

# Revisão: agentes estimuladores da eritropoese aumentam a mortalidade e o tromboembolismo venoso na anemia associada ao câncer

## QUESTÃO

Em pacientes com anemia associada ao câncer, os agentes estimuladores da eritropoese (AEE) aumentam a mortalidade e o tromboembolismo venoso (TEV)?

## ESCOPO DA REVISÃO

Incluiu estudos que avaliaram os AEEs (eritropoetina e darbepoetina) em pacientes com câncer e anemia. Os desfechos foram mortalidade e TEV.

## MÉTODOS DE REVISÃO

Procurou-se por estudos de fase 3 na Medline e na EMBASE/Excerpta Medica (Abril de 2005 a Jan 2008); em uma revisão Cochrane anterior\* (estudos publicados entre 1985 e abril de 2005); websites do US Food and Drug Administration (FDA) (*Oncologic Drug Advisory Committee 2007 meeting*) e dos fabricantes de AEE; e nos relatos das autoridades de saúde e nas conferências nacionais. 54 ensaios clínicos preencheram os critérios de seleção: 51 relatando a sobrevivência (n = 13 611); 38 relatando TEV (n = 8172). 43 ensaios clínicos avaliaram a epoetina  $\alpha$  ou  $\beta$  (n = 9033) e 11 avaliaram a darbepoetina (n = 4733). A duração do tratamento variou de 6 a 52 semanas.

## RESULTADOS PRINCIPAIS

A meta-análise mostrou que os AEE aumentaram o risco de TEV (tabela) e a mortalidade (razão de danos [RD] 1,10; IC 95% 1,01 a

1,20) mais do que o tratamento controle ou o placebo. Análises de subgrupos para mortalidade mostraram heterogeneidade de efeito (p = 0,13) nos estudos em relação a pacientes com anemia relacionada ao tratamento (45 estudos, n = 11 522, RD 1,09; IC 0,99 a 1,19) e aqueles de pacientes com anemia relacionada ao câncer (6 estudos, n = 2089, RD 1,29; IC 1,00 a 1,67).

## CONCLUSÃO

Agentes estimuladores da eritropoese aumentam a mortalidade e o tromboembolismo venoso em pacientes com câncer e anemia.

\*Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD003407.

O resumo e o comentário também apareceram no "ACP Journal Club: The Best Evidence for Patient Care" no *Annals of Internal Medicine*.

## RESUMIDO DE

**Bennett CL**, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;**299**:914–24.

**Correspondência para:** Dr C L Bennett, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; cbenne@northwestern.edu

**Fontes de financiamento:** National Cancer Institute and National Heart, Lung and Blood Institute.

► Escores de impacto clínico: Medicina interna 6/7; Hematologia 6/7; Oncologia/Geral 6/7; Oncologia/Mama 6/7; Oncologia/Gastrointestinal 6/7; Oncologia/Ginecologia 7/7; Oncologia/Hematologia 6/7; Oncologia/Pulmão 6/7; Oncologia/Geniturinária 5/7

Agentes estimuladores da eritropoese v placebo ou controle para anemia em pacientes com câncer\*

Desfecho	Número de estudos (n)	Frequência ponderada de eventos	ARR (IC 95%)	NNL (IC)
TEV	38 (8172)	5,6% v 4,9%	57% (31 a 87)	37 (24 a 67)

\* TEV = tromboembolismo venoso; outras abreviaturas definidas no glossário. ARR, NNL e IC calculados a partir dos dados no artigo com base em um modelo de efeitos aleatórios.

A meta-análise de Bennett et al mostrou que os AEE aumentam tanto o risco de TEV como de mortalidade em pacientes com câncer e anemia, achados que alguns podem considerar contra-intuitivos. Uma meta-análise de um AEE em pacientes com insuficiência renal<sup>1</sup> incluiu 2 ensaios aleatorizados que mostraram independentemente desfechos adversos similares com metas de hemoglobina (Hb) mais altas. Portanto, os AEE em doses para metas de Hb mais altas aumentam o TEV e a mortalidade tanto em pacientes com câncer que não estão em quimioterapia como em pacientes com insuficiência renal.

Metas mais altas de Hb estão claramente relacionadas a risco aumentado de trombose.<sup>1</sup> Na meta-análise de Bennett et al, o efeito dos AEE sobre a mortalidade é de significância estatística marginal e parece derivar principalmente de pacientes que não estavam recebendo quimioterapia. O efeito não foi significante em estudos de pacientes com anemia relacionada à quimioterapia e a RD de mortalidade alcançou significância estatística apenas após a junção dos dois grupos. A heterogeneidade estatística entre estes dois grupos não foi significante, mas

isto não valida a junção deles. Dada a razão de risco-benefício, as recomendações do FDA nos rótulos de AEE atualizados recentemente parecem tanto prudentes como apropriadas (iniciar se Hb < 10 g/dl, titular para manter Hb  $\leq$  12 g/dl e para pacientes com câncer, suspenda o AEE se Hb > 12 g/dl).\*

Os AEE claramente não são indicados para pacientes com câncer na ausência de quimioterapia citotóxica. O uso deles na quimioterapia curativa precisa de estudos adicionais para avaliar preocupações sobre segurança com as metas atuais de Hb. A transfusão de hemácias é uma alternativa aceita, ainda que não livre de riscos. O uso de AEE deve ser somado aos riscos de trombose já estabelecidos. Para pacientes com câncer, as diretrizes de terapia anticoagulante padrão se aplicam. A aspirina não foi testada no contexto de um AEE.<sup>2</sup>

A meta-análise de Bennett et al fornece dados adicionais sobre a magnitude dos riscos de trombose com o uso de AEE em pacientes com câncer. Os novos dados sobre sobrevivência e progressão tumoral, embora alarmantes e merecedores de estudo adicional, são menos relevantes para a prática clínica de rotina atual que se baseia em indicações e metas de Hb. A meta-análise não mudou substancialmente as

diretrizes de 2007 da *American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology*.<sup>3</sup>

\*Veja a emenda recente do FDA ([www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#ESAZ](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#ESAZ)).

**Stephan Thome<sup>4</sup>, MD**  
Creighton University  
Omaha, Nebraska, USA

- Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;**369**:381–8.
- Tefferi A. Pharmaceutical erythropoietin use in patients with cancer: is it time to abandon ship or just drop anchor? [editorial]. *Mayo Clin Proc* 2007;**82**: 1316–8.
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;**26**:132–49.