

**SANDRA AZEVEDO ANTUNES**

**EFEITOS DA PENTOXIFILINA NA ANEMIA RESISTENTE  
À ERITROPOETINA EM PACIENTES SOB HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do Título de Mestre em Ciências.

São Paulo  
2008

**SANDRA AZEVEDO ANTUNES**

**EFEITOS DA PENTOXIFILINA NA ANEMIA RESISTENTE  
À ERITROPOETINA EM PACIENTES SOB HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Gabriel Júnior  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Maria do Carmo Borges  
Teixeira

São Paulo  
2008

Antunes, Sandra Azevedo

**Efeitos da pentoxifilina na anemia resistente à eritropoetina em pacientes sob hemodiálise.**/ Sandra Azevedo Antunes. São Paulo, 2008.

viii, 51f

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação e Pesquisa.

Título em inglês: Effects of pentoxifylline on the anemia resistant to erythropoietin in hemodialysis patients.

1. Anemia 2. Insuficiência renal crônica 3. Hemodiálise 4. Eritropoetina

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**DISCIPLINA DE CLÍNICA MÉDICA**

Pró-reitora de Pós-graduação:

Profa. Dra. Helena Bonciani Nader

Chefe de Departamento:

Prof. Dr. Paulo Olzon Monteiro da Silva

Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Clínica Médica:

Profa. Dra. Leny Toma

## **ORAÇÃO DE AGRADECIMENTO**

Obrigado Senhor Deus por reger minha vida com tamanha maestria. Neste momento de mais uma conquista profissional não tenho como evitar de te louvar, não só por este momento, mas por todas as outras bênçãos que derramadas sobre mim, pela Sua misericórdia, permitiram-me chegar até aqui. Louvo-te portanto pela minha família, pela minha profissão, pelas oportunidades profissionais e por todos os amigos e colegas de trabalho que estando ao meu lado me fazem aprender a cada dia. Obrigado Senhor pela tua presença constante em meu coração nos momentos de dor e alegria e te ofereço todo este trabalho em tuas mãos . Amém.

## **AGRADECIMENTOS**

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho em especial aos amigos Dagmar, Arnon, Georgina e Paulo do INRV, bem como Alice e Cíntia do Laboratório da SCMM.

## SUMÁRIO

Oração de Agradecimento.....	iv
Agradecimentos.....	v
Lista de Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	viii
1.Referencial Teórico.....	01
Anemia na Insuficiência Renal Crônica.....	01
Aplicações Clínicas da Pentoxifilina.....	16
2 Metodologia.....	20
3.Resultados.....	24
4.Discussão .....	30
5.Conclusões.....	35
6.Abstracts.....	36
7.Referências Bibliográficas.....	37
8.Anexo I.....	45
9.Anexo II.....	47
10.Anexo III.....	50

## **LISTA DE BREVIATURAS E SIGLAS**

AINE- Antiinflamatório não esteróide  
DOQI - National Kidney Foundation-Clinical Pratic guidelines  
EBPG - European Best Guidelines  
EPO- Eritropoetina  
EV - Endovenoso  
Hb - Hemoglobina  
HD - Hemodiálise  
Htc - Hematócrito  
ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva  
IECA – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina  
IL2 – Interleucina 2  
INRV- Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz  
IRC- Insuficiência Renal Crônica  
Kg - Kilograma  
PCR - Proteína C Reativa  
PTFE - Politetrafluoetileno  
PTH - Paratormônio  
RIA - Radioimunoensaio  
SC - Subcutâneo  
SCMM - Santa Casa de Misericórdia de Maceió  
TNF $\alpha$  – Fator  $\alpha$  de Necrose Tumoral  
U - Unidade

## RESUMO

A anemia na Insuficiência Renal Crônica deve-se à redução da produção de eritropoetina, devido à diminuição da massa renal funcionante. A eritropoetina tem sido preconizada para o tratamento da anemia, no entanto, cerca de 5% dos pacientes são resistentes à mesma. A resistência à eritropoetina é definida como a necessidade do uso de uma dose maior que 12.000U/Kg por semana, sem atingir o hematócrito alvo de 33 a 36%. As citocinas pró-inflamatórias têm uma associação importante com a anemia resistente ao tratamento com eritropoetina(EPO). A pentoxifilina tem sido usada para inibir a produção dessas citocinas pró-inflamatórias. Este estudo foi realizado com os pacientes sob hemodiálise no Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz, do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Maceió-AL. Os pacientes com diagnóstico de resistência à eritropoetina receberam pentoxifilina na dose de 400mg VO, após hemodiálise por seis meses. Avaliamos o hematócrito e a proteína C reativa (PCR) em 2 momentos: ao final de três meses com 12 pacientes e, ao final de seis meses, com 7 pacientes. A média de PCR dos 12 pacientes, no primeiro mês, foi de 5,65mg/l. No terceiro mês, de 2,58mg/l. Porém, no sexto mês, considerando apenas os 7 que terminaram o projeto, foi de 4,55mg/l. Não foi observada diferença significativa. A média final dos hematócritos(Htc) observada nos pacientes foi de 28,74 %. A média dos Htc na avaliação de seis meses que precederam o início do projeto, foi de 26,22%. Não foi observada diferença estatisticamente significativa, quer nos 12 pacientes acompanhados

por três meses ou nos 7 que conseguiram concluir o estudo. Não observamos correlação entre os níveis de PCR e os de hematócrito. No entanto, em nossa amostragem, a média de PCR basal não estava elevada e este pode ter sido um fator importante nos resultados díspares em relação aos dados da literatura. Sendo assim, concluímos que, em nossa amostra, não obtivemos benefícios com o uso da pentoxifilina. Porém, certamente se fazem necessários estudos mais amplos e controlados para que se possa chegar a conclusões que norteiem a indicação clínica desta droga como coadjuvante da EPO.

Descritores: Anemia , insuficiência renal crônica, hemodiálise, eritropoetina

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

### **ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**

Richard Bright foi o primeiro a descrever a insuficiência renal crônica em 1836, desde então, a anemia vem sendo considerada uma importante manifestação clínica da doença renal progressiva. A anemia é uma complicação comum na insuficiência renal crônica (IRC) e seu impacto na morbidade e mortalidade é bem conhecido. Essa associação entre anemia e maior risco de mortalidade parece ser mediado através de doença cardiovascular, desnutrição e inflamação (Eschabach-1985; MA-1999).

Estudos vêm mostrando que a anemia na IRC está associada ao aumento do risco de doença coronariana, maior número de hospitalização por doença cardíaca, morte por insuficiência cardíaca congestiva e outras causas de mortalidade (Toto-2003; MA-1999; McClellan-2002; Collins-2001; Keith-2002 e Jurkovitz-2002). A causa da anemia na insuficiência renal crônica é multifatorial, incluindo deficiência de eritropoetina, resistência à eritropoetina, meia-vida curta das hemácias, deficiência de ferro e inflamação crônica (Toto-2003).

A anemia crônica vai determinar condições cardiovasculares adversas que, associadas à sobrecarga de pré-carga por aumento do volume sanguíneo devido hipervolemia, presença de fístula arteriovenosa e aumento de pós-

carga pela hipertensão, contribuem de forma decisiva para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, agravando-se com a reduzida oferta de oxigênio(Douglas-2001). Assim, o tratamento bem sucedido da anemia na insuficiência renal crônica pode trazer profundas melhoras das alterações hemodinâmicas e cardiovasculares dos pacientes (Cronin-2004).

A anemia inicia seu desenvolvimento quando o clearance de creatinina cai para aproximadamente 30 ml por minuto. Caracteristicamente na insuficiência renal não complicada, as hemácias são normocrômicas e normocíticas; a contagem de reticulócitos é menor que duas vezes o normal, quando corrigido para o grau de anemia, e muitas hemácias circulantes são de forma irregular (Cronin-2004).

Três mecanismos são tradicionalmente atribuídos à fisiopatologia da anemia na insuficiência renal crônica:

- 1- Deficiência de eritropoetina;
- 2-Menor sobrevida dos eritrócitos;
- 3-Inibidores de eritropoese na medula óssea.

Também existem outros fatores secundários, tais como deficiência de ferro ou outros déficits nutricionais, fibrose de medula óssea conseqüente ao hiperparatireoidismo e intoxicação alumínica (Besarab-1996).

A principal causa da anemia na insuficiência renal crônica é a deficiência relativa de eritropoetina. A elevação do nível sérico de eritropoetina em renais crônicos, mediante o estímulo da anemia, é insuficiente, provavelmente devido à destruição de células produtoras de eritropoetina no rim doente, já que 90% da eritropoetina é normalmente produzida nele. Em condições normais, a eritropoetina produzida no fígado não chega a 10% do total (Jelkmann-1992).

Embora a disponibilidade de eritropoetina recombinante humana seja recente, o conhecimento da existência de uma substância capaz de estimular a produção de hemácias pela medula óssea, data de 1906 (Besarab-1996).

Já, em 1968, descobriu-se que o mecanismo de controle da secreção de eritropoetina é dependente da oxigenação do tecido renal. Depois, em 1974, a íntima relação entre o rim e o controle da eritropoese foi demonstrado com a perfusão de rim hipóxicos de coelho *in vitro*, resultando na produção de eritropoetina (Adamson-1968; Erslev-1974).

Com o surgimento do radioimunoensaio (RIA) e a purificação de proteínas, foi possível realizar ensaios clínicos e estudos fisiológicos que proporcionaram maior entendimento sobre a forma de ação desta proteína. Atualmente sabemos que a eritropoetina regula o número de sítios precursores de eritróide e causa a maturação de eritrócitos(Besarab-1996).

Os maiores problemas do uso clínico da eritropoetina estão relacionados à dose, ao custo e à resistência a esta medicação. Como resultado do alto custo da medicação, a média de 225 U/kg/semana usada inicialmente foi

reduzida na prática clínica para menos de 120 U/kg/semana. Mais recentemente, doses mais elevadas vêm sendo necessárias devido à elevação do hematócrito alvo de 33 para 36 por cento. O uso da via subcutânea para a aplicação da medicação requer uma dose de 15 a 50% mais baixa do que quando utilizamos a rota endovenosa, pois com a via subcutânea obtêm-se níveis de eritropoetina, no período inter dialítico, que permitem uma eritropoese sustentada(Cronin-2004).

Sabe-se também que a menor sobrevivência dos eritrócitos é uma constante em pacientes urêmicos e que o tempo de vida normal de 120 dias nestes pacientes encontra-se rebaixado para valores em torno de 80 dias. Observa-se ainda que as hemácias de um paciente urêmico, quando transfundidas em um indivíduo saudável, não têm o seu tempo de vida reduzido e que há uma normalização do tempo de vida das hemácias em renais crônicos dialisados intensivamente(Besarab- 1996).

Outras alterações são encontradas na insuficiência renal crônica, como a redução da atividade da hexose monofosfatase e adenosinatrifosfatase. Estas proteínas suportam a bomba de sódio-potássio da membrana das hemácias e o decréscimo na atividade destas bombas influencia na mudança de forma e rigidez da membrana celular, favorecendo a hemólise. Também existe a perda de sangue propiciada pelo procedimento dialítico, como sangramento de acesso venoso, perda de sangue residual no dialisador e coagulação do dialisador. O uso da heparina associada a uma tendência ao

sangramento, devido à anormalidade na função plaquetária dos pacientes urêmicos, predispõe a perdas por sangramento, tais como ecimoses, púrpura, epistaxe, sangramento gastrointestinal e etc (Besarab-1996).

Existe ainda a hipótese de que Inibidores de eritropoese parecem estar presentes no plasma dos pacientes urêmicos, pois este é capaz de inibir a síntese de heme e a proliferação da “stem cell” eritróide *in vitro*. Outro fato que sustenta a hipótese da presença de substâncias inibidoras da medula óssea no soro do paciente urêmico, é que a realização de diálise intensa reduz a severidade da anemia, sem modificar o nível de eritropoetina (Besarab- 1996).

O uso de eritropoetina recombinante humana (EPO) na correção da anemia encontra-se disponível há 15 anos e vem demonstrando a capacidade de reduzir, ainda que parcialmente, a hipertrofia ventricular esquerda e outras complicações cardiovasculares de pacientes em diálise (Silveberg-2000).

Além do efeito direto sobre a anemia, o uso da eritropoetina tem outras ações benéficas através de mecanismos incertos, como: A melhora do risco de sangramento por redução da disfunção plaquetária; Melhora dos sintomas urêmicos, como a disfunção sexual no homem e metabolismo de carboidrato e cortisol; Melhora dos parâmetros de qualidade de vida, vitalidade e sono; Redução do edema nos pacientes diabéticos; Melhora da função cognitiva e fluxo sanguíneo cerebral(Cronin-2004).

A resposta à eritropoetina é dose dependente, mas varia entre pacientes. Depende da via e frequência de administração, sendo que na

administração subcutânea a frequência não é tão importante quanto na endovenosa. Contudo, uma minoria (5%) parece ser resistente ao uso da droga. Entre as causas mais comuns de resistência estão as infecções, que tornam os pacientes temporariamente resistentes, porém outras condições crônicas podem levar à resistência à eritropoetina. Essas são bem documentadas e incluem deficiência de ferro (real ou funcional), hiperparatireoidismo, mielofibrose, malignidade, deficiência vitamínica, talassemia, anemia falciforme, inflamação crônica, intoxicação alumínica e, muito raramente, anticorpos dirigidos contra eritropoetina (Greenwood-2003; Cronin-2004; Ifudu-1996).

As causas para a resistência à eritropoetina, algumas citadas acima, podem ser divididas em duas grandes classes, segundo Drüeke:

Fatores Maiores - deficiência de ferro; perda crônica de sangue; infecção e estado inflamatório não-infeccioso.

Fatores menores - hiperparatireoidismo; diálise inadequada; intoxicação por alumínio; deficiência de vitamina B 12 e Acido fólico; deficiência de vitamina C; malignidade; uso de drogas (IECA); hemólise e alterações da medula óssea (Kwack/2006; Priyadarshi/2006).

Como visto anteriormente, existem muitas causas possíveis para uma resposta inadequada à terapia com eritropoetina, no paciente sob tratamento dialítico. Algumas causas estão bem estabelecidas, porém outras ainda são controversas (Drueke/2001).

A deficiência de ferro, seja ela absoluta ou funcional, é sem dúvida a principal causa de resistência à eritropoetina (Kwack/ 2006; Drueke/2001; Priyadashi /2006). Considera-se deficiência de ferro absoluta quando os estoques de ferro corporal estão baixos, representados por uma ferritina < 200mg/l e, funcional, quando a ferritina está normal, todavia o ferro não está sendo disponibilizado pelo organismo para as necessidades da eritropoiese. Assim, a adequada reposição de ferro endovenoso nos pacientes renais crônicos aumenta a resposta à eritropoetina(Drueke/2001; EBPG/1999).

A redução dos estoques de ferro em pacientes sob hemodiálise é multifatorial. São pacientes que apresentam perdas sanguíneas constantes através dos resíduos de sangue presentes nas linhas de diálise e dialisadores, exames laboratoriais freqüentes, acidentes em acesso vascular, além do risco mais alto que a população geral de apresentar sangramento gastrointestinal(Kwack/2006; Brewster/ 2006). Além disso um estado pró inflamatório presente nestes pacientes reduz a absorção de ferro pelo intestino e dificulta a utilização do ferro em estoque (déficit funcional de ferro) (Kooistra/1998; Stenvinkel/2001).

As recomendações atuais do NKF-DOQI (National Kidney Foundation-Clinical Pratic guidelines) , quanto aos índices de ferro a serem atingidos, são saturação de transferrina >20% e ferritina > 200mg/dl(NKF-DOQI/2001).

Outras Deficiências nutricionais como a de vitaminas do complexo B e ácido fólico podem contribuir para a resistência à EPO. Há evidências da

associação entre deficiência de vitamina C e o decréscimo da disponibilidade do Ferro em estoque e também relatos do envolvimento do déficit de L-carnitina na anemia resistente à eritropoetina (Taji/2004; Kwack/2006; Labonia/1995).

Quando à diálise não é eficaz (redução de ureia <65%) também pode acarretar uma resposta inadequada ao uso de EPO, com possível correção após intensificação da terapia dialítica( Ifudu/1996)

O hiperparatireoidismo secundário pode exacerbar a anemia do paciente sob hemodiálise por efeito tóxico direto do paratormônio sobre as células progenitoras de eritróide na medula óssea e pela indução de fibrose na medula óssea dificultando a eritropoese. Com a realização da cirurgia de paratireoidectomia ocorre redução na dose de Eritropoetina necessária para atingir o hematócrito alvo(Mandolfo/1998; Drüeke/2001).

A resistência à eritropoetina pode ser definida por uma hemoglobina < 10,7 por seis meses de tratamento com eritropoetina em dose > ou = a 12.000 unidades por semana (Cooper-2004). Conforme o European Best Guidelines (EBPG), é a inadequada resposta à eritropoetina por mais que seis meses numa dose >300 U/kg/sem. Ou ainda, segundo o DOQI uma resposta continuamente inadequada à eritropoetina na dose > 300 U/Kg por semana, quando aplicada no subcutâneo ou >450 U/kg por semana via endovenosa por pelo menos seis meses (NKF-DOQI/2001; EBPG/1999).

A correção da anemia tem profundas repercussões nas condições hemodinâmicas e cardiovasculares dos pacientes, mas tais efeitos podem ser suprimidos se não houver controle da pressão arterial sistêmica. A principal complicação do uso de eritropoetina é a hipertensão arterial sistêmica, que ocorre principalmente se o hematócrito subir muito rápido. Outros efeitos colaterais são a cefaléia, que ocorre em 15% dos pacientes, e a síndrome de *influenza like*, que acomete 5%. Já o desenvolvimento de aplasia pura de células vermelhas é uma complicação que apesar de temível é rara e está relacionada à presença de anticorpos anti-eritropoetina (Cronin-2004).

Indica-se o uso de eritropoetina para pacientes em hemodiálise, quando a hemoglobina (Hb) é menor que 11 mg/dl ou Hematócrito (Hct) menor que 33%, sem evidência de outras causas que não o déficit de eritropoetina. Antes do início do tratamento, os estoques de ferro devem ser avaliados e corrigidos se necessário. O objetivo a ser atingido é um nível de hemoglobina entre 11 e 12 mg/dl e hematócrito entre 33 e 36% (Cronin-2004).

A dose preconizada de eritropoetina varia de 50 a 100 U/kg endovenoso (EV) ou subcutâneo (SC), 3 vezes por semana, após a hemodiálise. Com esta dose, espera-se uma resposta favorável em três meses de tratamento. Há variações entre pacientes e algumas vezes são necessárias doses maiores para que se alcance o nível pretendido de hemoglobina. Constata-se que cerca de 96% dos paciente atingem o hematócrito alvo com uma dose de 150 U/Kg 3

vezes por semana, 90% dos pacientes respondem bem a uma dose de 100 U/kg EV, 3 vezes por semana, comparado com 70 %, quando a dose utilizada é de 50 U/kg e 25% com a dose de 25Ukg/sem. No entanto, a via endovenosa pode necessitar de uma dose de até 50% maior que na via subcutânea (Cronin-2004; Eschabach-2002).

A perda de sangue é outra causa comum. Deve-se suspeitar sempre que houver uma necessidade de aumentar a dose de eritropoetina para manter o nível de hemoglobina, em pacientes com hemoglobina em redução ou nos que não respondem à eritropoetina após infusão venosa de ferro(EBPG-1999).

A produção de eritropoetina na anemia da doença crônica é reduzida por fatores inflamatórios como: Interleucina-1, fator de necrose tumoral  $\alpha$ , interferons  $\alpha$  e  $\beta$  e fator transformador de crescimento  $\beta$ . Estes fatores não só suprimem a produção de eritropoetina, como também inibem a ação do hormônio nas células eritróides progenitoras (Means-1992).

O envolvimento da inflamação e das citocinas pró-inflamatórias na resistência à eritropoetina vêm sendo bem definidos (Stenvinkel-2001; Allen-1999). A eritropoese é inibida, conforme já citado anteriormente, por citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 e interferon- $\gamma$ . Estas citocinas estão envolvidas nos processos inflamatórios e podem ser diretamente produzidas por macrófagos (TNF-  $\alpha$  e IL-1) ou ter sua produção em outra célula induzida por citocinas dos macrófagos. Vários estudos têm evidenciado que marcadores de inflamação estão associados ao decréscimo de resposta à eritropoetina, em particular a

proteína C reativa (PCR), que tem se mostrado um preditor de resistência à eritropoetina (Barany-1997).

Na insuficiência renal crônica terminal existe o aumento da atividade de citocinas inflamatórias, que além de influenciar no metabolismo do ferro, como citado acima, também inibe a eritropoese causando um decréscimo na resposta á eritropoetina ( Druke/ 2001;Stenvinkel/2001)

A resposta de fase aguda é um fenômeno fisiopatológico que acompanha inflamações em pacientes com ou sem Insuficiência renal crônica, levando a alterações nos níveis séricos de proteínas de fase aguda , que são proteínas que têm sua concentração elevada (Ex.: proteína C reativa, ferritina) ou reduzida (ex.:transferrina, albumina) pelo menos em 25% durante os estados inflamatórios. A dosagem destas proteínas são geralmente utilizadas para definir presença e grau de inflamação(Morley/1982; Kushner/2007). Não existe consenso sobre qual é o melhor marcador de inflamação na Insuficiência renal crônica, porém alguns autores têm demonstrado a Proteína C reativa como um bom marcador nestes casos( Ducloux/2002; Yeun/2000).

Várias são as causas do desenvolvimento de um estado inflamatório nos pacientes portadores de IRC: O decréscimo do clearance de citocinas pró inflamatórias com a redução da filtração glomerular; A congestão vascular devido à hipervolemia, tão freqüente nos renais crônicos, pode acarretar alteração da permeabilidade gastrointestinal com liberação de endotoxinas estimulando a produção de citocinas pró inflamatórias; presença de

comorbidades como doenças periodontais; aumento do estresse oxidativo; redução de agentes antioxidantes(Panichi/2001).

Naqueles paciente que estão sob tratamento dialítico pode ser acrescentado outros fatores capazes de estimular a produção de citocinas infamatórias como: Exposição ao circuito de hemodiálise composto por linhas e hemodialisadores, principalmente se forem de membrana pouco biocompatíveis como por exemplo o cuprofan; exposição a endotoxinas através da água utilizada no tratamento; presença de corpos estranhos com cateteres duplo lumem ou próteses de PTFE (politetrafluoretileno) utilizadas na realização dos acesso vasculares( Richard/ 2007;Schindler/2000; Memoli/2002).

Observamos que pacientes com doença renal crônica parecem ter uma produção supra desregulada de citocinas quando submetidos a estímulos infecciosos ou inflamatórios, pois estas substâncias funcionam como uma central de um círculo vicioso de desnutrição, inflamação e aterosclerose. Recentes estudos sugerem que os níveis de citocinas pró-inflamatórias são de 8 a 10 vezes mais elevados em renais crônicos, quando comparados a controles saudáveis. As citocinas pró-inflamatórias têm uma associação importante com a anemia resistente ao tratamento com eritropoetina, pois apresentam mecanismos variáveis capazes de dificultar a conquista e a manutenção do hematócrito alvo. Estes mecanismos incluem: supressão da eritropoese na medula óssea, redução de secreção de eritropoetina,

sangramento intestinal e desregulação do metabolismo do ferro(Stenvinkel-2001; Kimmel -1998).

Provavelmente, o mais importante mecanismo das citocinas pró-inflamatórias em induzir anemia seja a supressão da eritropoese na medula óssea. TNF- $\alpha$ , IL-1 e interferon- $\gamma$ , todos, têm demonstrado seus efeitos supressivos sobre a medula óssea. A IL-1 é capaz de antagonizar a habilidade da eritropoetina em estimular a proliferação da medula em cultura (Schooley-1987).

Outro importante mecanismo para anemia causada por citocinas é a indução de lesão sangrante em parede intestinal. Existem evidências de que o TNF- $\alpha$  seja mediador destas lesões, estando envolvido na patogênese da gastrite causada por antiinflamatórios não esteróides (AINE). Observou-se que a pentoxifilina, inibidor de TNF- $\alpha$ , era capaz de reduzir a gastrite induzida por AINE. Logo, níveis elevados desta citocina pró-inflamatória podem estar relacionados com a alta prevalência de hemorragia digestiva observada entre os pacientes renais crônicos (Appleyard-1996).

Quando existe um estado inflamatório, ocorre uma desregulação do metabolismo do ferro. Desta feita, as citocinas pró-inflamatórias são capazes de influenciar na resposta à eritropoetina, através de alteração do metabolismo do ferro. A hipoferrinemia é geralmente observada na presença de processo infeccioso ou inflamatório, independente dos estoques de ferro estarem

adequados. Isto provavelmente se dá pela diminuição de liberação de ferro pelo sistema monócito-macrófago (Casadevall-1995).

Este fato é claramente percebido quando observamos a relação direta que existe entre níveis elevados de proteína “C” reativa (que é um marcador de inflamação) e ferritina sérica. As citocinas podem induzir a síntese de ferritina, bem como promover a assimilação de ferro pelos hepatócitos. Por sua vez, a inflamação pode também reduzir a absorção intestinal deste mineral (Stenvinkel-2001).

É importante conhecer as implicações do estado inflamatório sobre a resposta terapêutica à eritropoetina, pois tal conhecimento possibilita algumas considerações no sentido de minimizar o estímulo inflamatório nos pacientes renais crônicos sob tratamento hemodialítico, como o uso de dialisato ultrapuro e membranas biocompatíveis (Sitter-2000). Muitos autores orientam o uso de uma dose de eritropoetina de 30 a 70 % maior que a dose convencional em pacientes com inflamação e estoques de ferro normalizados (Sunder-1997).

A dose semanal de eritropoetina em pacientes renais crônicos, com proteína C reativa  $\geq 20$  mg/l, é em média 80% maior do que em pacientes com PCR  $\leq 20$ mg/l ( Drüeke-2001).

Agentes como anti TNF- $\alpha$ , receptores solúveis de TNF, antagonistas dos receptores de IL-1 e IL-6, já têm apresentado resultados em outras patologias

inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O conceito de imunonutrição também tem recebido atenção por demonstrar que a suplementação de vitamina E, em pacientes diabéticos tipo 2, está relacionada com níveis mais baixos de PCR e IL-6, quando comparado a controles (Devaraj-2000).

Em estudo recente, observou-se que pacientes renais crônicos, com anemia resistente à eritropoetina e níveis adequados de estoque de ferro, melhoram sua resposta à eritropoetina com uso de pentoxifilina. Esta droga tem sido utilizada em outros estudos, baseada na hipótese de que a mesma é capaz de inibir a produção dessas citocinas pró-inflamatórias (Cooper-2004; Sliwa-1998; Macdonald-1994; Calderon-1993).

## APLICAÇÕES CLÍNICAS DA PENTOXIFILINA

A pentoxifilina é um derivado da metilxantina que atua classicamente como agente redutor da viscosidade sangüínea. Vem sendo utilizada, na prática, no tratamento da claudicação intermitente cuja patologia de base seja doença arterial oclusiva crônica, podendo melhorar a sintomatologia, mas não sendo capaz de modificar a lesão estabelecida (Uptodate/2004).

O mecanismo de ação desta droga não é totalmente esclarecido, porém sabe-se que ocorre uma diminuição da viscosidade sanguínea, melhorando o fluxo de sangue através da alteração reológica das células vermelhas do sangue (Uptodate/2004). Sabe-se ainda que é capaz de inibir a produção de TNF- $\alpha$  por monócitos e linfócitos T *in vitro* (Loprinzi /2004).

A partir desta informação, várias indicações para esta substância vêm sendo estudadas, em várias áreas da medicina nas quais a presença do TNF- $\alpha$  e de outras citocinas inflamatórias estariam envolvidas na patogênese dos agravos.

Na área da oncologia, foi realizado um estudo randomizado (placebo e controle) em pacientes com câncer avançado, com o objetivo de inibir a produção de TNF- $\alpha$  e conseqüentemente obter-se a melhora do apetite e ganho de peso nestes pacientes. No entanto, nenhum efeito foi notado com o uso da pentoxifilina (Loprinzi /2004).

Na reumatologia o uso da pentoxifilina foi avaliado no tratamento da artrite reumatóide, porém com limitada eficácia clínica ( Huizinga/1996).

Na cardiologia foi observado que o uso de 400mg, a cada 8 horas, em pacientes com miocardiopatia classe II ou III apresentaram melhora significativa da classe funcional e da fração de ejeção (Colucci-2004; Skudicky - 2001). Outro ensaio realizado avaliou o uso da pentoxifilina na mesma dose do estudo citado acima, em pacientes com miocardiopatia isquêmica. Os pacientes foram avaliados por 6 meses após a terapia, através de exames de sangue, ecocardiograma e ventriculografia. Os pacientes que fizeram o uso da pentoxifilina apresentaram melhora da classe funcional, aumento da pressão sistólica e da fração de ejeção, quando comparado ao grupo placebo. Houve redução da concentração plasmática da proteína C reativa e TNF- $\alpha$  (Sliwa K-2004).

Em terapia intensiva, foi realizado um estudo com 51 pacientes com sepse grave, evidenciando melhora da disfunção de múltiplos órgãos nos pacientes tratados com pentoxifilina. No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade em 28 dias (Sibbald-2004).

Na dermatologia, o uso da pentoxifilina tem sido estudado no tratamento de psoríase (Rigoni - 2001) e de quelóides (Iskandarian-1993).

Esta droga tem sido estudada, no campo da otorrinolaringologia, em pacientes com surdez súbita de etiologia não definida, bem como em labirintopatias, com sucesso (Monteiro-2002; Ganança-2001).

Na reprodução humana, tem sido utilizada para aumentar a motilidade dos espermatozóides de pacientes com oligoastenozoospermia e

astenozoospermia na manipulação laboratorial dos espermatozoides para fertilização *in vitro* (Maneta-1998; Azevedo-1998).

Na nefrologia, dois estudos demonstraram que o uso da pentoxifilina na anemia resistente à eritropoetina teve um efeito positivo no aumento da hemoglobina e do hematócrito (Navarro-1999; Cooper-2004).

A anemia resistente à eritropoetina nos renais crônicos, após afastado deficiência absoluta ou relativa de ferro, tem relação com a produção de citocinas inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ . Os estudos basearam-se na capacidade da Pentoxifilina de inibir a produção de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e interferon- $\gamma$ . No primeiro estudo, foram tratados 7 pacientes com 400 mg VO diariamente por 6 meses. Houve, ao final dos 6 meses, um aumento significativo de Hb e Htc, bem como decréscimo da concentração de TNF- $\alpha$ . Tais achados não foram encontrados no grupo controle (Navarro-1999).

No estudo mais recente, 12 pacientes foram tratados com 400 mg / dia de pentoxifilina VO por 4 meses, evidenciando-se, ao final desse período, um aumento de Hb / Htc e decréscimo de TNF- $\alpha$  e interferon- $\gamma$ . Observou-se, portanto, que a pentoxifilina pode trazer uma significativa melhora na resposta à eritropoetina em pacientes renais crônicos previamente resistentes ao uso da eritropoetina. Isso ocorre provavelmente em decorrência da inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais podem interferir na efetividade da eritropoetina. No entanto, fazem-se necessários novos estudos com maior casuística para que se indique rotineiramente a pentoxifilina como

adjuvante da eritropoetina (Cooper-2004; Navarro-1999; Berns-2004; uptodate-2004).

Diante do exposto, pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica sob tratamento de hemodiálise, que apresentam anemia resistente à eritropoetina, poderiam responder melhor ao uso da mesma, quando associada ao uso de pentoxifilina. No presente estudo, determinamos a incidência de anemia resistente à eritropoetina, observando posteriormente o efeito do uso da pentoxifilina na concentração de hemoglobina. Também correlacionamos o nível de hematócrito com o nível sérico de PCR e com a dose utilizada de EPO.

## **METODOLOGIA**

Este estudo é do tipo intervencionista de coorte. Foi realizado com os pacientes sob hemodiálise (HD) no Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz, do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Maceió (INRV-SCMM). Foi antes de sua execução avaliado e liberado por um comitê de ética(vide parecer no anexo I).

É importante destacar que a água utilizada no tratamento dialítico do referido instituto sofre processo de tratamento com deionizadores e osmose reversa, sendo portanto considerada como água ultrapura. Todos os paciente sob hemodiálise crônica no referido Instituto usam dialisadores de polissulfona que apresentam melhor biocompatibilidade. Recebem um complexo vitamínico de uso diário com a seguinte composição: Vitamina C 100mg; ácido fólico 1 mg; vitamina B1 1,5mg; vitamina B 2 1,7mg; vitamina B6 10mg; vitamina B12 6 mcg; biotina 0,15mg; nicotinamida 20mg; pantotenato de cálcio 5mg.

Da amostra:

1. Critérios de inclusão: Foram selecionados os pacientes que estavam em uso de eritropoetina, com a dose intravenosa de 12.000 U/semana, nos 6 meses antecedentes ao início da pesquisa, e que apresentaram hematócrito  $\leq 31\%$ . O uso deste critério foi baseado na definição de resistência á eritropoetina de Cooper, na qual a resistência à eritropoetina pode ser definida por uma hemoglobina  $< 10,7$  por seis meses de tratamento com eritropoetina em dose  $>$  ou  $=$  a 12.000

unidades por semana (Cooper-2004). Diferente do European Best Guidelines (EBPG), ou DOQI onde o uso de uma dose baseada em kg de peso é utilizada com parâmetro. A secretária Estadual de Alagoas não libera doses maiores que 12000 U/ semana, independente do peso do individuo e quando o faz, de forma excepcional, a liberação se dá de forma irregular, o que nos impossibilitaria de utilizar os critério do DOQI ou EBPG.

2. Critérios de exclusão: foram excluídos os pacientes que apresentaram déficit nos estoques de ferro (saturação de transferrina <20% e/ou ferritina < 100 µl), infecção grave, PTH intacto > ou = 1.000 pg/dl, bem como hemoglobinopatias e sangramento ativo durante os 6 meses de acompanhamento. Também foram excluídos os pacientes que, após esclarecimentos, manifestaram interesse contrário à participação na pesquisa. Outros, que apresentaram sintomas sugestivos de efeito colateral de pentoxifilina com necessidade de suspensão do uso da droga, foram também excluídos ao longo da pesquisa.
  
3. Amostragem: Do total de 146 pacientes em Hemodiálise, 18 pacientes obedeceram aos critérios de inclusão e não-exclusão e foram integrados a esta pesquisa. Os mesmos foram orientados quanto à necessidade da utilização da medicação (pentoxifilina) em dose menor que a permitida para sua função renal, 400mg VO após hemodiálise por seis meses, com o objetivo de obter melhora da anemia persistente. No entanto, foi

esclarecido quanto ao caráter de pesquisa, cujos resultados não podem ser assegurados.

4. Consentimento livre e esclarecido: Apesar de um trabalho semelhante já haver sido realizado com sucesso e sem descrição de efeitos colaterais(Cooper 2004), levamos ao conhecimento dos pacientes os possíveis efeitos da droga em questão: náusea, vômito, sonolência, dor abdominal, visão turva, cefaléia, tonturas e pirose (Uptodate 2005). Informamos também que os exames necessários seriam coletados no mesmo momento da coleta de exame mensais (rotina em unidades de hemodiálise). O termo de consentimento livre e informado e o modelo de ficha de acompanhamento encontram-se nos anexos II e III.

5. Das variáveis a serem estudadas:

- Hematócrito – foi feita a média dos 6 meses que antecedem a pesquisa, a fim de definir o grupo de pacientes selecionados pelos critérios de inclusão. Efetuamos a coleta mensalmente, durante os 6 meses de observação (hemograma automatizado em aparelho Pentra 120 ABX);
- Proteína C reativa – realizamos a coleta no início do trabalho, com 3 meses e com 6 meses de seguimento. A metodologia aplicada para realização deste exame foi de imunoturbidimetria, em aparelho automatizado Cobas Mira Plus – Roche; Nesta metodologia valor normal < 6,0 mg/l.

- Leucócitos/ neutrófilos – A coleta foi trimestral;
- Albumina /ferritina/ saturação de transferrina – os exames foram realizados no início e a cada 3 meses de seguimento;
- Sinais e sintomas de anemia – astenia, taquicardia, palidez cutâneomucosa;
- Outras - Peso, idade, sexo, tipo sanguíneo, tipo de acesso vascular, dose de EPO, uso de IECA.

6. Da análise estatística:

Os dados foram expressos em média e desvio padrão. As correlações entre os dados foram feitas pela técnica de *Pearson*. Utilizando o programa BrOffice. Org calc. da OpenOffice.org.

## RESULTADOS

Foi avaliado o perfil laboratorial dos 146 pacientes em hemodiálise crônica no INRV da SCMM, no período de junho a novembro de 2005. Foram evidenciados 35 pacientes com média de hematócrito  $\leq$  31, gerando um índice de resistência à eritropoetina em torno de 24%.

Dos 35 pacientes, 17 foram excluídos antes do início do tratamento com pentoxifilina (TABELA 1). O projeto foi iniciado com 18 pacientes, sendo que 11 destes foram excluídos ao longo dos seis meses e, apenas 7, concluíram o projeto. Realizamos a análise dos dados em 2 momentos: ao final de três meses com 12 pacientes e, ao final de seis meses, com 7 pacientes.

Dos 12 pacientes que concluíram os 3 primeiros meses de acompanhamento, todos realizavam hemodiálise por fístula arteriovenosa. Os dados demográficos, laboratoriais, dose de EPO e uso de IECA estão dispostos na TABELA 2.

Tivemos 10 pacientes com efeitos colaterais da droga (náuseas e vômitos), sendo que em 5 destes o problema foi motivo de exclusão. Na TABELA 3, encontram-se expostas as causas de exclusão em cada fase do trabalho e, na TABELA 4, a distribuição de efeitos colaterais em todos os pacientes que fizeram uso da pentoxifilina.

**TABELA 1**  
**Motivo de exclusão de pacientes**  
**na seleção da amostra.**

Motivo	Déficit de ferro	Recusa	Infecção	Hemorragia	Criança	Câncer	Óbito	Transferência	Efeitos colaterais	PTHi elevado	Total
Nº de Pacientes	5	4	2	2	1	1	1	1	--	0	17

**TABELA 2**

Dados demográficos e laboratoriais dos pacientes que concluíram os três primeiros meses do tratamento adjuvante com pentoxifilina

Paciente	Sexo	Peso	Idade	Tipo sang.	Dose EPO u/ kg/sem/EV	Leucócito	Ferritina	Sat. de transf.	Albumina	PTHi	Kt/v	IEC A
J.R.	M	74,5	31	B+	162,00	5200,00	530,00	22,90	3,00	132,0	1,40	S
J.L.	M	43,9	37	A+	272,00	5400,00	480,00	21,00	3,70	54,0	1,30	N
A. P.	F	40,8	26	B+	300,00	7400,00	308,00	22,60	4,00	200,0	1,20	N
R. R.	M	46,7	52	0+	255,00	8700,00	112,00	25,80	3,70	76,0	1,40	S
J.S.	M	67,2	23	0+	179,00	7400,00	179,00	22,90	3,00	90,0	1,30	S
E.A.	F	51,1	24	A-	235,00	3400,00	590,00	30,50	4,40	4,80	1,20	N
J.E.	M	77	51	A+	156,00	6700,00	614,00	21,90	4,60	134,0	1,20	S
G.G.	M	67	65	AB+	179,00	8900,00	158,00	28,90	3,40	178,0	1,20	S
D. A.	M	61,7	23	0+	193,00	5900,00	260,00	21,60	4,00	252,0	1,30	S
A.V.	M	74,5	51	0+	162,00	5200,00	224,00	20,00	4,30	258,0	1,20	N
A.G.	M	50	31	A+	240,00	5400,00	878,00	44,90	3,90	420,0	1,50	N
R.J.	F	68	55	0+	176,00	7200,00	320,00	20,00	4,00	125,0	1,80	S
<b>Méd.</b>	-	60,2	39,08	-	209,08	6400,00	387,75	25,25	3,83	160,3	1,33	-
<b>Desv. Pad.</b>	-	13,01	14,85	-	48,97	1606,80	231,14	7,03	0,51	111,8	0,18	-

TABELA 3

Motivo de exclusão de pacientes do início até o término do estudo

Motivo/ Mês	Déficit de ferro	Recusa	Infecção	Hemorragia	Criança	Câncer	Óbito	Transferência	Efeitos colaterais	PTHi elevado	Total
1º	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2º	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	3
3º	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	3
4º	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
5º	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	3
6º	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>11</b>

TABELA 4

Distribuição de sintomas ao longo do uso de pentoxifilina

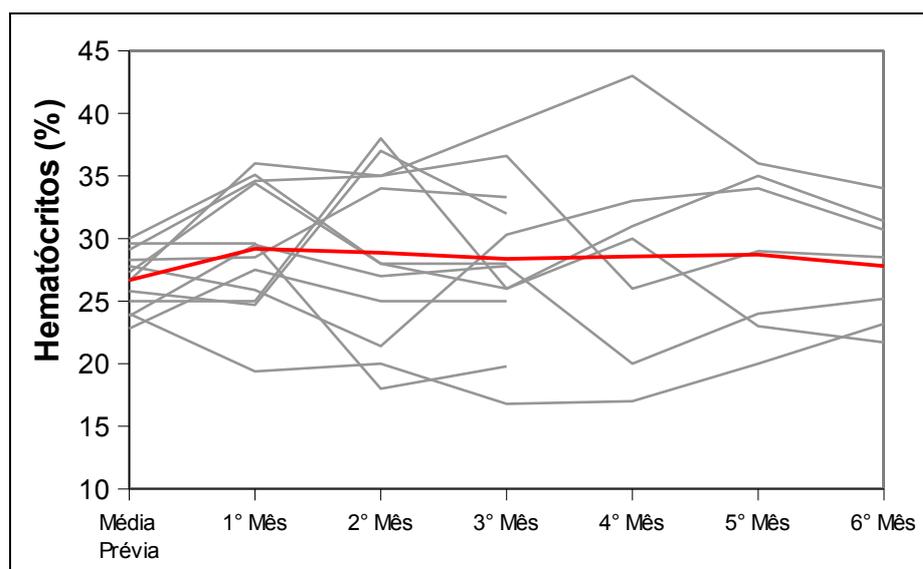
Pacientes	1º Mês	2º Mês	3º Mês	4º Mês	5º Mês	6º Mês
1	0	1	2	1	-	-
2	1	1	2	1	-	-
3	1	3	-	-	-	-
4	1	2	-	-	-	-
5	1	0	3	-	-	-
6	0	-	-	-	-	-
7	0	0	0	0	0	0
8	1	1	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	1	1	1	1	0	0
13	0	0	-	-	-	-
14	1	2	2	1	-	-
15	0	0	-	-	-	-
16	3	-	-	-	-	-
17	3	-	-	-	-	-
18	1	0	0	0	0	0

- Legenda: Sem sintoma – 0; Náuseas eventuais – 1; Náuseas frequentes – 2; Vômitos – 3.

A média geral de hematócritos observada nos pacientes foi de 28,74 %. Já, a média de Htc obtida por esses pacientes, na avaliação de seis meses que precederam o início do projeto, foi de 26,22%. Não foi observada diferença estatisticamente significativa, quer nos 12 pacientes acompanhados por três meses ou nos 7 que conseguiram concluir o estudo (vide GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1

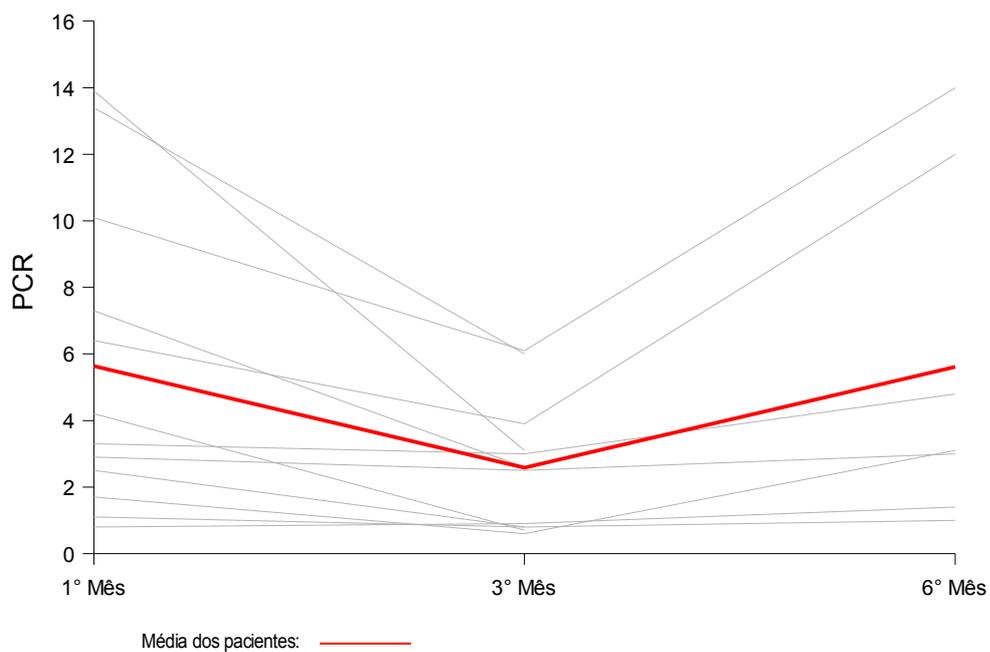
Distribuição dos Hematócritos dos Pacientes em Relação à Média



Média dos pacientes: —

A média de PCR dos 12 pacientes, no primeiro mês, foi de 5,65mg/l. No terceiro mês, de 2,58mg/l. Porém, no sexto mês, considerando apenas os 7 que terminaram o projeto, foi de 4,55mg/l. Não foi observada diferença significativa (vide GRÁF. 2).

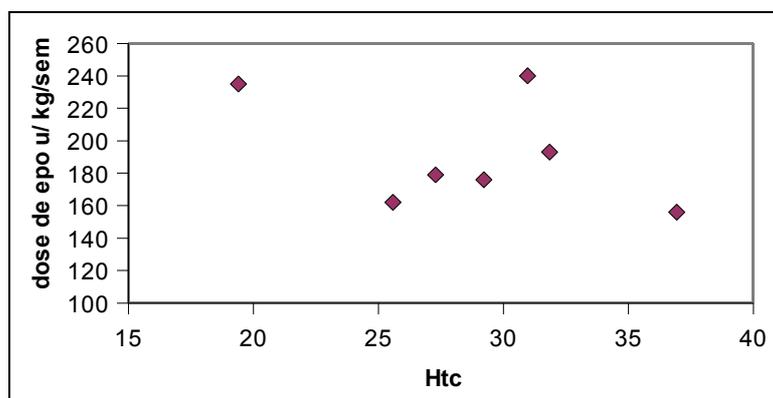
GRÁFICO 2  
Evolução do PCR ao Longo dos Seis Meses



Não houve correlação entre a média de Proteína C Reativa e a média de hematócrito, como também não houve correlação entre as médias de hematócrito e dose de eritropoetina (observem-se os gráficos 3 e 4).

GRÁFICO 3

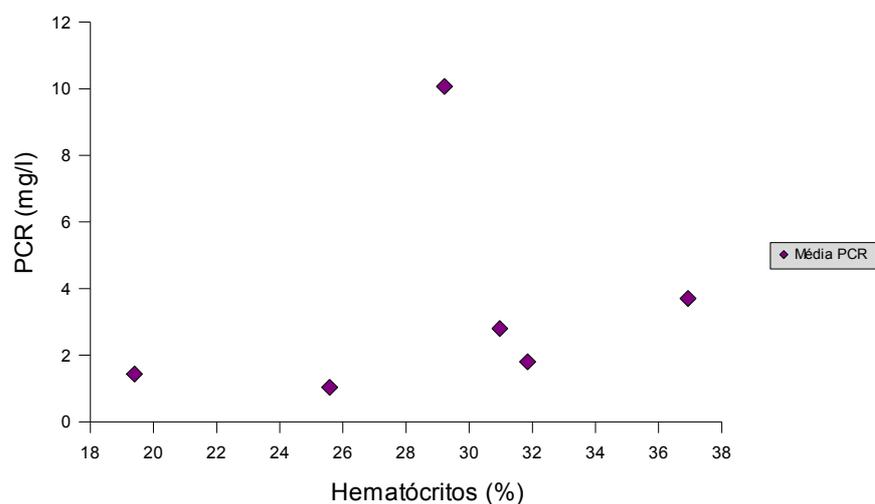
Correlação da Dose de Eritropoetina com Nível de Hematócrito



\* Coeficiente de *Pearson* ( $r$ ): -0,43.

GRÁFICO 4

Correlação do Nível de PCR com Nível de Hematócrito



\* Coeficiente de *Pearson* ( $r$ ): 0,25.

## DISCUSSÃO

Observamos, em nosso estudo, um índice relevante de resistência à eritropoetina, na ordem de 24%, contra 5% descrito na literatura<sup>5</sup>. Mesmo após a exclusão de pacientes com motivos clínicos claros de resistência, o índice permaneceu elevado (16% - 24 pacientes). Tal nível de incidência pode ter tido como causa um agravamento de um possível processo inflamatório, oriundo de condições dentárias precárias dos pacientes de baixo nível sócio-econômico. Também é possível que os hematócritos tenham sido subestimados devido o excessivo ganho de peso interdialítico que gerou hemodiluição.

Contudo, o critério utilizado para definição de resistência à EPO parece ser o fator mais importante na discrepância encontrada. Utilizamos o mesmo critério adotado por Cooper, que não leva em consideração o peso do paciente, apenas a dose semanal de 12.000 U de EPO por semana. A nossa dose média de EPO foi de 69,9 U/Kg, 3 vezes por semana. Talvez por este motivo, nossa incidência de resistência à EPO seja elevada em relação ao encontrado nos dados da literatura consultada. Portanto, a dose de EPO oferecida foi menor do que a considerada adequada, principalmente porque todos os pacientes envolvidos fizeram uso de EPO endovenoso.

O maior problema do uso clínico da eritropoetina é o alto custo da medicação. No Estado de Alagoas, as doses superiores a 12.000 U/semana dificilmente são liberadas para os pacientes e, quando o são, apresentam distribuição irregular. Por este motivo, optamos por usar a definição de

resistência à eritropoetina utilizada no trabalho de Cooper/2004, ou seja, pacientes utilizando EPO por mais de seis meses, com dose de 12.000 U/semana e não a definição dos *guidelines*. Conforme o European Best Guidelines (EBPG), resistência é quando ocorre uma resposta inadequada ao uso da eritropoetina numa dose maior que 300 U/kg/sem, por mais que seis meses . Ou ainda, segundo o DOQI uma resposta continuamente inadequada à eritropoetina em uma dose maior que 300 U/Kg por semana, quando aplicada no subcutâneo ou maior que 450 U/kg por semana via endovenosa por, pelo menos, seis meses (NKF-DOQI/2001; EBPG/1999). Portanto, doses muito maiores de EPO são utilizadas sem resposta antes que se possa determinar o diagnóstico de anemia resistente à EPO, se tomarmos por base os *guidelines*.

Eschabach constata que cerca de 96% dos pacientes atingem o hematócrito alvo com uma dose de 150 U/Kg 3 vezes por semana, 90% dos pacientes respondem bem a uma dose de 100 U/kg EV, 3 vezes por semana, comparado com 70 %, quando a dose utilizada é de 50 U/kg e 25% com a dose de 25Ukg/sem (Eschabach-1985). No entanto, ao observamos nossos resultados, não percebemos uma correlação direta entre maior dose de EPO por Kg/sem e os níveis de hematócrito.

Muitos autores orientam o uso de uma dose de eritropoetina, de 30 a 70 % maior que a dose convencional de 50 a 100U/Kg/sem, em pacientes com inflamação e estoques de ferro normalizados (Sunder-1997). Portanto,

acreditamos que a necessidade de doses mais elevadas que as previstas na definição utilizada por Cooper já poderia ser classificada como resistência. Sendo assim, os trabalhos que utilizam as definições dos *guidelines* poderiam, na verdade, estar subdiagnosticando os casos de resistência. No entanto, como as definições mais aceitas são, sem dúvida, as dos *guidelines*, temos que admitir que superestimamos o nosso índice de resistência.

A eritropoese é inibida por citocinas como TNF alfa, IL 1 e interferon, portanto pacientes com níveis elevados destas substâncias, ou seja, pacientes inflamados estariam mais suscetíveis a desenvolverem resistência à eritropoetina. Utilizamos a PCR como marcador de inflamação, pois vários estudos têm evidenciado que marcadores inflamatórios, em particular a proteína C reativa(PCR), têm se mostrado bons preditores de resistência à eritropoetina ( Stenvinkel/2001; Allen-1999).

A pentoxifilina tem como uma de suas propriedades a capacidade de inibir a produção de TNF alfa e linfócitos T *in vitro*, a partir deste conhecimento esta propriedade tem sido explorada, em caráter experimental, em diversas especialidades, inclusive na nefrologia como possível coadjuvante da EPO em pacientes com anemia resistente, que apresentem marcadores positivos de inflamação.

A média inicial de PCR dos pacientes selecionados não foi elevada e, portanto, talvez o fator determinante de resistência em nossa amostra não fosse a inflamação. Utilizamos critérios de exclusão bastantes rigorosos, o que

afastou as demais causas conhecidas de resistência. É possível que nossos pacientes precisassem somente aumentar a dose de EPO, por uma questão apenas individual na resposta a esta droga, sem necessariamente ter um fator de resistência associado.

Ao observamos a evolução dos valores de PCR, ao longo dos seis meses, houve uma redução significativa após 3 meses do uso contínuo da pentoxifilina, com retorno aos limites basais após os 6 meses. Não consideramos que esta redução tenha se dado pelo efeito antiinflamatório da pentoxifilina mas apenas nos parece que tenha havido variabilidade dentro do limite normal da PCR.

Além de não observarmos a redução sustentada da PCR, também não tivemos aumento significativo da média de HTC ao longo dos 6 meses, tão pouco melhora nos primeiros 3 meses. Poderíamos também cogitar que a dose de pentoxifilina utilizada tenha sido insuficiente, visto que usamos doses mais baixas que as utilizadas em outros trabalhos. Entretanto, o número de efeitos colaterais, inclusive com necessidade de exclusão de alguns pacientes, mostra-nos que aumentar a dose poderia inviabilizar o trabalho.

O número de pacientes excluídos por efeitos colaterais da droga chamou-nos bastante a atenção. Primeiro, pelo fato de não observamos este relato nos trabalhos de Cooper e Navarro e, segundo, pelo fato de utilizarmos uma dose bem menor que a utilizada nos trabalhos já citados. É possível que, apesar de não haver relatos nos artigos publicados dos autores já citados,

tenha havido também exclusões por este motivo, pois o número final pequeno de pacientes foi um ponto em comum entre os estudos.

Não observamos correlação entre os níveis de PCR e os de hematócrito. No entanto, em nossa amostragem, a média de PCR basal não estava elevada, o que pode ter sido um fator importante nos resultados díspares em relação aos dados da literatura. Todavia, se a PCR realmente é um bom marcador de inflamação e a média do basal de nossos pacientes foi normal, mais uma vez podemos imaginar que outras causas estavam sendo responsáveis pela resistência à EPO deste grupo.

## **CONCLUSÃO**

A elevada incidência da anemia resistente à EPO, encontrada em nosso estudo, parece-nos relacionada com os diferentes critérios utilizados na literatura como definição para este diagnóstico. Concluímos portanto, que é necessário uniformizar as definições utilizando, sempre que possível, os guidelines para possibilitar comparação entre os estudos.

Quanto a indicação do uso clínico da pentoxifilina no tratamento da anemia resistente à EPO, não observamos benefícios na sua utilização em nosso grupo de pacientes, porém, certamente, fazem-se necessários estudos mais amplos e controlados para que se possa chegar a conclusões que norteiem a indicação clínica desta droga como coadjuvante da EPO.

## ABSTRACTS

Anemia in End Stage Renal Disease occurs due to the reduction in the production of erythropoietin, caused by the decrease of the remaining renal mass. Erythropoietin has been indicated for the treatment of anemia; however, about 5% of the patients are resistant to it. Erythropoietin resistance makes it necessary to increase the dosage to more than 12000U/Kg/ per week, but without reaching the hematocrit target which should remain between 33 to 36%. The pro-inflammatory cytokines have an important association with the anemia resistant to erythropoietin treatment. Pentoxifylline has been used to inhibit the production of these pro-inflammatory cytokines. This study was carried out with patients on hemodialysis at the Ribamar Vaz Institute of Nephrology – at the Santa Casa de Misericórdia Hospital of Maceió. The patients with diagnosis of resistance to erythropoietin received pentoxifylline in the dosage of 400mg VO, after hemodialysis for six months. The hematocrit and protein C reactive (PCR) were analyzed twice: first at the end of three months with 12 patients and later at the end of six months, with 7 patients. The PCR average of the 12 patients in the first month was 5.65. In the third month it was 2.58. However, in the sixth month, just considering the 7 that finished the project, it was 4.55. No significant differences were observed. The final average of hematocrits observed in the patients was 28.74%. The HTC average, in the six-months evaluation that preceded the project, was 26.22%. No statistically-relevant differences were observed neither in the 12 patients followed for 3 months, nor in the 7 that had concluded the study. No correlations between the levels of PCR and HTC were observed. However, in our sampling, the average of basal PCR was not high and this might have been an important factor to explain the difference between our results and current literature. Therefore, we have concluded there were no benefits with the use of pentoxifylline. However, further studies, more comprehensive and accurate, are necessary in order to investigate the use of this drug as a support to EPO.

Keywords: Anemia, End Stage Renal Disease, renal dialysis, erythropoietin.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adamson, J. W. The erythropoietin/hematocrit relationship in normal and polycythemic man: Implications of marrow regulation. *Blood* 32:597, 1968.
2. Allen D, Breen C, Yaqoob M, Macdougall I. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN- $\gamma$  and IFN- $\alpha$ . *J Investing Med* 47: 204-211,1999.
3. Appleyard CB, McCafferty DM, Tigley AW. Tumor necrosis factor mediation of NSAID-induced gastric damage: role of leukocyte adherence. *Am J Physiol* 270: G42-44,1996.
4. Azevedo D A; Campanha J F; Vieira M A F; Camargos M G R S; Camargos A F. Avaliação da motilidade do espermatozóide estimulada pela pentoxifilina. *Reprod. Clim*; 13(1): 55-9,1998.
5. Barany P, Divino Filho JC, Bergström J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *AM J Kidney Dis* 29: 565- 568,1997.
6. Berns J S, Cronin R E, Henrich W L. Erythropoietin for the anemia of chronic renal failure. *Uptodate* 13.1, 2004. Available from internet: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) , 16 aug.2004.
7. Besarab A. Anemia in renal disease.In: SCHRIER, R. W.; GOTTSCHALK, C. *Diseases of the kidney*. 6th ed. Denver: Little, Brown and Company, vol III,cap.91, p. 2581-2596, 1996.
8. Brewster UC, Intravenous Iron therapy in end-stage renal disease. *Semin Dial* 19:285-290,2006.
9. Calderon MJ, Landa N, Aguirre A, Diaz-Perez JL. Successful treatment of cutaneous PAN with epntoxifyline. *BR J Dermatol* 128: 706-708, 1993.

10. Casadevall N. Cellular mechanism of resistance to erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 10(Suppl 6):27- 30, 1995.
11. Collins AJ, Li S, St Peter WL, et al: Deth, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematócrito values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 12(11) 2465-2473, 2001.
12. Collucci W S. Investigal or ineffective therapies for heart failure. *Uptodate*13.1, 2004. Available from internet: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) , 16 aug.2004.
13. Cooper A, Mikhail A, Lethbridge M W, Kemeny D M, Macdougall I C. Pentoxifylline Improves Hemoglobin Levels in Patients with Erythropoietin-resistant Anemia in Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 15: 1877-1882, 2004.
14. CRONIN, Robert; HENRICH, William. Erythropoietin for the anemia of chronic renal failure. *Uptodate* 12.2, 2004. Available from Internet: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com),16 aug. 2004.
15. Devaraj S, Jialal I. Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radical Biol Med* 29: 790-792, 2000.
16. Douglas CR. Patofisiologia da insuficiência renal crônica in *Patofisiologia dde sistemas – Renal* . Robe editorial : 325 – 327 São Paulo 2001.
17. Drüeke T. Hyporresponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 16(Suppl 7):25-28, 2001.
18. Ducloux D, Bresson-Voutrin C, Kribs M, Abdulfatah A, Chalopin JM. C-reactive Protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patientes. *Kidney Int* 64(4): 1417-22, 2002.
19. Erslev, A. J. In vitro production of erythropoietin by kidneys perfused with

- a serum-free solution. *Blood* 44:77, 1974.
20. Eschbach JW. Editorials: Anemia Management in Chronic Kidney Disease: Role of factors Affecting Epoetin Responsiveness. *J Am Soc Nephrol* 13: 1412-1414, 2002.
  21. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney International* 28:1-5, 1985.
  22. European Best Practice Guidelines for the management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 5):1- 50, 1999.
  23. Ganança M M, Caovilla H H, Munhoz M S L, Silva M L G, Ganança F F. Labirintopatias. *RBM rev. bras. med.*; 58(n.esp): 129:132: 134-130-132-135, dez. 2001.
  24. Greenwood RN, Ronco C, Gastaldon F. Erythropoietin dose variation in different facilities in different countries and its relationship to drug resistance. *Kidney International* 64(87):S78-86, 2003.
  25. Huizinga T W, Dijkmans B A, van der Velde E A, van de Pouw Kraan T C, Verweij C L, Breedveld F C. Na open study of pentoxifylline and talidomida as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* nov; 55 (11): 833-6, 1996.
  26. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 334: 420-425, 1996.
  27. Iskandarian K, Miranda Y, Nahy C, Cacciabaudó G, Sánchez M, Malave L, Muriel E. Estudio comparativo entre pentoxifilina y triamcinolona en el tratamiento de queloides. *Salus militiae*; 18(1/2):9-12, 1993.
  28. Jelkmann, W. Erythropoietin: Structure, control of production, and

- function. *Physiol. Rev.* 72:449, 1992.
29. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarion VL, et al: Is the association between renal function and risk of developing coronary heart disease modified by hemoglobin status? Results from the Prospective Community-Based Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 13: 434A, 2002.
  30. Keith D, Nichols G, Gullion C, et al: Mortality of chronic kidney disease (CKD) in a large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 13: 620A, 2002.
  31. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney int* 54: 245-254, 1998.
  32. Kooistra M, Niemantsverdriet E, Van Es A. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 13:82-88,1998.
  33. Kushner I. Acute phase proteins. *Uptodate* 15.3,2007. Available from internet: [www. Uptodate.com](http://www.Uptodate.com),10 dec.2007.
  34. Kwack C, Balakrishnan VS. Managing erythropoietin hyporesponsiveness. *Semin Dial* 19:146-151, 2006.
  35. Labonia W. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26: 757-764, 1995.
  36. Loprinzi L C, Jatoi A. Pharmacologic management of cancer anorexia/cachexia. *Uptodate* versão 13.1,2004. Available from internet:[www.upodate.com](http://www.upodate.com),16 aug. 2004.
  37. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ: Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10(3): 610-619, 1999.

38. MacDonald MJ, Shahidi NT, Allen DB, Lustin RH, Mitchell TL, Cornwell ST. Pentoxifyline in the treatment of children with new-onset type I diabetes mellitus. *JAMA* 271: 27-28, 1994.
39. Mandolfo S, Malberti F, Farina M. Parathyroidectomy and response to erythropoietin therapy in anaemic patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13:2708-2709, 1998.
40. Maneta L A; Ferriani R A; Yamazaki, R; Sala, M M; Moura, M D; Dantas M H Y. efeito da pentoxifilina sobre a motilidade e concentração dos espermatozoides humanos de indivíduos inférteis portadores de oligoastenozoospermia. *Reprod. Clim*; 13(1): 46-54, 1998.
41. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, et al: Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: A population-based study. *J Am Soc Nephrol* 13(7): 1928-1936, 2002.
42. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* ; 80: 1639-1647, 1992.
43. Memoli B, Minutolo R, Bisesti V. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis* 39:266, 2002.
44. Monteiro E, Ferrara A, Cachoni Junior C, Gabrelon Junior M A, Santos G A L. Sudez súbita: tratamento exclusivo com pentoxifilina oral. Relato de caso. *Acta AWHO*; 21(2), abr. -jun. 2002.
45. Morley JJ, Kushner I. Serum C- reactive protein levels in disease. *Ann Ny Acad Sci* 389:406, 1982.
46. Navarro JF, Mora C, Garcia J, Rivero A, Macia M. Effects of

- pentoxifylline on the haematologic status in anaemic patients with advanced renal failure. *Scand J Nephrol* 33(2): 125-5, Apr 1999.
47. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1), 2001.
  48. Panichi V, Miglioni M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi Am, Norpoth M, Metelli MR, Giovannini L, Tetta C, Palla R. C reactive protein in patients with chronic renal disease. *Ren fail* 23(3-4):551-62, 2001.
  49. Priyadarshi A, Shapiro JI. Erythropoietin resistance in the treatment of the anemia of chronic renal failure. *Semin Dial* 19:273-278, 2006.
  50. Richard A. Ward contaminants in water used for hemodialysis. *Uptodate* 15.3, 2007. Available from internet: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 10 dec.2007.
  51. Rigoni A C M, Carneiro S C S. Estudo aberto com pentoxifilina em pacientes com psoríase. *An. Bras. Dermatol*: 76(1): 39-49, fev 2001.
  52. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 53:452, 2000.
  53. Schooley JC, Kullgren B, Allison AC. Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anaemias. *Br J Haematol* 1987; 67: 11-17.
  54. Sibbald W J, Investigational and ineffective therapies for sepsis. *Uptodate* 13.1, 2004. Available from internet: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) , 16 aug.2004.
  55. Silverberg DS, Wexler D, Blum M. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal

- function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J AM Coll Cardiol* 35: 1737- 1744, 2000.
56. Sitter T, Bergner A, Schiff H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1207-1211, 2000.
  57. Skudicky D, Bergemman A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin\_converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. *Circulation* 27; 103(8): 1083-8, Feb 2001.
  58. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisengaugh T, Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 351: 1091-1093,1998.
  59. Sliwa K, Woodiwiss A, Kone V N, Candy G, Badenhorst D, Norton G, Zambakides C, Peters F, Essop R. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation* 17; 109(6):750-5, Feb 2004.
  60. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16 [ Suppl 7]: 36-40, 2001.
  61. Sunder Plasman G, Hörl WH. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 47: 141-157, 1997.
  62. Taji Y, Morimoto T, Okada K, Fukuhara S, Fukui T, Kuwahara T. Effects of intravenous ascorbic acid on erythropoiesis and quality of life in unselected hemodialysis patients. *J Nephrol* 17:537-543, 2004.
  63. Toto RD. Anemia of chronic disease: Past, present, and future. *Kidney International* 64(suppl 87):S20- S23,2003.
  64. UPTODATE. Pentoxifylline: Drug information. Uptodate 13.1, 2004.

Available from internet: [http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=drug\\_l\\_z/196231&view=text#](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=drug_l_z/196231&view=text#), 16 aug. 2004.

65. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA, C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35(3):469-76, 2000.

## **ANEXO I**



FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS  
GOVERNADOR LAMANHA FILHO - UNCISAL  
Transformada pela Lei Nº 6.145 de 13/01/2000  
Rua Jorge de Lima 113, Trapiche - Macció - Alagoas.

#### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

**Protocolo N° 372**

**Título:** Uso da Pentoxifilina no tratamento de anemia resistente à eritropoetina na insuficiência Renal Crônica

Maceió, 15 de junho de 2005

Sr. Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, em reunião plenária ocorrida no dia 15/06/05 e com base no parecer emitido pelos relatores do protocolo nº 372 intitulado "Uso da Pentoxifilina no tratamento de anemia resistente à eritropoetina na insuficiência Renal Crônica", de sua autoria, foi avaliado e **aprovado**, podendo a pesquisa ser iniciada.

Nesta oportunidade, lembramos que o pesquisador tem o dever de durante a execução do experimento, manter o CEP informado através do envio a cada seis meses, de relatório substanciado acerca da pesquisa, seu desenvolvimento, bem como qualquer alteração, problema ou interrupção da mesma.

Atenciosamente,

Profa. Maria Áurea Cardas Souto

Coordenadora

Ilmo. Sr.

Prof. Sandra Azevedo Antunes

## **ANEXO II**

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, .....abaixo  
identificado(a) e firmado(a), CPF nº .....portador de  
Insuficiência Renal Crônica, em hemodiálise, declaro ter sido informado(a) de  
estar participando de uma pesquisa científica em que serão colhidas  
amostras de sangue para realização de exames para saber a causa da  
anemia de difícil tratamento.

Os exames realizados estão em conformidade com a portaria nº 154 da  
ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), datada de 15 de julho de  
2004; são de amplo conhecimento médico e que não há riscos adicionais  
para minha saúde. A coleta de exames já faz parte da rotina exigida pelo  
Ministério da saúde e, portanto não haverá riscos adicionais como  
decorrência desta simples coleta de sangue.

Fui informado que receberei um comprimido de 400mg de pentoxifilina  
3 vezes por semana após hemodiálise durante o período de 6 meses, com  
objetivo de melhorar a anemia . Sei que este resultado apesar de esperado  
não pode ser garantido pelo pesquisador. Tenho consciência de que os  
efeitos colaterais desta medicação são: vontade de vomitar, vômito,  
sonolência, dor abdominal, visão turva, dor de cabeça, tonturas, azia. Devo  
informar ao pesquisador do aparecimento de tais sintomas e serei retirado da  
pesquisa se tiver qualquer desses efeitos colaterais.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo(a) Dr(a). \_\_\_\_\_, CRM \_\_\_\_\_, e-mail: \_\_\_\_\_, celular \_\_\_\_\_.

Expresso minha concordância e espontânea vontade de submeter-me a este projeto de pesquisa e autorizo o pesquisador, a fazer uso dos resultados destes exames, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato. Fui também informado de que não receberei nenhuma recompensa financeira e que não terei custos nesta pesquisa. Sei que posso interromper a qualquer momento minha participação nesta pesquisa e que tenho direito de buscar os meios legais disponíveis da lei em vigor.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste consentimento livre e informado.

Maceió, \_\_\_/\_\_\_/2005.

**ANEXO III**

### Formulário Individual

Nome \_\_\_\_\_ Numero: \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Turno: \_\_\_\_\_ Tempo de HD: \_\_\_\_\_  
 Tipo sang: \_\_\_\_\_  
 Tipo de acesso: \_\_\_\_\_  
 Media de htc últimos seis meses: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_

	HTC	PCR	LEUC	NEUT	Ferritina	SAT.Transf.	albumina	PTH	Dose por Kg de EPO
Mês 1									
Mês 2									
Mês 3									
Mês 4									
Mês 5									
Mês 6									

Clinica de anemia Sim ( ) Não ( )

HAS descontrolada Sim ( ) Não ( ) em que mês ? \_\_\_\_\_

Trombose Sim ( ) Não ( )

Infecção Sim ( ) Não ( )

Hemorragias Sim ( ) Não ( )

Efeito colateral da Pentoxifilina Sim ( ) Não ( ) Quais?

---



---



---