

Brasília, DF | Setembro de 2023

Relatório de Recomendação

PROTÓCOLOS & DIRETRIZES

**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia
na Doença Renal Crônica**

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

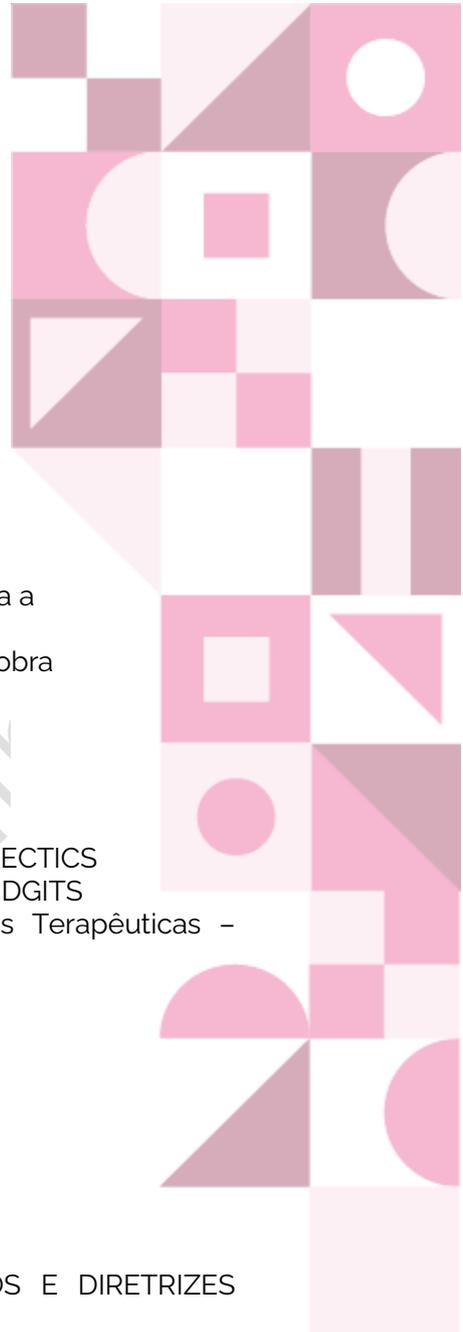
Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar



Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Anemia na Doença Renal Crônica (DRC) é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Durante a atualização, foram unificados dois PCDT relacionados à Anemia na DRC, ambos aprovados pela Portaria SAS/MS nº 365 de 15 de fevereiro de 2017: PCDT da Anemia na Doença Renal Crônica - Reposição de Ferro, que contempla as recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes com Anemia na DRC, tratados com reposição de ferro e assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e o PCDT da Anemia na DRC- Alfaepoetina, que contempla as recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes com Anemia -DRC, tratados por alfaepoetina e assistidos pelo SUS.

Este documento trata da atualização e unificação dos referidos Protocolos, considerando as alterações nos critérios diagnósticos e no tratamento farmacológico da doença. Os resultados de novos ensaios clínicos e revisões sistemáticas com meta-análise, bem como *guidelines* internacionais atuais sobre Anemia na DRC, justificam a revisão das recomendações deste PCDT. Ressalta-se que muitas das recentes recomendações mundiais no cuidado de pacientes com Anemia-DRC já estão contempladas nos PCDTs vigentes e, portanto, esta atualização pretende revisar as estratégias diagnósticas e terapêuticas, de acordo com as melhores evidências científicas disponíveis, sem a necessidade de incorporação de novas tecnologias.

Deliberação inicial

Os membros da Conitec presentes na 122ª Reunião do Comitê de PCDT, realizada em 14 de setembro de 2023, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, sendo acompanhada de comorbidades tão graves quanto a própria perda da função renal. Dentre elas, destaca-se a anemia, sabidamente associada ao aumento de morbidade, ao afetar a qualidade de vida dos pacientes com DRC. Sinais e sintomas como fadiga, dispneia, taquicardia, palidez, mucosas descoradas e prejuízo na capacidade cognitiva estão presentes, além de aumentar o risco de eventos cardiovasculares, progressão da DRC e a mortalidade geral e de causa cardiovascular.¹⁻⁵

A anemia é definida como um estado de deficiência de massa eritrocitária e de hemoglobina, resultando em aporte insuficiente de oxigênio para órgãos e tecidos. Os valores normais de hematócrito e hemoglobina variam em relação à idade, gênero, raça e outros fatores.²⁻⁴

De acordo com a definição clássica pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é caracterizada como hemoglobina inferior a 13 g/dL em homens e mulheres na pós-menopausa e inferior a 12 g/dL em mulheres pré-menopáusicas e não gestantes. Essa condição acomete mais de 50% dos pacientes com DRC que apresentam taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 30 mL/min/1,73 m².⁶ Entretanto, a anemia também pode estar presente em pacientes com TFGe entre 30 e 60 mL/min/1,73 m².²⁻⁵ (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Classificação da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG).¹

Estágio	TFG (mL/min por 1,73m ²)	Descrição
1	> 90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60-89	Lesão renal com TFG levemente diminuída
3 (a e b)	30-59	TFG moderadamente diminuída
4	15-29	TFG gravemente diminuída

Estágio	TFG (mL/min por 1,73m ²)	Descrição
5	< 15	Falência renal
5D	< 15 em diálise	Falência renal em terapia substitutiva

Legenda= 5D: estágio em diálise

A anemia na DRC pode se desenvolver em decorrência de qualquer uma das condições hematológicas que afetam a população em geral. Entretanto, suas causas mais comuns são:

- deficiência de eritropoetina, glicoproteína produzida pelos rins que atua na medula óssea estimulando as células progenitoras da série eritroide, e;
- deficiência de ferro, resultante de uma combinação de fatores como redução da ingestão dietética, diminuição da absorção intestinal de ferro devido à inflamação decorrente do aumento da hepcidina e aumento das perdas sanguíneas.⁷⁻¹¹

Além da menor produção de eritrócitos em decorrência dos níveis insuficientes de eritropoetina e de ferro, pacientes com DRC apresentam também uma meia-vida eritrocitária reduzida, decorrente de um pequeno grau de hemólise. Tais alterações podem ser parcialmente corrigidas com a suplementação de eritropoetina exógena (alfaepoetina) e a manutenção de estoques corporais adequados de ferro, por ser fundamental para a adequada resposta ao tratamento com alfaepoetina. Assim, a deficiência de ferro ou a sua reduzida disponibilidade são as principais causas de falha ao tratamento com alfaepoetina.¹⁰⁻¹²

Segundo o censo de 2021 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que 148.362 pacientes se encontram em diálise, dos quais aproximadamente 94% estão em hemodiálise (HD). Destes, aproximadamente 70% utilizam alfaepoetina e 50% recebem reposição de ferro intravenoso e 30% ainda permanecem com níveis de hemoglobina inferiores a 10 g/dL.¹²

O tratamento da anemia com o uso de agentes estimuladores de eritropoiese e com a reposição de ferro praticamente tornou desnecessárias as transfusões sanguíneas e os riscos a elas associados. Além disso, o tratamento melhora a qualidade de vida e o desempenho físico e cognitivo e a redução do número de hospitalizações¹³.

Esta atualização visa a revisar as evidências existentes sobre o

diagnóstico e tratamento medicamentoso da Anemia na DRC, unificando as orientações sobre o uso de alfaepoetina e de reposição de ferro, objetivando a melhora da qualidade de vida e da sobrevivência dos pacientes com DRC.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁴, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N18.3 - DRC estágio 3
- N18.4 - DRC estágio 4
- N18.5 - DRC estágio 5

4. DIAGNÓSTICO

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

O diagnóstico de anemia na DRC, independentemente do estágio da doença, deverá obedecer aos critérios recomendados para a população geral pela Organização Mundial de Saúde¹⁴, a saber:

- Homens e mulheres na pós-menopausa: concentração de hemoglobina menor que 13,0 g/dL;
- Mulheres não gestantes e pré-menopausa: concentração de hemoglobina menor que 12,0 g/dL.

Ressalta-se que este é um critério para diagnóstico e não para uso das intervenções. Como a maioria dos pacientes é assintomática até os estágios avançados da doença, recomenda-se iniciar a monitorização laboratorial das concentrações séricas de hemoglobina e estoques de ferro a partir do estágio 3 da DRC, para que o diagnóstico laboratorial possa ser realizado previamente ao início da manifestação clínica. Quando os pacientes já se encontram no estágio 5 da DRC, sinais e sintomas como fadiga, dispneia, taquicardia, palidez, mucosas descoradas e prejuízo na capacidade cognitiva, podem estar presentes.¹³⁻¹⁴

O hemograma completo é o exame laboratorial que permite a análise das concentrações de hemoglobina (Hb), Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), ferritina sérica, ferro e saturação de transferrina, necessários para investigar e monitorar a anemia nos pacientes portadores de DRC a partir do estágio 3.^{13,14}

A anemia associada à DRC é normocrômica (VCM entre 80 e 96 fl) e normocítica (CHCM entre 32 e 36 g/dL) e atribuída a um déficit relativo de eritropoetina. No entanto, a deficiência de ferro pode ser um fator agravante da anemia na DRC, causada por perdas gastrointestinais imperceptíveis, desnutrição, múltiplas intervenções cirúrgicas, exames laboratoriais frequentes e perdas na diálise. Ainda, a presença de fenômeno inflamatório e outras causas não relacionadas à DRC também podem alterar as características hematimétricas da anemia, ressaltando a importância da realização dos exames supracitados.^{14,15}

Dessa forma, a avaliação dos parâmetros hematimétricos do hemograma, como VCM, HCM, CHCM e índice de anisocitose eritrocitária (*red blood cell distribution width*, RDW), podem auxiliar no diagnóstico diferencial de outras causas de anemia que não secundária à DRC.

A saturação de transferrina avalia o ferro funcionalmente disponível para eritropoiese. A deficiência de ferro caracteriza-se pela presença de microcitose e hipocromia, assim, já na análise do hemograma, pode-se suspeitar de deficiência de ferro, a qual acomete cerca de 30% da população mundial, sendo a causa mais

importante de anemia. Mesmo com níveis de hemoglobina dentro dos limites da normalidade, a deficiência de ferro já pode ser identificada por estoques inadequados, por meio da dosagem de ferritina sérica e do índice de saturação de transferrina (TSAT).¹⁴⁻¹⁶

A Proteína C Reativa (PCR) é um exame que auxilia no diagnóstico do estado inflamatório, por ser um marcador inespecífico de inflamação. Contudo, por não haver ponto de corte estabelecido, este Protocolo não recomenda a realização de PCR para diagnóstico e monitorização da anemia na DRC.¹⁴⁻¹⁷

A monitorização das concentrações de hemoglobina, VCM, HCM, CHCM e estoques de ferro (ferritina, saturação de transferrina, ferro sérico) deve ser realizada de acordo com o estágio da doença, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2 - Monitorização das concentrações séricas de hemoglobina, VCM, HCM, CHCM e estoques de ferro de acordo com o estágio da DRC de pacientes não diagnosticados com anemia.

DRC	Hemograma	Ferro	Ferritina	Transferrina
Estágios 3*	anual	anual	anual	anual
Estágios 4 e 5 ND*	semestral	semestral	semestral	semestral
Estágio 5D**	mensal	trimestral	trimestral	trimestral

Legenda: ND: não-dialítico, 5D: estágio em diálise.

*pacientes sem tratamento com agentes estimuladores de eritropoiese ou suplementação de ferro;

**pacientes em tratamento com agentes estimuladores de eritropoiese ou suplementação de ferro.

Fonte: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹⁸.

Outros exames, como dosagem de ácido fólico e vitamina B12, pesquisas de hemólise, eletroforese de hemoglobinas e eletroforese de proteínas séricas e urinárias, podem ser solicitados em casos específicos em que as características hematimétricas não sugerem anemia na DRC ou quando a DRC se encontra em estágios iniciais (1 ou 2), a fim de auxiliar no diagnóstico diferencial.

Nesses casos, a macrocitose se associa à deficiência de ácido fólico e vitamina B12 e as dosagens de folato e vitamina B12 deverão ser solicitadas no início do tratamento e quando necessárias. Já a microcitose com disponibilidade de estoques de ferro adequados pode ser evidenciada em pacientes com diagnóstico

de talassemia e intoxicação por alumínio.^{15,16} O Quadro 3 apresenta os índices hematimétricos e sua interpretação.

Quadro 3 – Índices hematimétricos e sua interpretação.

Índice	Descrição	Cálculo	Interpretação
VCM – Volume Corpuscular Médio (fentolitros)	Volume médio das hemácias	HCT/número de hemácias	Microcíticas (< 80 fl) Ferropriva e talassemia Normocíticas (80-96 fl) Anemia das doenças crônicas Macroscíticas (> 96 fl) Deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12
HCM – Hemoglobina Corpuscular Média (pictogramas)	Quantidade de hemoglobina na hemácia	(HB X 10) / hemácias [milhões/L]	É o índice hematimétrico de maior importância para análise de anemia ferropriva (Valor normal = 27,6 a 33,2 pg)
CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (g/dL)	Concentração de hemoglobina dentro de uma hemácia	(HB [g/dL] X 100/HCT)	Hipocrômicas (<32 g/dL) Normocrômicas (32 a 36 g/dL) Hipercrômicas (> 36 g/dL)

Legenda: HCT: hematócrito; HM: hemoglobina.
fl: fentolitro; dL: miligramas por decilitro

Por tratar-se de deficiência relativa e não absoluta, não se recomenda a dosagem das concentrações de eritropoetina para o diagnóstico ou tratamento da anemia na DRC.^{15,16} O diagnóstico e as posteriores decisões terapêuticas devem ser feitos preferencialmente baseados em medidas repetidas, observando as tendências das alterações, e não em medidas únicas. Deve-se também atentar para as diferentes metodologias usadas pelos laboratórios, que devem fornecer os valores de referência para o seu método.

4.2. DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DO FERRO

A deficiência de ferro caracteriza-se pela presença de microcitose e hipocromia. Na análise do hemograma, pode-se suspeitar de deficiência de ferro, a qual acomete cerca de 30% da população mundial, sendo a causa mais importante de anemia no mundo. Mesmo com concentrações de hemoglobina ainda dentro dos limites da normalidade, a deficiência de ferro já pode ser identificada por estoques inadequados por meio da dosagem de ferritina sérica e do índice de saturação de transferrina (TSAT).¹⁵⁻¹⁹

A ferritina sérica é o marcador mais utilizado para avaliar as reservas orgânicas de ferro, estando diminuída em caso de deficiência desse mineral, embora seja sujeita à considerável variabilidade biológica e variação entre diferentes técnicas de dosagem.¹² A ferritina sérica encontra-se elevada em estados de sobrecarga de ferro, mas também é influenciada por outras condições não relacionadas ao metabolismo do ferro, como inflamação, desnutrição, infecção, doença hepática e malignidades, sendo considerada um reagente de fase aguda da inflamação.

Deve-se considerar a relação entre as condições inflamatórias e a regulação dos estoques de ferro corporais.¹⁷ A hepcidina, uma proteína produzida no fígado, é a principal reguladora da homeostase do ferro. Altos níveis de hepcidina levam à retenção do ferro no sistema retículo-endotelial e limitam sua disponibilidade para a eritropoiese. Níveis elevados de hepcidina têm sido identificados em pacientes com DRC e com doenças inflamatórias, pois esse peptídeo é excretado na urina e induzido por vários agentes pró-inflamatórios.¹⁸ Nessas condições, o escalonamento da dose de ferro administrada pode levar ao aumento dos depósitos teciduais de ferro, com potenciais efeitos deletérios desse metal sobre a função imune e a mediação de estresse oxidativo.¹⁶⁻²⁰

Devido à condição inflamatória dos pacientes com DRC, a partir do estágio 3, os valores de referência de ferritina sérica para diagnóstico de deficiência de ferro são mais elevados que a população sem doença renal. Em pacientes com DRC estágios 1 e 2, que apresentem estoques inadequados de ferro, essa anormalidade já pode ser identificada, quando a saturação de transferrina for abaixo de 20% e a ferritina estiver abaixo de 12 ng/mL.¹⁷ Esses pacientes deverão receber suplementação de ferro para manter os níveis de ferritina sérica e saturação de transferrina dentro dos valores da população geral. A TSAT avalia o ferro funcionalmente disponível para eritropoiese e é calculada pela fórmula:

$$TSAT (\%) = \frac{\text{Ferro sérico } (\mu\text{g/dL}) \times 100 \times 0,8}{TIBC (\mu\text{g/dL})},$$

onde TIBC é a capacidade total de ligação de ferro (transferrina x 0,8)

Em crianças e adultos com DRC estágios 3 a 5 ND ou 5D em diálise peritoneal, o diagnóstico de deficiência absoluta de ferro ocorrerá quando o paciente apresentar:

- Ferritina inferior a 100 ng/mL e
- Saturação de transferrina inferior a 20%.

Já em adultos em hemodiálise, o diagnóstico de deficiência absoluta de ferro ocorre quando o paciente apresentar:

- Ferritina inferior a 200 ng/mL e
- Saturação de transferrina inferior a 20%.

Os pacientes com DRC também podem apresentar deficiência funcional de ferro, condição em que os estoques corporais de ferro estão aumentados, mas o ferro não pode ser mobilizado adequadamente para eritropoiese devido ao sequestro no sistema retículo endotelial. Os critérios para deficiência funcional de ferro em pacientes crianças e adultos com DRC estágios 3 a 5 ND ou 5D em diálise peritoneal são:

- Ferritina sérica entre 100 e 800 ng/mL e
- Saturação de transferrina inferior a 20%.

Nos adultos em hemodiálise, o diagnóstico de deficiência funcional de ferro é feito quando o paciente apresentar:

- Ferritina sérica entre 200 e 800 ng/mL e
- Saturação de transferrina inferior a 20%

Portanto, serão considerados com estoques adequados de ferro os pacientes que apresentarem as seguintes condições¹⁵:

Crianças e adultos com DRC estágios 3 a 5 ND ou 5D em diálise peritoneal:

- Ferritina entre 100 e 800 ng/mL e
- Saturação de transferrina entre 20% e 40%

Crianças e adultos em hemodiálise:

- Ferritina entre 200 e 800 ng/mL e
- Saturação de transferrina entre 20% e 40%

A sobrecarga de ferro é definida em crianças e adultos com DRC estágios 3 a 5 ND, 5D em diálise peritoneal ou hemodiálise como:

- Ferritina superior a 800 ng/mL e
- Saturação de transferrina superior a 40%

Enquanto os pacientes apresentarem níveis de ferritina e de saturação de transferrina correspondentes à sobrecarga de ferro, estes devem interromper o tratamento e ser direcionados aos cuidados preconizados no PCDT de Sobrecarga de Ferro.

Os critérios para diagnóstico de estoques adequados de ferro, deficiência absoluta e funcional de ferro e sobrecarga de ferro estão resumidos no Quadro 4.

Quadro 4 – Critérios diagnósticos dos estoques de ferro na DRC

Estágio da DRC	Concentração de ferritina (ng/mL)	Condição	Saturação de transferrina	Diagnóstico
Crianças e adultos com DRC estágios 3 a 5 ND ou 5D em diálise peritoneal	100 - 800	E	20% - 40%	Estoques adequados de ferro
	Inferior a 100	E	Inferior a 20%	Deficiência absoluta de ferro
	100 - 800	E	Inferior a 20%	Deficiência funcional de ferro
	Superior a 800	E	Superior a 40%	Sobrecarga de ferro
Crianças e adultos em hemodiálise	200 - 800	E	20% - 40%	Estoques adequados de ferro
	Inferior a 200	E	Inferior a 20%	Deficiência absoluta de ferro
	200 - 800	E	Inferior a 20%	Deficiência funcional de ferro
	Superior a 800	E	Superior a 40%	Sobrecarga de ferro

Legenda- 5D: estágio em diálise; ND: não dialítico

A Figura 1 descreve a interpretação do perfil do ferro, de acordo com as concentrações de ferritina, TSAT e tratamento recebido.

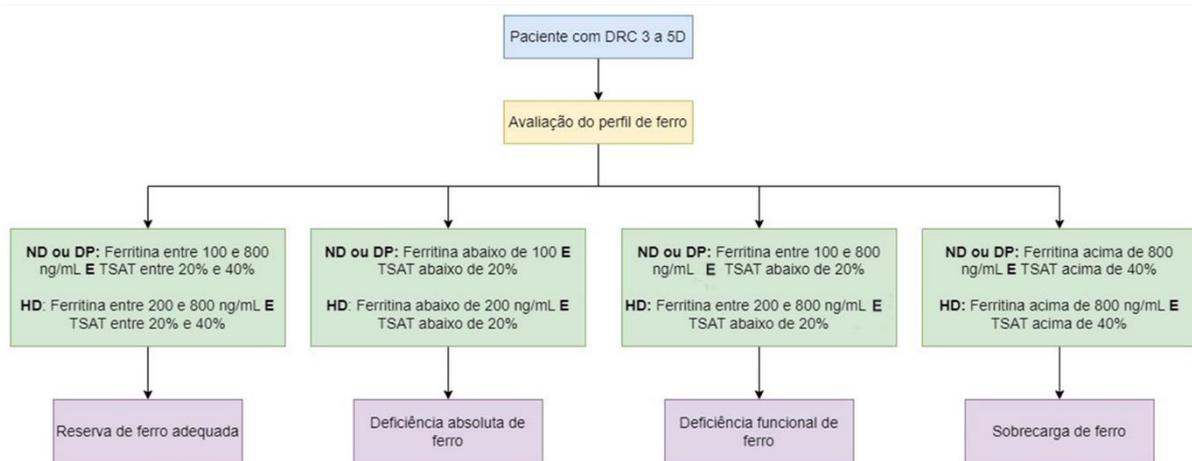


Figura 1: Interpretação do perfil de ferro em portadores de DRC
Legenda= 5D: estágio em diálise; ND: não dialítico; DP: diálise peritoneal; HD: pacientes em hemodiálise; TSAT: saturação da transferrina.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Crianças e adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico de anemia secundária à DRC estágios 3 a 5 (filtração glomerular estimada inferior a 60 mL/min/1,73 m²)^{20,21}.

Para o tratamento de reposição ou suplementação de ferro:

Adultos, de ambos os sexos, que apresentarem todos os seguintes critérios:

- Hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL e;
- Deficiência absoluta ou relativa de ferro, conforme item

Diagnóstico

Crianças que apresentarem saturação da transferrina inferior a 20% e ferritina inferior a 200 ug/mL.²²

Para o tratamento com alfaepoetina:

Pacientes que apresentem um dos seguintes critérios:

- Homens e mulheres adultos, com hemoglobina sérica menor ou igual a 10 g/dL e reservas adequadas de ferro (ferritina sérica maior que 100 ng/dL e saturação da transferrina maior que 20% nos pacientes em tratamento

conservador ou diálise peritoneal (DP); ferritina sérica maior que 200 ng/dL e saturação da transferrina maior que 20% em pacientes em hemodiálise), ou

- Homens e mulheres adultos, com hemoglobina sérica menor ou igual a 9 g/dL, que estejam realizando a reposição de ferro e apresentem deficiência absoluta ou relativa de ferro (estoques de ferro não adequados), ou
- Pacientes pediátricos com DRC e portadores de hemoglobina abaixo de 11 g/dL, quando outras causas de anemia forem excluídas e os estoques de ferro estiverem adequados, ou
- Homens e mulheres de qualquer idade, com DRC e que tenham previamente interrompido o uso de alfaepoetina devido à hemoglobina acima de 13 g/dL, desde que o nível de hemoglobina tenha retornado à faixa entre 10 e 12 g/dL e cujas doses ou frequência de uso do medicamento tenham sido ajustadas.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem intolerância, contraindicação ou hipersensibilidade a qualquer um dos medicamentos preconizados neste Protocolo estão excluídos do uso do respectivo medicamento.

Adicionalmente, estarão excluídos do uso de medicamentos para **reposição ou suplementação de ferro**, os pacientes que apresentarem algumas das seguintes condições:

- Hemocromatose;
- Hemossiderose;
- Anemia hemolítica;
- Ferritina sérica acima de 800 ng/mL ou saturação de transferrina superior a 40%;

Também estarão excluídos do uso de **alfaepoetina**, os pacientes que apresentarem algumas das seguintes condições:

- Hipertensão arterial sistêmica não controlada (níveis acima de 140/90 mmHg) mesmo com uso de três anti-hipertensivos;
- Anemia de outras etiologias

7. CASOS ESPECIAIS

7.1. REPOSIÇÃO DE FERRO

Pacientes em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal podem se beneficiar do uso do ferro por via oral como suplementação. Caso apresentem intolerância gastrointestinal, inadequada adesão ou resposta insuficiente ao tratamento oral, poderá ser considerada a reposição parenteral de ferro. Nesses casos, o diagnóstico de deficiência de ferro é dado por níveis de ferritina inferior a 100 ng/mL e saturação de transferrina inferior a 20%.

Na gravidez, é recomendada uma dose de 25 mg por semana de sacarato de óxido férrico intravenoso. Contudo, não se recomenda o uso durante o primeiro trimestre de gestação.

7.2. ALFAEPOETINA

Os riscos e benefícios do uso de alfaepoetina em gestantes com DRC devem ser criteriosamente avaliados antes de sua utilização. Há evidências de que o medicamento causa anormalidades em animais, mas o risco em humanos ainda não está definido. O benefício do medicamento, porém, pode justificar o risco na gravidez. Não se sabe se o medicamento é excretado no leite materno.

O uso de alfaepoetina para tratamento da anemia em pacientes com câncer está associado com aumento nas taxas de recidiva de tumores sólidos e potencial aumento da mortalidade relacionada à doença. Diante disso, o uso desse medicamento em pacientes com anemia por DRC e diagnóstico de câncer exige muita cautela^{17,18}.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

8.1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento medicamentoso da anemia-DRC consiste na reposição de ferro, por via oral ou parenteral, no uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) e

na transfusão sanguínea. Não há consenso sobre os níveis-alvo de hemoglobina e dos estoques de ferro e a definição das doses de tais medicamentos após iniciar o tratamento.

A manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para a adequada resposta ao tratamento com AEE, sendo a deficiência de ferro ou a sua reduzida disponibilidade as principais causas de falha no tratamento. Estima-se que pacientes em hemodiálise percam em média 2 g de ferro por ano pelo método dialítico em si, além de outras perdas (gastrointestinais e coletas de sangue frequentes), justificando a necessidade de avaliação sistemática e de reposição apropriada.

Revisões sistemáticas com meta-análises²²⁻²⁶ acerca da efetividade do ferro parenteral no tratamento de anemia em pacientes com DRC relataram o nível de hemoglobina e a presença de eventos adversos como desfechos principais. Desfechos de maior impacto clínico, como impacto em sobrevida e qualidade de vida, não foram adequadamente avaliados. Segundo essas meta-análises, em pacientes com DRC em tratamento conservador ou em DP, o uso rotineiro do ferro parenteral proporcionou um pequeno ganho nos níveis de hemoglobina (0,31 g/dL), não representando vantagem clínica significativa em relação à reposição oral de ferro.²² Já em pacientes em hemodiálise, o uso do ferro parenteral foi superior à reposição oral de ferro em relação ao incremento de hemoglobina (0,83 g/dL, IC95% 0,09-1,57), independente do uso de alfaepoetina. Além disso, a dose necessária de alfaepoetina foi significativamente menor no grupo que recebeu ferro por via parenteral²². Eventos adversos gastrointestinais foram mais comuns com a reposição oral, entretanto, hipotensão e reações alérgicas foram mais frequentes com a administração parenteral. Não se observou efeito na mortalidade.²³⁻²⁵

Outra revisão concluiu que a administração de ferro intravenoso foi efetiva em aumentar o nível de hemoglobina e reduzir o risco de transfusões sanguíneas alogênicas, mas estava associada com risco aumentado de infecções (Risco Relativo 1,33, IC 95% 1,10-1,64) quando comparada com suplementação de ferro oral ou nenhuma reposição de ferro.²⁶

Dois estudos observacionais recentemente publicados mostraram que a manutenção dos estoques de ferro dentro da normalidade impacta positivamente na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com DRC estágios 3 a 5 não D³⁰⁻³¹. Já um ensaio clínico randomizado evidenciou que a reposição de ferro na ausência da

anemia, ou seja, com os valores de hemoglobina acima de 10 g/dL cursa com melhor sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca³². Entretanto, este Protocolo não recomenda a reposição de ferro na ausência da anemia para pacientes com DRC.

O estudo *Proactive IV Iron Therapy in HD Patients* (PIVOTAL) comparou dois esquemas de uso de sacarato de óxido férrico (alta vs baixa dose) em 2.141 pacientes adultos em seu primeiro ano de hemodiálise. Os pacientes do grupo de alta dose receberam 400 mg de ferro, por via intravenosa, por mês até que a ferritina sérica atingisse 700 µg/L ou a saturação de transferrina (TSAT) atingisse 40%. Já o grupo de baixa dose recebeu entre 0 e 400 mg mensalmente se a ferritina sérica estivesse inferior a 200 µg/L ou TSAT menor que 20%. O desfecho primário foi composto por infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte, avaliados em uma análise de tempo até o primeiro evento. Os desfechos secundários incluíram morte, hospitalização por qualquer causa, taxa de infecção e dose de AEE. O período médio de acompanhamento foi de 2,1 anos. Os pacientes do grupo de alta dose necessitaram de menores doses de AEE, apresentaram menos desfechos primários (29,3% vs 32,3%, HR 0,85; IC 95%, 0,73 a 1,00; P <0,001 para não inferioridade; P=0,04 para superioridade). Não houve diferença significativa nas taxas de infecção ou hospitalização por qualquer causa entre os dois grupos. Os autores concluíram que o uso proativo de ferro intravenoso em esquemas de alta dose foi superior ao esquema de baixa dose administrado de forma reativa, resultando em menor risco de morte ou eventos cardiovasculares adversos maiores, com necessidade de doses mais baixas de AEE e de transfusões de sangue.^{33,34} Uma revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais de pacientes em HD sugeriu que os pacientes que receberam doses maiores de ferro intravenoso não apresentaram maior risco de mortalidade, infecções ou eventos cardiovasculares.³⁵

Há controvérsias na literatura, se a deficiência de ferro deve ser corrigida independentemente da presença da anemia na DRC, ou seja, quando as concentrações de hemoglobina estiverem acima de 10 g/dL. Ensaio clínico realizado em portadores de cardiopatia crônica mostraram melhor sobrevida dos pacientes com deficiência de ferro tratados, independentemente dos valores de hemoglobina. Entretanto, tal evidência ainda não foi observada nos portadores de DRC e o presente PCDT recomenda que a o tratamento de reposição de ferro seja realizado

quando as concentrações de hemoglobina estejam abaixo de 10g/dL e na presença de deficiência relativa ou absoluta de ferro.³²

Para os pacientes com indicação de uso de ferro por via oral, a carboximaltose férrica pode ser uma alternativa para tratamento da deficiência de ferro nos casos de intolerância ao sulfato ferroso. O medicamento está incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, no âmbito do SUS, conforme a Portaria SECTICS/MS nº 20, de 10 de maio de 2023. Assim, deve-se verificar o PCDT de Anemia por Deficiência de Ferro acerca da possibilidade de uso do referido medicamento.

O tratamento da anemia com o uso de AEE minimizou a necessidade de transfusões sanguíneas e os riscos associados. Além disso, promoveu benefícios, como a melhora na qualidade de vida e no desempenho físico e cognitivo e na redução do número de hospitalizações. Entretanto, estudos prévios mostraram que a manutenção de alvo de hemoglobina acima de 13 g/dL está associada ao aumento da morbimortalidade.³⁶

Diante disso, em pacientes com DRC, atualmente recomenda-se manter a hemoglobina na faixa terapêutica entre 10 e 12 g/dL.

Existem diferentes AEE, como alfaepoetina, betaepoetina, darbepoetina e ativadores contínuos do receptor da eritropoetina, sendo a posologia a principal diferença entre eles. A alfaepoetina, por ser o representante mais estudado, com maior experiência de uso clínico e perfil de segurança em longo prazo conhecido, permanece como agente de escolha no tratamento da anemia na DRC. Quando comparada à alfaepoetina, a darbepoetina não mostrou vantagens em termos de eficácia.^{38,39}

Pacientes com DRC em tratamento conservador ou em diálise peritoneal beneficiam-se do uso de alfaepoetina para correção da anemia. Uma revisão sistemática da Cochrane⁴⁰ buscou avaliar a eficácia da alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com DRC em tratamento conservador. Os autores concluíram que o tratamento corrige a anemia, evita transfusões, melhora a qualidade de vida e a capacidade física.

Apesar da anemia ser um conhecido fator de risco para a progressão da DRC, persiste em debate se a sua correção poderia retardar a necessidade de hemodiálise.⁴¹⁻⁴⁶ A frequência de administração de alfaepoetina em pacientes com

DRC em tratamento conservador foi estudada por alguns estudos^{47,48} que concluíram que uma menor frequência de administração de alfaepoetina (1 vez a cada 2 semanas) poderia ser igualmente efetiva quando comparada a administrações mais frequentes.

Os benefícios do uso de alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com DRC 5D em hemodiálise foram claramente mostrados em diversos estudos publicados. Os pacientes incluídos eliminaram a necessidade de transfusões sanguíneas após 2 meses de tratamento com alfaepoetina, uma vez que tiveram sua anemia corrigida. A dose média de alfaepoetina, administrada por via intravenosa no estudo, foi de 75 UI/kg, três vezes por semana. Os pacientes também apresentaram melhora significativa na qualidade de vida.

Uma revisão sistemática da Cochrane avaliou o impacto de diferentes frequências de administração subcutânea de alfaepoetina na correção da anemia em pacientes em diálise.⁴⁸ Os níveis de hemoglobina foram semelhantes, independentemente da frequência do uso da alfaepoetina (uma, duas ou três vezes por semana). A dose única semanal associou-se com necessidade adicional de 12 UI/kg de alfaepoetina. Não houve diferença em relação à ocorrência de eventos adversos.

Não há consenso sobre a melhor via de administração de alfaepoetina, sobretudo nos pacientes em HD. Pacientes em tratamento conservador e em DP são tratados preferencialmente pela via subcutânea. Estudos prévios⁴⁹, que compararam as vias de administração subcutânea e intravenosa de alfaepoetina, concluíram que o uso subcutâneo foi capaz de manter os níveis de hemoglobina utilizando uma dose de alfaepoetina 30% menor do que aquela utilizada por via intravenosa, o que gerou significativa redução de custos ao tratamento. Na pediatria, a via preferencial de administração de AEE é a subcutânea, sendo que a via intravenosa favorece por conveniência os pacientes em hemodiálise. A via intraperitoneal não é recomendada.⁵⁰

Este Protocolo recomenda que a concentração alvo de hemoglobina para adultos esteja entre 10 e 12 g/dL e, para crianças e adolescentes, entre 11 e 12 g/dL em qualquer estágio da DRC. Os níveis de hemoglobina não devem ultrapassar 13 g/dL. Estudos mostraram maior mortalidade e prevalência de eventos trombóticos nos pacientes com hemoglobina acima de 13 g/dL e não observaram benefícios nos

desfechos clínicos ou qualidade de vida na manutenção da hemoglobina em níveis superiores a 12 g/dL.⁵¹⁻⁵⁶

Novos fármacos, chamados fatores induzidos por hipóxia (HIF), estão em desenvolvimento para o tratamento de anemia. Seu mecanismo de ação é a inibição da prolil hidroxilase, o que leva a um aumento nos níveis de HIF, e, portanto, a um aumento da eritropoetina endógena.^{61,63} Esta classe inclui medicamentos administrados por via oral, porém, ainda sem registro na ANVISA. Estudos recentes mostraram que, tanto nos pacientes com DRC em hemodiálise como em tratamento conservador, o roxadustat, um representante dessa classe, foi associado com aumento no nível de hemoglobina, melhora dos estoques de ferro e diminuição da hepcidina. Não houve diferença entre roxadustat e o grupo controle quanto ao nível de ferritina e TSAT e em relação aos efeitos colaterais graves. No entanto, roxadustat apresentou maiores eventos adversos gerais, como trombose venosa profunda e hipertensão, quando comparado ao grupo controle.^{62,63}

8.1.1. Medicamentos

- Alfaepoetina: pó para solução injetável ou solução injetável de 1.000 UI, 2.000 UI, 3.000 UI, 4.000 UI e 10.000 UI.
- Sacarato de óxido férrico: solução injetável de 20 mg/mL
- Sulfato ferroso: comprimidos de 40 mg de ferro elementar, solução oral de 25 mg/mL de ferro elementar e xarope de 5 mg/mL de ferro elementar

8.1.2. Esquemas de administração

- **Alfaepoetina:**

Adultos:

Pacientes com DRC estágios 3 a 5ND ou em DP

Iniciar o tratamento com uma das seguintes opções, ajustadas posteriormente, de acordo com a resposta terapêutica:

- 50-100 UI/kg/dose, por via subcutânea, de uma a três vezes por semana;
- 10.000 UI, por via subcutânea, uma vez por semana;
- 20.000 UI, por via subcutânea, uma vez a cada 2 semanas;

Pacientes em hemodiálise:

Iniciar o tratamento com 50-100 UI/kg/dose, por via subcutânea, de uma a três vezes por semana e, posteriormente, ajustá-las, de acordo com a resposta terapêutica:

Diversos nomogramas para ajuste de dose de alfaepoetina foram descritos em pacientes com DRC.^{52,54} A maioria, contudo, não foi validada de forma prospectiva. Inexistem comparações diretas entre diferentes estratégias de ajuste de dose. Sugere-se que os pacientes tenham seu nível de hemoglobina monitorado a cada 4 semanas após cada ajuste de dose até a estabilização. As doses devem ser corrigidas conforme o nível de hemoglobina, desde que as reservas de ferro estejam adequadas:

- Se, após 4 semanas de tratamento, a elevação de hemoglobina for:
 - inferior a 1 g/dL: aumentar a dose em 25%, respeitando-se o limite da dose máxima (300 UI/kg/semana por via subcutânea e 450 UI/kg/semana por via intravenosa).
 - a elevação de hemoglobina estiver no intervalo de 1 a 2 g/dL: manter a dose em uso.
 - a elevação de hemoglobina for maior que 2 g/dL ou o nível de hemoglobina estiver entre 12 e 13 g/dL: reduzir a dose em 25 a 50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada (50 UI/kg/semana, por via subcutânea).
- Se o nível de hemoglobina estiver superior a 13 g/dL e a dose em uso de alfaepoetina for:
 - Menor ou igual que 200 UI/kg/semana: considerar suspender a alfaepoetina;
 - Maior que 200 UI/kg/semana: reduzir a dose em 75%

Ainda, deve-se aguardar o retorno da hemoglobina a níveis entre 10 e 12 g/dL, para reiniciar o tratamento com metade da dose de alfaepoetina.

Crianças e adolescentes

Pacientes em hemodiálise: 100-200 UI/kg/dose de uma a três vezes por semana, por via intravenosa.

Pacientes em DP: 100-200 UI/kg/dose de uma a duas vezes por semana, por via subcutânea.

A escolha da dose inicial deve levar em consideração o quadro clínico, o grau de anemia e a idade da criança. Doses de 200 UI/kg/semana podem elevar a hemoglobina em 0,75 a 1 g/dL no primeiro mês, na presença de reservas de ferro adequadas, determinando um aumento gradativo até atingir a Hb alvo (entre 11 e 12 g/dL).

Caso não haja resposta da hemoglobina, a dose de alfaepoetina pode ser aumentada em 25%. A maioria dos pacientes responde a doses entre 100 e 200 UI/kg/semana embora crianças menores de 5 anos utilizem doses superiores a 300 UI/kg/semana^{53,54}. Caso o perfil de ferro esteja abaixo do indicado, é necessária suplementação de ferro. Incrementos na hemoglobina superiores a 2 g/dL no mês deverão ser evitados. Ao atingir a hemoglobina alvo (entre 11 e 12 g/dL), as doses ou a frequência devem ser ajustadas, evitando-se a suspensão do medicamento

- Sacarato de óxido férrico: uso intravenoso, conforme esquema abaixo:

Adultos:

Dose de ataque (deficiência absoluta de ferro): indicada quando o nível de ferritina sérica for inferior a 200 ng/mL e a saturação de transferrina for inferior a 20% nos pacientes em HD ou nível de ferritina sérica for inferior a 100 ng/mL e a saturação de transferrina inferior a 20% nos pacientes com DRC 5ND ou em DP. Pode-se administrar 1.000 mg de sacarato de óxido férrico, divididos em 10 sessões de hemodiálise ou em 10 dias diferentes (duas ou três vezes por semana) nos pacientes em DP ou em tratamento conservador.²⁷

Nos pacientes com deficiência funcional de ferro, ou seja, quando o nível de

ferritina sérica for inferior a 200 ng/mL ou a saturação de transferrina for inferior a 20% nos pacientes em HD ou nível de ferritina sérica for inferior a 100 ng/mL ou a saturação de transferrina inferior a 20% nos pacientes com DRC 5ND ou em DP, pode-se administrar 1.000 mg de sacarato de óxido férrico, divididos em 10 sessões de hemodiálise ou em 10 dias diferentes (duas ou três vezes por semana) nos pacientes em DP ou em tratamento conservador.²⁷

Dose de manutenção (reservas de ferro adequadas): indicada para manter os estoques adequados de ferro em pacientes com níveis de ferritina superiores a 200 ng/mL e saturação da transferrina superior a 20%. Administrar 100 mg de ferro por via intravenosa em dose única a cada 15 dias.³⁷ A dose deve ser diluída em no mínimo 100 mL de soro fisiológico e infundida em 5 a 15 minutos. Foi demonstrada segurança do seu uso em tempos de administração menores, de até 5 minutos, sem aumento de eventos adversos.²⁸

Crianças:

A reposição de ferro em crianças em DP deve ser uma dose mensal de 5 mg/kg (sem exceder 200 mg de ferro por infusão) diluído em 200 mL de soro fisiológico e aumentando o tempo da infusão para 60 minutos. O aumento da dose, nestes casos, tem como objetivo evitar as punções venosas repetidas.

A reposição de ferro por via intravenosa é recomendada para todas as crianças em programas de hemodiálise e a administração é feita durante ou após a sessão, na frequência de uma a duas vezes por semana. Doses entre 1,5 e 5 mg/kg apresentaram resultados favoráveis, sem a observação de eventos adversos indesejáveis. Deve ser diluída em soro fisiológico e infundida durante 30 a 60 minutos.

- Sulfato ferroso: dose de 40 mg de ferro elementar, por via oral, três vezes ao dia, nos intervalos das refeições. Nos estágios iniciais da DRC, ferro por via oral pode ser utilizado. A dose recomendada para uso de ferro oral é de 6 mg/kg/dia, não ultrapassando 150 a 300 mg de ferro elementar, dividido em duas a três administrações, duas horas antes ou uma hora após alimentação para maximizar a absorção gastrointestinal.

8.1.3. Critérios de interrupção

O tratamento com ferro parenteral deve ser interrompido temporariamente quando a saturação de transferrina for superior a 40% e a ferritina sérica for superior a 800 ng/mL. Após o retorno dos valores de ferritina sérica para níveis abaixo de 800 ng/mL, deve-se reiniciar a reposição com dose menor de ferro, conforme Figura 2. O tratamento deve ser mantido de forma contínua com vistas à manutenção da hemoglobina em níveis estáveis e compatíveis com os objetivos do tratamento.

Em adultos, recomenda-se suspensão temporária da alfaepoetina quando a hemoglobina estiver superior a 13 g/dL, reiniciando-se com dose 50% menor quando a hemoglobina retornar a níveis entre 10 e 12 g/dL. Ainda, deve-se considerar a redução de dose se a hemoglobina estiver igual ou superior a 12 g/dL, conforme esquemas de administração (Figura 3).

Deve ser considerada a suspensão do tratamento na ocorrência de evento adverso grave, conforme item Monitoramento. A resposta inadequada é um problema comum em crianças e adultos. O aumento das doses para atingir a hemoglobina alvo tem sido associado a eventos adversos em adultos, porém não há estudos que demonstrem esta associação em crianças.

9. MONITORAMENTO

Antes do início do tratamento, todos os pacientes devem realizar hemograma completo, dosagens de ferritina e saturação da transferrina com vistas ao diagnóstico diferencial de anemia e estabelecimento da deficiência de ferro. Dosagens de hemoglobina devem ser repetidas mensalmente enquanto as dosagens de ferritina e saturação da transferrina devem ser repetidas trimestralmente. O uso de ferro parenteral deve ser suspenso 7 a 10 dias antes da realização dos exames.

Deve-se ter atenção especial para casos de anafilaxia com sacarato de óxido férrico ou produtos semelhantes, bem como suspeita de infecção ativa ou insuficiência hepática. A resposta ao tratamento deve ser acompanhada por meio de dosagens de hemoglobina a cada 4 semanas até a estabilização dos seus níveis, e

após cada ajuste de dose. Deve-se atentar para a necessidade de monitorização concomitante das reservas de ferro.

Como o uso de alfaepoetina está associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial de difícil controle, os pacientes devem ter sua pressão arterial aferida pelo menos quinzenalmente, independentemente da história prévia de hipertensão arterial sistêmica. Deve ser considerada a suspensão da alfaepoetina na presença de hipertensão arterial estágio 2 (pressão sistólica maior ou igual a 160 mmHg ou pressão diastólica maior ou igual a 100 mmHg) refratária ao tratamento com três diferentes fármacos em dose alvo, uma vez que essa situação pode estar relacionada com aumento da mortalidade.³⁶

A aplasia pura da série vermelha (APSV) é um evento raro que pode decorrer do uso de AEE. A condição clínica caracteriza-se por anemia grave, baixa contagem de reticulócitos e ausência de precursores eritróides na medula óssea, na presença de normalidade das outras séries (leucócitos e plaquetas), e decorre da produção de anticorpos neutralizantes da eritropoetina, seja endógena ou exógena. Sua ocorrência é estimada em 1,6 por 10.000 pacientes/ano com o uso de alfaepoetina por via subcutânea, havendo raros relatos de casos com o uso intravenoso. Recomenda-se que sejam avaliados para essa condição os pacientes em uso de alfaepoetina há pelo menos 4 semanas que desenvolvam:

- Queda da hemoglobina maior do que 0,5 a 1g/dL por semana na ausência de transfusões ou a necessidade de transfusão de pelo menos uma unidade de hemácias por semana para manter os níveis de hemoglobina e;
- Contagens normais de leucócitos e plaquetas e;
- Contagem absoluta de reticulócitos inferior a 10.000/microlitros.

Na ocorrência de APSV, o uso de alfaepoetina deve ser suspenso e o tratamento específico deve ser instituído, conforme PCDT da Síndrome de Falência Medular.

A resposta inadequada é um problema comum em crianças e adultos. O aumento das doses para atingir a hemoglobina alvo tem sido associado a eventos adversos em adultos, porém não há estudos que demonstrem esta associação em crianças. Considera-se resposta inadequada ao tratamento a persistência de anemia (nível de hemoglobina inferior a 10 g/dL) ou a necessidade de doses muito altas de

alfaepoetina (300 UI/kg/semana por via subcutânea e 450 UI/kg/semana por via intravenosa). Tais pacientes devem ser inicialmente avaliados em relação à sua adequada reserva de ferro, de acordo com o Protocolo, pois essa é a causa mais comum de resposta inadequada.

Nos pacientes com reservas de ferro adequadas, outras causas devem ser afastadas, como outras anemias carenciais (deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico), hiperparatireoidismo secundário não controlado, terapia dialítica inadequada, doenças inflamatórias/infecciosas crônicas, neoplasias (sólidas e hematológicas), mielofibrose, síndromes mielodisplásicas, hemoglobinopatias, intoxicação por alumínio e aplasia pura da série vermelha. Nesses casos, tratamento específico deve ser instituído.^{15, 57-59}

As crianças com oxalose e cistinose apresentam anemia resistente aos AEE e podem receber doses superiores a 12.000 UI/semana, com o objetivo de reduzir a necessidade transfusional.⁵⁶ A deficiência de vitaminas ocorre em crianças renais crônicas pelas dietas inadequadas, absorção prejudicada por outros medicamentos e pelas perdas na diálise. Essas podem ser repostas por via oral, porém não há comprovação de que favoreçam a resposta aos AEE. A vitamina B6 está envolvida na biossíntese do grupamento heme da molécula de hemoglobina e pode estar deficiente no eritrócito, mesmo com níveis plasmáticos normais. Nesses casos, a suplementação, via oral, de 100 a 150 mg/semana é necessária. A deficiência de folato deve ser corrigida quando necessário.

A deficiência de vitamina D3 foi citada como fator de resistência dos AEE e deve ser rotineiramente avaliada e tratada quando necessário. Um estudo prospectivo avaliou dois grupos de crianças, ambos com insuficiência de vitamina D3 e doses semelhantes de AEE. Um grupo recebeu ergocalciferol e, ao final do estudo, a dose de AEE no grupo tratado diminuiu significativamente, quando comparada ao grupo controle.⁶⁰

10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento (s) prescritas e dispensadas e da adequação

de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Portadores de Anemia na DRC devem ser atendidos em serviços especializados em nefrologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. Os pacientes com Anemia na DRC devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do (s) medicamento (s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

11. FLUXO DE TRATAMENTO

A **Figura 2** descreve o tratamento da anemia na DRC com medicamentos para a reposição de ferro.

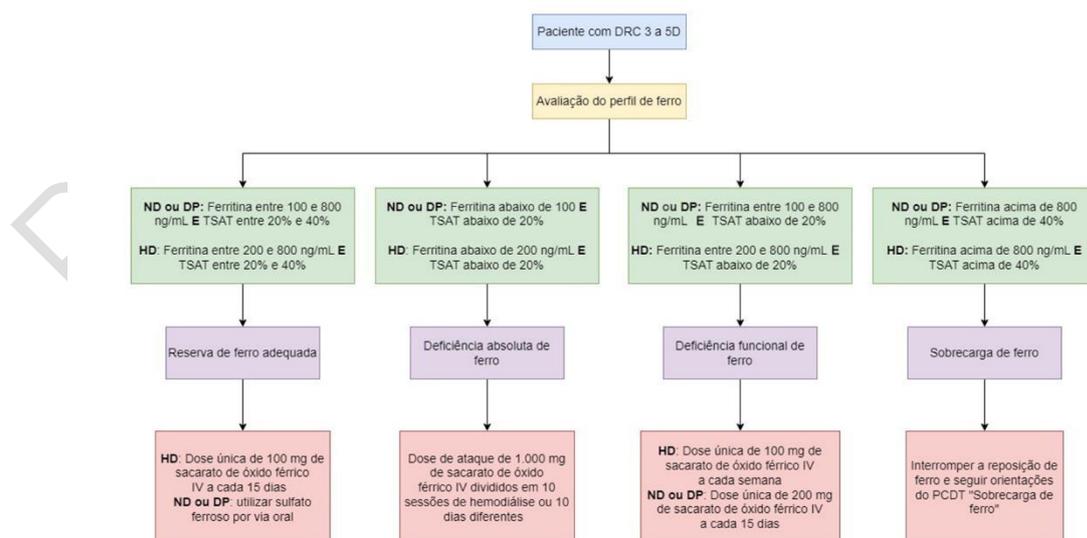


Figura 2: Reposição de ferro no tratamento da anemia-DRC.

Legenda: Hb: hemoglobina; 5D: estágio em diálise; HD: pacientes em hemodiálise; TSAT: Saturação da transferrina; DP: diálise peritoneal; ND: não dialítico; IV: Via Intravenosa, VO: Via oral

A **Figura 3** descreve o tratamento da anemia na DRC com alfaepoetina.

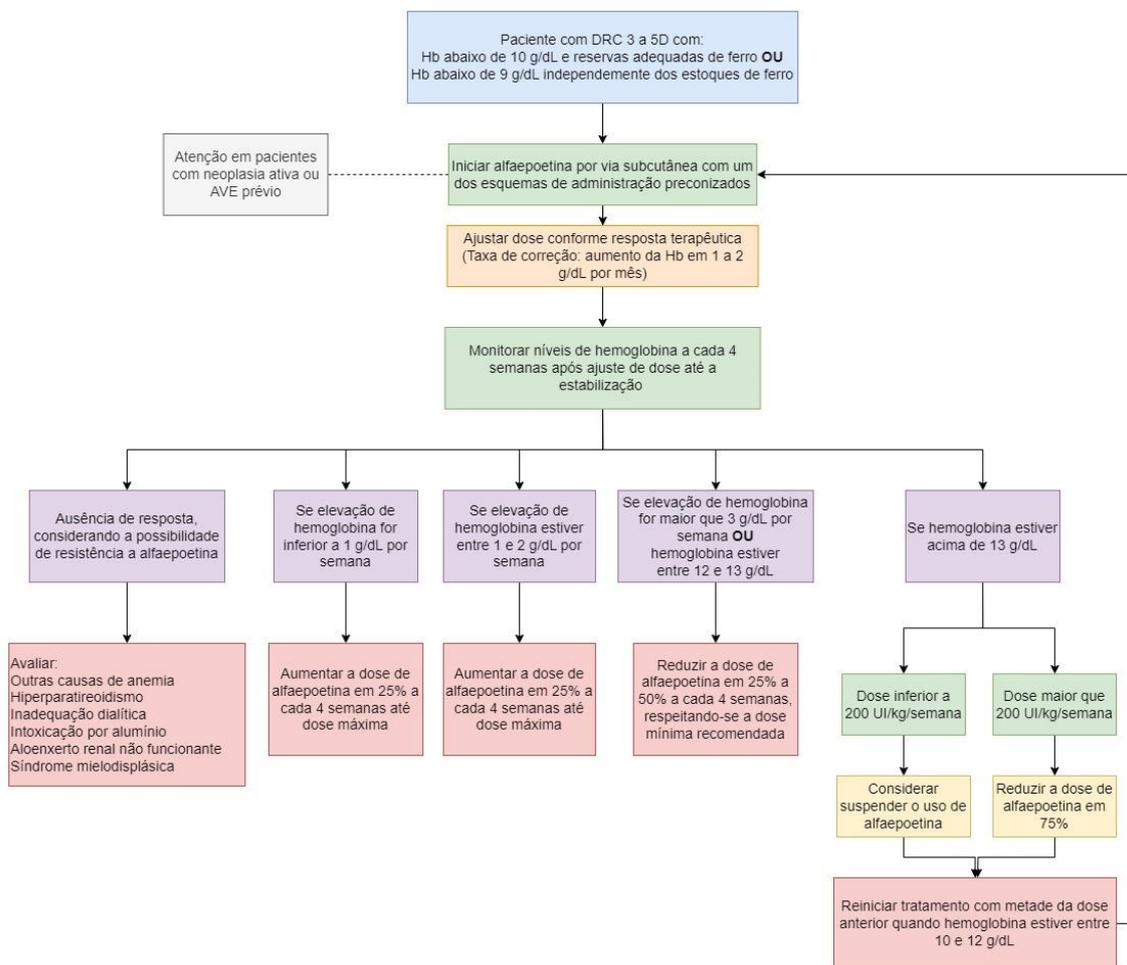


Figura 3: Indicação do uso de alfaepoetina no tratamento da anemia na DRC.

Legenda: 5D: estágio em diálise; Hb: hemoglobina; AVE: Acidente vascular encefálico.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar ao paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosemberg M. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. [Internet]. UpToDate; 2022 [acesso em 31/07/2022]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults>
2. Berns JS, Qunibi WY. Treatment of anemia in dialysis patients. [Internet]. UpToDate; 2022 [acesso em 31/08/2022]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anemia-in-dialysis-patients>
3. Hanna RM et al. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther.* 2021; 38(1): 52–75.
4. Ye Y et al. Hemoglobin targets for the anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ren Fail.* 2018; 40(1): 672–680
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, *Kid Int.* 2012.
6. Nutrition Landscape Information System (NLIS). Disponível em: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/anaemia>
7. Roger SD et al. Intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agents in haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology* 2017; 22(12): 969
8. Hahn D et al. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.
9. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019; 380:447.
10. Susantitaphong P, Siribumrungwong M, Takkavatakarn K, et al. Effect of Maintenance Intravenous Iron Treatment on Erythropoietin Dose in Chronic Hemodialysis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health Dis* 2020; 7:2054358120933397.
11. J. Malyszko and M. Mysliwiec, "Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease," *Kidney and Blood Pressure Research*, vol. 30, no. 1, pp. 15–30, 2007.
12. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censos anteriores [acesso em 05 jan 2022]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
13. Mikhail A et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017
14. Diretrizes Metodológicas Elaboração De Diretrizes Clínicas. Ministério da Saúde. 2ª Ed. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf
15. WHO, *Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, WHO, Geneva, Switzerland, 2011, <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
16. Renal Association Clinical Practice Guideline – Anaemia of Chronic Kidney Disease – June 2017
17. Babitt JL et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney*

- International (2021) 99, 1280–1295;
18. National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Royal College of Physicians. Guideline on anaemia management in chronic kidney disease. 2015. National Institute for Clinical Excellence. Available on <http://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence>, (accessed 11/01/2017)
 19. Chen YC, Hung SC, Tarng DC. Association between transferrin receptor-ferritin index and conventional measures of iron responsiveness in haemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006; 47(6):1036-1044.
 20. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anaemia in Chronic Kidney Disease. Section III. Clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S86–108.
 21. Berns JS. Diagnosis of iron deficiency in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2022 [acesso em 02/10/2022]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-iron-deficiency-in-chronic-kidney-disease>
 22. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica. Ministério da Saúde. 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_anemia_doencarenalcronica.pdf
 23. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):897-906.
 24. Gillespie RS, Wolf FM. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):662-6.
 25. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2075-84.
 26. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(4):905-14.
 27. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007857.
 28. Berns J. Use of iron preparations in hemodialysis patients [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 17 set 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/use-of-iron-preparations-in-hemodialysis-patients>.
 29. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(2):300-7.
 30. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2:CD007857.
 31. Guedes M, Muenz D, Zee J, Lopes MB, Waechter S, Stengel B et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with worse physical health-related quality of life in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients with or without anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Aug 27;36(9):1694-1703. doi: 10.1093/ndt/gfab050
 32. Guedes M, Muenz D, Zee J, Bieber B, Stengel B, Massy ZA et al. Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis CKD Patients, with or without Anemia. *J Am Soc Nephrol* 2021 Aug;32(8):2020-2030. doi:

- 10.1681/ASN.2020101531. Epub 2021 Jul 8
32. Kalra PR, Cleland JG, Petrie MC, et al., on behalf of the IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;Nov 5.[Epub ahead of print].
 33. Macdougall IC, White C, Anker S et al. intravenous iron in patients undergoing maintenance haemodialysis. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3 1;380 (5):447-458.
 34. Macdougall IC, Bhandari S, White C, et al. Intravenous Iron Dosing and Infection Risk in Patients on Hemodialysis: A Prespecified Secondary Analysis of the PIVOTAL Trial. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31:1118.
 35. Hougen I, Collister D, Bourrier M, Ferguson T, Hochheim L, Komenda P, et al. Safety of intravenous iron in dialysis a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2018) 13:457–67. doi: 10.2215/CJN.05390517
 36. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9559):381-8.
 37. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica-Alfaepoetina, 2017.
 38. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(6):2167-75.
 39. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD010590.
 40. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD003266.
 41. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2004;66(2):753-60.
 42. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2071-84.
 43. Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):784-93.
 44. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):148-56.
 45. Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. *Clin Nephrol*. 2005;64(2):113-23.
 46. Pergola PE, Gartenberg G, Fu M, Wolfson M, Rao S, Bowers P. A randomized controlled study of weekly and biweekly dosing of epoetin alfa in CKD Patients with anemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1731-40.
 47. Lee YK, Kim SG, Seo JW, Oh JE, Yoon JW, Koo JR, et al. A comparison between once-weekly and twice- or thrice-weekly subcutaneous injection of epoetin alfa: results from a randomized controlled multicentre study. *Nephrol Dial*

- Transplant. 2008;23(10):3240-6.
48. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Vale L, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003895.
 49. Messa P, Nicolini MA, Cesana B, Brezzi B, Zattera T, Magnasco A, et al. Efficacy prospective study of different frequencies of Epo administration by i.v. and s.c. routes in renal replacement therapy patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):431-6.
 50. Bandeira MFS, Garcia CD. Recomendações para o tratamento da anemia no paciente pediátrico. *J Bras Nefrol* 2014;36(1 Supl. 1):36-45.
 51. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003967.
 52. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):23-33.
 53. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1104-12.
 54. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):755-62.
 55. Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1463-70.
 56. Ye Y. et al. Hemoglobin targets for the anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *RENAL FAILURE* 2018, VOL. 40, NO. 1, 672-680.
 57. Patterson P, Allon M. Prospective evaluation of an anemia treatment algorithm in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(4):635-41.
 58. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(3):794-800.
 59. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 971-7.
 60. Rianthavorn P, Boonyapapong P Ergocalciferol decreases erythropoietin resistance in children with chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1261-6.
 61. Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease Final Version: June 2017 Updated: February 2020 Review Date: June 2022.
 62. Basel Abdelazeem, Kirellos Said Abbas, Joseph Shehata, Nahla Ahmed El-Shahat, Nischit Baral, Pramod Savarapu, Arvind Kunadi. The efficacy of Roxadustat for the treatment of anemia in dialysis dependent chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Transl Med* 2021;9(23):1714 | <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-4357>
 63. Abdelazeem B, Shehata J, Abbas KS, El-Shahat NA, Malik B, Savarapu P, et al. (2022) The efficacy and safety of roxadustat for the treatment of anemia in non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: An updated systematic

review and meta- analysis of randomized clinical trials. PLoS ONE 17(4):
e0266243.

Relatório preliminar

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALFAEPOETINA, SACARATO DE ÓXIDO FÉRRICO, SULFATO FERROSO

Eu, _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) **alfaepoetina, sacarato de óxido férrico e sulfato ferroso**, indicado para o tratamento da anemia na insuficiência renal crônica. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

Sacarato óxido férrico e sulfato ferroso: correção da anemia e, conseqüentemente, melhora da capacidade funcional, qualidade de vida e redução da morbimortalidade pela insuficiência renal crônica; otimização das doses de alfaepoetina.

Alfaepoetina:

- Correção da anemia e conseqüente redução da necessidade de transfusões; melhora sintomática e da qualidade de vida; redução no número de hospitalizações; e melhora da capacidade cognitiva e do desempenho físico.
- Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:
 - Não se sabe ao certo os riscos do uso da alfaepoetina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
 - Os eventos adversos mais comumente relatados são os seguintes: tonturas, sonolência, febre, dores de cabeça, dores nas articulações e nos músculos, fraqueza e aumento da pressão arterial.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

Sulfato ferroso: pirose, epigastralgia, náusea, vômito, gosto metálico, escurecimento do esmalte dentário, dispepsia, plenitude ou desconforto abdominal, diarreia e obstipação.

Sacarato de óxido férrico

- Não há relato de eventos adversos fetais com o uso de sacarato de óxido férrico em doses usuais durante a gravidez. Entretanto, caso engravide, o médico deverá ser avisado;
- Os eventos adversos já relatados são os seguintes: dor no local de administração, alteração da coloração da pele, dor no quadrante inferior abdominal, dor de cabeça, dores no corpo, taquicardia, calorões, náuseas, vômitos, falta de ar, tonturas; possibilidade de reações tardias (em relação a administração) tais como tontura, desmaio, febre, calafrios, vermelhidão, coceiras, dores pelo corpo, confusão

mental; possibilidade de reação anafilactoide grave com morte (1 para cada 4 milhões de doses administradas).

- O medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia), em hemocromatose, talassemia, anemia falciforme, anemia hemolítica e anemia associada a leucemias. O risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem. Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido.

- **Alfaepoetina**

Podem ocorrer problemas graves no coração, como infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais (derrame), além da formação de trombos. Ausência da produção de células vermelhas do sangue foi relatada raramente após meses a anos de tratamento com alfaepoetina; reações no local da injeção, como queimação e dor, podem ocorrer, mas mais frequentemente em pacientes que receberam o medicamento por via subcutânea que por via intravenosa; o medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) a ele ou aos componentes da fórmula e em casos de pressão alta não controlada; e o risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem. Estou ciente de que esse medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido.

Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato:

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () Alfaepoetina
- () Sacarato de óxido férrico
- () Sulfato ferroso

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
----- Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
----- Assinatura e carimbo do médico Data:-----		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo

APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Anemia na Doença Renal Crônica contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor deste Protocolo foi composto por um painel de especialistas, que incluiu médicos nefrologistas, sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Participaram da reunião representantes do DGITS e membros do Grupo Elaborador, além de representantes de áreas técnicas do Ministério da Saúde, representante de paciente e três especialistas.

1. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

14. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Anemia na Doença Renal Crônica foi apresentada na 107ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos

Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em julho de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 122ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

2. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO. Dessa forma, foi elaborada e aplicada uma estratégia de busca em diferentes bases de dados (**Quadro A**) em 13 de setembro de 2022. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizado e não padronizado para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados. A seleção das evidências foi realizada respeitando o conceito da hierarquia das evidências.

Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa) foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Foram identificadas 7.547 referências, destas 3.687 eram duplicadas e 3.860 foram elegíveis para a etapa de seleção de leitura de título e resumo. Não foram localizadas novas evidências na temática de interesse. Desta forma, para responder cada questão foi utilizada uma das seguintes metodologias: 1) adoção e/ou adaptação de diretrizes existentes, uma vez que os metodologistas do Grupo Elaborador não localizaram novos estudos sobre esse tema desde a publicação do último documento (2017).

Quadro A: Estratégia de busca com os vocabulários padronizado e não padronizado para cada base de dados.

Base	Estratégia	n
Pubmed	<p>"renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "chronic renal insufficiency"[Title/Abstract] OR "chronic renal insufficiencies"[Title/Abstract] OR "chronic kidney insufficiency"[Title/Abstract] OR "chronic kidney diseases"[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "chronic renal diseases"[Title/Abstract] OR "chronic renal disease"[Title/Abstract] OR "kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR "end stage kidney disease"[Title/Abstract] OR "chronic kidney failure"[Title/Abstract] OR "end stage renal disease"[Title/Abstract] OR "end stage renal failure"[Title/Abstract] OR "chronic renal failure"[Title/Abstract] OR "esrd"[Title/Abstract] OR "CKD"[Title/Abstract]</p> <p>"anemia"[MeSH Terms] OR "anemias"[Title/Abstract]</p> <p>"treatment"[Title/Abstract] OR "therapy"[Title/Abstract] OR "intervention"[Title/Abstract]</p> <p>#1 and #2 and #3</p> <p>filtro clinical trial, randomized controlled trial, systematic review, metanalise, revisão</p>	1,850
Embase	<p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p> <p>#4 'systematic review'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'meta analysis'/exp</p> <p>#3 'therapy'/exp OR 'intervention'/exp OR 'intervention study'/exp OR 'treatment'/exp</p> <p>#2 'anemia'/exp</p> <p>#1 'chronic kidney failure'/exp OR 'kidney injury'/exp OR 'acute kidney failure'/exp</p>	1,304
Web of science	<p>renal insufficiency, chronic OR chronic renal insufficiency OR chronic renal insufficiencies OR chronic kidney insufficiency OR chronic kidney diseases OR chronic kidney disease OR chronic renal diseases OR chronic renal disease OR chronic kidney failure OR end stage kidney disease OR chronic kidney failure OR end stage renal disease OR end stage renal failure OR chronic renal failure OR esrd (Todos os campos) AND anemia OR anemias (Todos os campos) AND treatment OR therapy OR intervention (Todos os campos) AND systematic review OR randomized controlled trial OR meta analysis (Todos os campos)</p>	612

Base	Estratégia	n
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ([renal insufficiency, chronic] OR [chronic renal insufficiency] OR [chronic renal insufficiencies] OR [chronic kidney insufficiency] OR [chronic kidney diseases] OR [chronic kidney disease] OR [chronic renal diseases] OR [chronic renal disease] OR [chronic kidney failure] OR [end stage kidney disease] OR [chronic kidney failure] OR [end stage renal disease] OR [end stage renal failure] OR [chronic renal failure] OR esrd) AND TITLE-ABS-KEY (anemia OR anemias) AND TITLE-ABS-KEY (treatment OR therapy OR intervention) AND TITLE-ABS-KEY ([systematic review] OR [randomized controlled trial] OR [meta analysis]))	1.322
Cochrane	<p>#1 renal insufficiency chronic OR chronic renal insufficiency OR chronic renal insufficiencies OR chronic kidney insufficiency OR chronic kidney diseases OR chronic kidney disease OR chronic renal diseases OR chronic renal disease OR chronic kidney failure OR end stage kidney disease OR chronic kidney failure OR end stage renal disease OR end stage renal failure OR chronic renal failure OR esrd</p> <p>#2 anemia OR anemias</p> <p>#3 treatment OR therapy OR intervention</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>	368 RS 2091 trial

Para as questões respondidas por meio da adoção de recomendações de diretrizes já existentes, a qualidade das diretrizes incluídas foi avaliada com a ferramenta AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II*). O processo de avaliação foi realizado por dois avaliadores independentes e previamente treinados. O *Chronic kidney disease: assessment and management National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline* publicado em 2017 e revisado em 2022 apresentou pontuação máxima em todos os domínios. Detalhes da avaliação metodológica das diretrizes constam no **Apêndice 2**.

Na sequência, apresenta-se um resumo das evidências para cada uma das questões clínicas, conforme as recomendações das diretrizes adotadas.

QUESTÃO DE PESQUISA 1: Deve-se utilizar ferro para o tratamento da deficiência relativa ou absoluta de ferro nos portadores de anemia da DRC?

Recomendação: Sugere-se que seja utilizado o ferro para o tratamento da deficiência relativa ou absoluta de ferro nos portadores de anemia da DRC (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Portadores de DRC estágios 3 a 5d

Intervenção: Ferro

Comparador: Seguimento clínico sem intervenção

Desfechos:

- Níveis de hemoglobina, ferritina, ferro sérico, saturação de transferrina para diagnóstico da anemia-DRC
- Níveis de hemoglobina, ferritina, ferro sérico, saturação de transferrina para monitorização da anemia-DRC
- Qualidade de vida (cansaço, fraqueza, dispneia)
- Eventos cardíacos (IAM)
- Mortalidade por todas as causas e cardiovascular

Métodos e resultados da busca:

Não foram localizadas novas evidências na temática de interesse. Desta forma, para essa questão, foram consultadas e utilizadas as recomendações do *Chronic kidney disease: assessment and management National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline* publicado em 2017 e revisado em 2022.

Resumo das evidências:

A suplementação de ferro está indicada para:

Pacientes crianças e adultos, de ambos os sexos, com DRC em estágios 3 a 5 ND ou 5D em diálise peritoneal:

- Anemia com hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL e;
- Deficiência absoluta ou relativa de ferro com ferritina abaixo de 100 ng/mL e;

- Saturação de transferrina inferior a 20%.

Para pacientes em hemodiálise:

- Anemia com hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL e;
- Deficiência absoluta ou relativa de ferro com ferritina abaixo de 200 ng/mL e;
- Saturação de transferrina inferior a 20%.

QUESTÃO DE PESQUISA 2: Qual o melhor esquema de administração de ferro para o tratamento da anemia e da deficiência relativa ou absoluta de ferro nos portadores de DRC?

Recomendação: Sugere-se que o melhor esquema de administração de ferro para o tratamento da anemia e da deficiência relativa de ferro nos portadores de DRC em tratamento conservador ou em diálise peritoneal é o uso do sulfato ferroso de 40 mg, via oral, três vezes ao dia, nos intervalos das refeições. Para os pacientes em hemodiálise ou com deficiência absoluta de ferro, sugerimos o sacarato de óxido férrico (uso intravenoso), conforme esquema abaixo (recomendação não graduada).

- Sulfato ferroso: dose de 40 mg, via oral, três vezes ao dia, nos intervalos das refeições.
- Sacarato de óxido férrico: uso intravenoso, conforme esquema abaixo:

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Portadores de deficiência de ferro associada à DRC estágios 3 a 5d

Intervenção: Ferro

Comparador: Seguimento clínico sem intervenção ou placebo

Desfechos:

- Níveis de hemoglobina, ferritina, ferro sérico, saturação de transferrina para iniciar o tratamento com reposição de ferro.

- Níveis de hemoglobina, ferritina, ferro sérico, saturação de transferrina para interromper o tratamento com reposição de ferro (avaliação da resposta ao tratamento)
- Esquema de administração
- Subgrupos de pacientes
- Qualidade de vida (cansaço, fraqueza, dispneia)
- Eventos cardíacos (IAM)
- Mortalidade por todas as causas e cardiovascular

Métodos e resultados da busca:

Não foram localizadas novas evidências na temática de interesse. Desta forma, para essa questão, foram consultadas e utilizadas as recomendações do *Chronic kidney disease: assessment and management National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline* publicado em 2017 e revisado em 2022.

Resumo das evidências:

- Sulfato ferroso: dose de 40 mg, via oral, três vezes ao dia, nos intervalos das refeições.
- Sacarato de óxido férrico: uso intravenoso, conforme esquema abaixo:

Adultos:

Dose de ataque: indicada quando o nível de ferritina sérica for inferior a 200 ng/mL ou a saturação de transferrina for inferior a 20%. Pode-se administrar 1.000 mg de ferro, divididos em 10 sessões de hemodiálise ou em 10 dias diferentes (duas ou três vezes por semana) nos pacientes em DP ou em tratamento conservador.

Dose de manutenção: indicada para manter os estoques adequados de ferro em pacientes com níveis de ferritina superiores a 200 ng/mL e saturação da transferrina superior a 20%. Administrar 100 mg de ferro por via intravenosa em dose única a cada 15 dias³⁷. A dose deve ser diluída em no mínimo 100 mL de soro fisiológico e infundida em 5 a 15 minutos. Estudo demonstra segurança do seu uso em tempos de administração menores, de até 5 minutos, sem aumento de reações adversas.

Crianças:

Nos estágios iniciais da DRC, ferro por via oral pode ser utilizado. A dose recomendada para uso de ferro oral é de 6 mg/kg/dia, não ultrapassando 150 a 300 mg de ferro elementar, dividido em duas a três tomadas, duas horas antes ou uma hora após alimentação para maximizar a absorção gastrointestinal.

Reposição de ferro para crianças em DP: administrar dose mensal de 5 mg/kg (sem exceder 200 mg de ferro por infusão) diluído em 200 mL de soro fisiológico e aumentando o tempo da infusão para 60 minutos. O aumento da dose, nestes casos, tem como objetivo evitar as punções venosas repetidas.

A reposição de ferro por via intravenosa é recomendada para todas as crianças em programas de hemodiálise e a administração é feita durante ou após a sessão, na frequência de uma a duas vezes por semana. Doses entre 1,5 e 5 mg/kg apresentaram resultados favoráveis, sem a observação de eventos adversos indesejáveis. Deve ser diluída em soro fisiológico e infundida durante 30 a 60 minutos.

QUESTÃO DE PESQUISA 3: Qual o melhor esquema de administração dos agentes estimuladores de eritropoiese (AEE) para o tratamento da anemia-DRC?

Recomendação: Sugere-se que a alfaepoetina deve ser administrada conforme esquema descrito abaixo para o tratamento da anemia da DRC (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Portadores de anemia associada à DRC estágios 3 a 5d

Intervenção: Agentes estimuladores de eritropoiese (alfaepoetina)

Comparador: Seguimento clínico sem intervenção ou placebo

Desfechos:

- Níveis de hemoglobina, ferritina, ferro sérico, saturação de transferrina
- Posologia e esquema de administração dos AEE
- Qualidade de vida (cansaço, fraqueza, dispneia)
- Eventos cardíacos (IAM)
- Mortalidade por todas as causas e cardiovascular

Métodos e resultados da busca

Não foram localizadas novas evidências na temática de interesse. Desta forma, para essa questão, foram consultadas e utilizadas as recomendações do *Chronic kidney disease: assessment and management National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline* publicado em 2017 e revisado em 2022.

Resumo das evidências:

Adultos:

Em tratamento conservador ou em DP pacientes adultos podem ser tratados inicialmente com uma das seguintes opções, ajustadas posteriormente de acordo com a resposta terapêutica:

- 50-100 UI/kg/dose, via SC, de uma a três aplicações por semana;
- 10.000 UI, via SC, uma vez por semana;
- 20.000 UI, via SC, uma vez a cada 2 semanas;

Crianças:

Podem receber 100-200 IU/kg/dose de uma a três aplicações por semana.

Pacientes em HD:

Pacientes em HD podem ser tratados inicialmente com uma das seguintes opções, ajustadas posteriormente de acordo com a resposta terapêutica:

- 50-100 UI/kg/dose, via SC, de uma a três aplicações por semana;

Diversos nomogramas para ajuste de dose de alfaepoetina foram descritos em pacientes com DRC. A maioria, contudo, não foi validada de forma prospectiva. Inexistem comparações diretas entre diferentes estratégias de ajuste de dose. Sugere-se que os pacientes tenham seu nível de hemoglobina monitorado a cada 4 semanas após cada ajuste de dose até a estabilização. As doses devem ser corrigidas conforme o nível de hemoglobina, desde que as reservas de ferro estejam adequadas:

- Se, após 4 semanas de tratamento, a elevação de hemoglobina for inferior a 1 g/dL por semana: aumentar a dose em 25%, respeitando-se o limite da dose máxima, que é de 300 UI/kg/semana por via subcutânea e 450 UI/kg/semana por via intravenosa.
- Se, após 4 semanas de tratamento, a elevação de hemoglobina estiver no intervalo entre 1 e 2 g/dL: manter a dose em uso.
- Se após 4 semanas, a elevação de hemoglobina for maior que 3 g/dL ou o nível de hemoglobina estiver entre 12 e 13 g/dL: reduzir a dose em 25 a 50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada que é de 50 UI/kg/semana via SC.
- Se o nível de hemoglobina estiver superior a 13 g/dL, considerar suspender a alfaepoetina se a dose for < 200 UI/kg/semana ou reduzir em 75% se a dose for > 200 UI/kg/semana. Quanto ao reinício, não há recomendação específica; entretanto, deve-se aguardar a queda da hemoglobina para níveis entre 10 e 12 g/dL para reiniciar com dose 50% menor.

Crianças:

A dosagem é de 100 a 200 UI/kg/dose. Pacientes em hemodiálise, devem utilizar por via intravenosa, 2 a 3 vezes por semana. Já os em DP, devem utilizar por via subcutânea 1 a 2 vezes na semana. A escolha da dose inicial deve levar em consideração o quadro clínico, o grau de anemia e a idade da criança. Doses de 200 UI/kg/semana podem elevar a hemoglobina em 0,75-1 g/dL no primeiro mês, na presença de reservas de ferro adequadas, determinando um aumento gradativo até atingir a Hb alvo (entre 11 e 12 g/dL). Caso não haja resposta da hemoglobina, a dose de AEE pode ser aumentada em 25%. A maioria dos pacientes responde a doses entre 100 e 200 UI/kg/semana embora crianças menores de 5 anos utilizem doses superiores a 300 UI/kg/semana.

15. Referências

1. Renal Association Clinical Practice Guideline – Anaemia of Chronic Kidney Disease – June 2017
2. Berns J. Use of iron preparations in hemodialysis patients [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 17 set 2014]. Disponível em:

<http://www.uptodate.com/contents/use-of-iron-preparations-in-hemodialysis-patients>.

3. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(2):300-307. doi:10.1053/ajkd.2001.21293
4. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1104-12. doi: 10.1001/archinternmed.2009.112.
5. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003967.
6. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):23-33.
7. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):755-62. doi: 10.2215/CJN.02730608
8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Royal College of Physicians. Guideline on anaemia management in chronic kidney disease. 2015. National Institute for Clinical Excellence. Available on <http://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence> (accessed 15/06/2017).

APÊNDICE 2 - Avaliação da qualidade da diretriz clínica *Chronic kidney disease: assessment and management* NICE guideline utilizando o instrumento AGREE II.

Domínio 1. Escopo e Finalidade	Avaliação
1. Os objetivos gerais da diretriz encontram-se especificamente descrito(s).	Sim
2. As questões de saúde cobertas pela diretriz encontram-se especificamente descritas.	Sim
3. A população (pacientes, público etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita.	Sim. Tradução: "Para quem é isso?" <ul style="list-style-type: none"> - Profissionais de saúde - Comissários e provedores - Pessoas com doença renal crônica, seus familiares e cuidadores
Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas	Avaliação
4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.	Sim. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/history
5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público etc.).	Sim. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/informationforpublic
6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.	Sim. <ul style="list-style-type: none"> - Profissionais de saúde - Comissários e provedores - Pessoas com doença renal crônica, seus familiares e cuidadores
Domínio 3. Rigor do desenvolvimento	Avaliação
7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências	Sim
8. Os critérios de seleção de evidência estão claramente descritos.	Sim
9. Os pontos fortes e limitações do conjunto de evidências estão claramente descritos.	Sim
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos	Sim
11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações	Sim
12. Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte	Sim. Cada recomendação está ligada a uma lista de referências bibliográficas nas quais se baseia
13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação	Sim
14. O procedimento para atualização da diretriz está disponível	Sim
Domínio 4. Clareza da apresentação	Avaliação
15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade.	Sim. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/chapter/Update-information
16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas	Sim

17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.	Sim. Presença de caixa em destaque, informações em negrito, além de fluxogramas e algoritmos.
Domínio 5. Aplicabilidade	Avaliação
18. A diretriz descreve as facilidades e barreiras para sua aplicação.	Sim. O NICE apresenta materiais adicionais, os quais podem incluir, por exemplo, um sumário ou um guia de referência rápida, ferramentas educacionais, folhetos para os pacientes, ou um suporte informático.
19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática	Sim. Disponível em: https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/resources-help-put-guidance-into-practice
20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da utilização das recomendações.	Sim
21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.	Sim. https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/how-to-use-quality-standards
Domínio 6. Independência Editorial	Avaliação
22. O parecer do órgão financiador não exerce influência sobre o conteúdo da diretriz.	Não. https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/history
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveu a diretriz.	Não. https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/history

Relatório preliminar

AVALIAÇÃO AGREE II do NICE 2021

Domínio 1. Escopo e finalidade

	item 1	item 2	item 3	TOTAL		
Avaliador 1	7	7	7	21	Pont Max:	63
Avaliador 2	7	7	7	21	Pont Min:	9
TOTAL	14	14	14	42		

Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas

	item 4	item 5	item 6	TOTAL		
Avaliador 1	7	7	7	21	Pont Max:	63
Avaliador 2	7	7	7	21	Pont Min:	9
TOTAL	14	14	14	42		

Domínio 3. Rigor do desenvolvimento

	item 7	item 8	item 9	item 10	item 11	item 12	item 13	item 14	TOTAL		
Avaliador 1	7	7	7	7	7	7	7	7	56	Pont Max:	168
Avaliador 2	7	7	7	7	7	7	7	7	56	Pont Min:	24
TOTAL	14	14	14	14	14	14	14	14	112		

Domínio 4. Clareza da apresentação

	item 15	item 16	item 17	TOTAL		
Avaliador 1	7	7	7	21	Pont Max:	84
Avaliador 2	7	7	7	21	Pont Min:	12
TOTAL	14	14	14	42		

Domínio 5. Aplicabilidade

	item 18	item 19	item 20	item 21	TOTAL		
Avaliador 1	7	7	7	7	28	Pont Max:	112
Avaliador 2	7	7	7	7	28	Pont Min:	16
TOTAL	14	14	14	14	56		

Domínio 6. Independência editorial

	item 22	item 23	TOTAL		
Avaliador 1	7	7	14	Pont Max:	56
Avaliador 2	7	7	14	Pont Min:	8
TOTAL	14	14	28		

AVALIAÇÃO GLOBAL DA DIRETRIZ CLÍNICA	
1- Classifique a qualidade global dessa diretriz	7

2-EU RECOMENDARIA O USO DESTA DIRETRIZ	
a. Sim	X
b. Sim, com modificações	
c. Não	

APÊNDICE 3 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação XXX/2023	Unificação dos PCDT Alteração da DCB para sacarato de óxido férrico Atualização de conteúdo	-	
Relatórios de Recomendação nº 230/2017 e 231/2017 [Portaria SAS/MS nº 365/2017	Atualização de conteúdo	-	-
Portaria SAS/MS nº 226/2010	Atualização de conteúdo	-	-
Portaria SAS/MS nº 437/2001	Primeira versão do documento		

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE **136**
SAÚDE