh e Drueke. O *Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)*¹⁷, publicado por Pfeffer et al em Outubro

de 2009, foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente-cego e controlado com placebo, desenhado com o objectivo de determinar se o tratamento da anemia com AEE – darbepoietina alfa – reduzia o risco de morte, eventos cardiovasculares major e eventos renais em doentes com DRC em pré-diálise, Diabetes Mellitus tipo 2 e anemia (Hb <11g/dL). Foram avaliados 4038 doentes e aleatoriamente subdivididos: 2012 receberam tratamento com darbepoietina alfa até atingirem uma Hb de aproximadamente 13g/dL e 2026 doentes foram tratados com placebo, recebendo darbepoietina como terapêutica de resgate apenas quando a Hb baixou para valores <9 g/dL. Os *end-points* primários eram morte ou evento CV *major* e morte ou evento renal).

Os resultados foram inesperados: verificou-se ocorrência dos *end-points* primários morte e evento CV não fatal em 31.4% dos doentes que receberam darbepoietina em comparação com 29.7% dos doentes que receberam placebo (1.05, 95% IC (0.4-1.17); $p = 0.41$). Adicionalmente, ocorreram mais AVC's -não hemorrágicos- no grupo que recebeu tratamento com darbepoietina [101 dts (5.0%) Vs 53 dts (2.6%); (*hazard ratio* 1.92; IC 95%, 1.38-2.68; $p < 0.001$] do que no grupo placebo.

Embora os resultados deste estudo possam não ser aplicados a outras populações, especialmente a doentes em tratamento hemodialítico, estes resultados tiveram um grande impacto na comunidade científica, admitindo-se que o benefício da normalização da Hb com tratamento com darbepoietina possa ser ultrapassado pelo risco acrescido de AVC's^{18,19}.

Correcção da anemia e mortalidade

O tratamento com AEE's constituiu um dos avanços mais importantes no tratamento da anemia na DRC. Antes da disponibilidade destes agentes, a anemia severa era frequente, resultando na necessidade de múltiplas transfusões e numa redução significativa na qualidade de vida.

No entanto, os estudos recentes que envolvem o tratamento da anemia com AEE's demonstram um aumento da mortalidade associada ao aumento da Hb para valores próximos do normal.

Quais são os mecanismos que poderão estar envolvidos no aumento do risco CV e da mortalidade associada à terapêutica com AEE's?

Se por um lado o tratamento com AEE's está associado a hipertensão arterial e conseqüentemente a um maior risco CV; a hemoconcentração, o aumento da viscosidade sanguínea (com aumento das forças de *shear-stress* e progressiva lesão endotelial) e a melhoria na função plaquetária decorrentes deste tratamento poderão estar também associados a estados pró-trombóticos e a risco CV acrescido²⁰.

Outros factores que poderão ter impacto na mortalidade associada ao tratamento da anemia com AEE's são a velocidade de correcção, as doses de AEE's elevadas usadas para se atingir determinado valor de Hb (a resposta à terapêutica inter e intrapessoal é muito variável) bem como as oscilações no valor de Hb²⁰, inerentes a este tipo de tratamento, que actualmente não mimetiza rigorosamente os efeitos fisiológicos da eritropoietina endógena.

Também um possível efeito tóxico ou não biológico dos AEE's disponíveis, um efeito tóxico de altas doses de Ferro co-administradas, ou outros efeitos da EPO ainda sob investigação (efeitos tróficos no endotélio vascular e nas células musculares lisas) poderão ser responsáveis pela não melhoria da sobrevida observada em doentes com DRC sob tratamento com altas doses de AEE's.

CONCLUSÕES

Embora estudos observacionais pequenos tivessem sugerido que a anemia constitui na DRC um factor de risco para a mortalidade CV e por todas as causas, numerosos ensaios clínicos randomizados recentes não demonstraram redução da morbidade CV ou da mortalidade com o tratamento da anemia da DRC com AEE's, sendo que em alguns ainda se verificou um possível aumento da mortalidade associado à correcção da anemia.

Perspectivas Futuras - Novos estudos randomizados terão de ser desenhados de modo a definir qual o valor alvo óptimo de Hemoglobina a atingir na DRC, qual o algoritmo de dose de AEE's, bem como a monitorização de terapêutica com AEE's (evitando picos e oscilações de Hb).

No que respeita ao tratamento com AEE's per se, prevê-se que a aprovação de peptídeos miméticos da eritropoietina, com uma mais longa duração acção que permita administração mensal, assim como o uso de estabilizantes do factor induzido pela heparina possam ter algum impacto no tratamento da anemia da DRC. Quanto à influência das evidências dos estudos mais recentes para a prática clínica, esperam-se novas linhas de orientação emitidas pela KDIGO em 2011.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. KAZHML WH, KAUSZ AT, KHAN S et al: Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803
2. BRENNER BM: Brenner and Rector's; The kidney 8th Ed. 2008;2:1728-43
3. World Health Organization: Nutritional Anaemias. Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: WHO 1968
4. SHIK J, PARFREY PS: The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:550-7
5. JURKOVITZ CT, ABRAMSON JL, VACCARINO LV et al: Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 2919-2925
6. ABRAMSON JL, JURKOVITZ CT, VACCARINO V et al: Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003;64:610.
7. SARNAK MJ, TIGHIOUART H, MANJUNATH, G et al: Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27
8. MCCLELLAN WM, FLANDERS WD, LANGSTON RD et al: Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1928
9. JAY B WISH: Hematologic Manifestations of Chronic Kidney Disease, Chapter 60. Greenberg A, Cheung Ak, Coffman Tm, Falk RJ, Jennette JC ed's. *Primer on Kidney Diseases*. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2009;506-513
10. NFK-DOQI: Clinical Practice guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(suppl 3):S1
11. ESCHBACH JW, EGRIE JC, DOWNING MR et al: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-8
12. BESARAB A, BOLTON WK, BROWNE JK et al: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoietin. *N Engl J Med* 1998;339(9):584-590
13. SINGH AK, SZCZECHE L, TANG KL et al: Correction of anemia with epoietin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98
14. DRUEKE TB, LOCATELLI F, CLYNE N et al: CREATE Investigators. Normalization of Hemoglobin Level in patients with CKD and Anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071-84
15. National Kidney Foundation: DOQI Clinical Practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2007;50(3):471-530
16. LOCATELLI F, COVIC A, ECKARDT KU et al: Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:348-354
17. PFEFFER MA, BURDMANN EA, CHEN C-Y et al: A trial of Darbepoietin alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32
18. GOLDSMITH D, COVIC A: Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) - Essential Safety Arguments (ESA). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1734-7
19. MARSDEN P: Treatment of Anemia in CKD- Strategies Based on Evidence. *N Engl J Med* 2009;361(21):2089-90
20. FISHBANE S, BESARAB A: Mechanism of increased Mortality Risk With Erythropoietin Treatment to Higher Hemoglobin Targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1274-82
21. UNGER EF, THOMPSON AM, BLANK MJ et al: Erythropoiesis –Stimulants Agents –Time for a reevaluation. *N Engl J Med* 2010;362(3):189-192
22. PFEFFER MA, BURDMANN EA, CHEN CY et al: Correspondence: Darbepoietin Alfa and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010;362(7):653-5
23. NFK-DOQI: Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Renal Failure. IV Administration of epoietin. *Am J Kidney Dis* 2001;37(suppl 1):S207
24. LOCATELLI, F, ALJAMA P, BARANY P et al: Revised European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial transplant* 2004;19(Suppl 2): 2004;19(Suppl 2):iii-47.
25. MACDOUGALL IC, LEWIS NP, SAUNDERS MJ et al: Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 1990;335:489-93. [Erratum, *Lancet* 1990;335:614.]

