

6. Terapêutica adjuvante

Adjuvant Therapy

Autores

Carlos Eduardo Poli de Figueiredo¹

Elvino Barros²

¹ Faculdade de Medicina, Hospital São Lucas e Instituto de Pesquisas Biomédicas. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

² Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RECOMENDAÇÃO 6.1

A reposição com ácido fólico e vitamina B12 é recomendada apenas em casos de deficiência dessas substâncias (Evidência B).

RECOMENDAÇÃO 6.2

Não se recomenda a suplementação rotineira de vitamina C, vitamina E, vitamina B6, carnitina, andrógeno, estatina e pentoxifilina como tratamento adjuvante da anemia de pacientes com DRC (Evidência B).

JUSTIFICATIVA

Terapêutica adjuvante é definida como um tratamento que pode auxiliar na resposta do paciente aos estimulantes da eritropoiese (AEE) e ferro.¹⁻⁴ Incluímos nessa categoria vitamina B12, ácido fólico, vitamina C, vitamina B6, vitamina E, L-carnitina, andrógenos, estatina e pentoxifilina. Os tratamentos adjuvantes visam diminuir o uso ou reduzir a dose dos AEE.

A inflamação é um aspecto importante da uremia e sua presença está associada à redução na resposta aos AEE. O estresse oxidativo tem uma forte associação com inflamação e pode contribuir para a baixa resposta aos AEE devido à peroxidação lipídica da membrana celular, fragilidade eritrocitária e redução da vida média das hemácias.³⁻⁵

Doses farmacológicas de vitaminas devem ser empregadas nas situações de deficiência comprovada.¹⁻⁴ Deficiências de vitamina B12 e de ácido fólico são causas de anemia com macrocitose e suas dosagens são necessárias em pacientes com resposta diminuída aos AEE.^{3,4}

O uso de vitamina C aumenta a hemoglobina e pode diminuir o emprego

de AEE, mas os estudos são limitados e apresentam grande heterogeneidade, não permitindo uma indicação definitiva.^{6,7} Embora as vitaminas E e C possuam propriedades antioxidantes em pacientes com DRC em diálise^{8,9} e a vitamina C em altas doses possa mobilizar depósitos de ferro,¹⁰⁻¹² seu emprego rotineiro não está indicado^{3,4}. A segurança do uso de vitamina C e E em longo prazo para pacientes com anemia por DRC não está estabelecida. Devido ao risco de oxalose secundária ao uso de vitamina C, seu emprego eventual, se indicado, deverá ser feito por um período de tempo restrito.^{3,4} A vitamina B6 (piridoxina) pode melhorar a hemoglobina em pacientes em hemodiálise com anemia microcítica, mas seu emprego ainda não deve ser rotineiro.^{3,4}

A L-carnitina participa de várias rotas metabólicas, em especial no metabolismo mitocondrial. Seu papel na anemia da DRC não é claro,^{3,4} contudo, uma revisão sistemática sugere melhora da anemia e diminuição da necessidade de AEE.¹³

O uso de andrógenos pode potencializar o efeito dos AEE e aumentar a diferenciação eritrocítica das células-tronco. A testosterona ou a nandrolona podem aumentar a hemoglobina, aliviando sintomas de anemia e melhorando o estado nutricional, especialmente na diálise peritoneal.^{14,15} Estudo sugere que os andrógenos são mais efetivos em pacientes acima dos 50-55 anos.¹⁵ Entretanto, o uso de andrógenos está associado a efeitos colaterais importantes como acne, virilização, priapismo, disfunção hepática, dor no local da aplicação e risco de hepatite e carcinoma hepatocelular.^{3,4,15} Os três estudos clínicos que testaram o uso

Data de submissão: 23/08/2013.

Data de aprovação: 10/01/2014.

Correspondência para:

Carlos Eduardo Poli de Figueiredo. PUCRS.

Av. Ipiranga, nº 6681, Partenon.

Porto Alegre, RS, Brasil.

CEP: 90619-900.

E-mail: cepolif@pucrs.br

DOI: 10.5935/0101-2800.2014S008

de andrógenos em combinação com AEE em pacientes com DRC estágio 5 foram de curta duração e insuficientes para demonstrar benefícios.¹⁶⁻¹⁸

O efeito anti-inflamatório das estatinas poderia ter um papel no tratamento adjuvante na inflamação associada à DRC. Estudo com reduzido número de pacientes sugere diminuição da necessidade de eritropoietina, mas mais estudos são necessários para indicar esse medicamento como rotina.¹⁹

A pentoxifilina também tem propriedades anti-inflamatórias, antagonizando o TNF-alfa e o interferon-gama. Contudo, não há evidências que justifiquem a recomendação de seu uso na anemia do paciente com DRC.^{20,21}

No geral, os estudos com terapias adjuvantes para o tratamento de anemia ainda são poucos realizados com número reduzido de pacientes e por período de tempo restrito.^{22,23}

Em conclusão, o uso de terapias adjuvantes não está bem estabelecido e não é recomendado na prática clínica diária. Nas situações específicas de deficiência, poderão ser alternativas válidas. Salienta-se que estas evidências não são definitivas e que a segurança, em longo prazo, dos tratamentos adjuvantes não está estabelecida.

REFERÊNCIAS

- Hörl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:50-60.
- Hörl WH, Vanrenterghem Y, Canaud B, Mann J, Teatini U, Wanner C, et al. Optimal treatment of renal anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:iii25-32.
- European best practice guidelines (EBPG) for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Section III. Treatment of renal anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:ii16-31.
- K-DOQI; National Kidney Foundation. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47[Suppl 3]:s16-85.
- Yang CC, Hsu SP, Wu MS, Hsu SM, Chien CT. Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress. *Kidney Int* 2006;69:706-14. PMID: 16395251 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000109>
- Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1089-97. PMID: 19783342
- Shahrbanoo K, Taziki O. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:933-6.
- Kobayashi S, Moriya H, Aso K, Ohtake T. Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells. *Kidney Int* 2003;63:1881-7. PMID: 12675867 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00920.x>
- Roob JM, Khoschsorur G, Tiran A, Horina JH, Holzer H, Winkhofer-Roob BM. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:539-49.
- Tarng DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2867-72. PMID: 9829492 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.11.2867>
- Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S, Besarab A. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006;47:644-54. PMID: 16564942 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.12.025>
- Keven K, Kuthay S, Nergizoglu G, Ertürk S. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1233-9. PMID: 12776276 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00356-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00356-1)
- Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 2002;13:708-14.
- Navarro JF, Mora C, Maia M, Garcia J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int* 2002;61:1537-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00271.x>
- Teruel JL, Aguilera A, Marcen R, Navarro Antolin J, Garcia Otero G, Ortuño J. Androgen therapy for anaemia of chronic renal failure. Indications in the erythropoietin era. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:403-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00365599609181318>
- Berns JS, Runick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clini Nephrol* 1992; 37:264-7.
- Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR, Mangold AM, Buhsmer JP, Michael B, et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30:495-500. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90307-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90307-3)
- Sheashaa H, Abdel-Razek W, El-Husseini A, Selim A, Hassan N, Abbas T, et al. Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2005;99:c102-6. PMID: 15703460
- Sirken G, Kung SC, Raja R. Decreased erythropoietin requirements in maintenance hemodialysis patients with statin therapy. *ASAIO J* 2003;49:422-5. PMID: 12918584
- Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Maccougall IC. Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1877-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000131523.17045.56>
- Navarro JF, Mora C, Garcia J, Rivero A, Macia M, Gallego E, et al. Effects of pentoxifylline on the haematologic status in anaemic patients with advanced renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:121-5. PMID: 10360454 DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/003655999750016113>
- KDIGO anemia workgroup. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:279-335.
- Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al.; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28:1346-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft033>