

3. Reposição de ferro no tratamento da anemia

Iron supplementation in anemia treatment

Autores

Hugo Abensur¹

Manuel Carlos Martins Castro¹

¹ Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP.

RECOMENDAÇÃO 3.1

Pacientes com DRC estágios 1 e 2 deverão receber suplementação de ferro para manter os níveis de ferritina sérica e saturação de transferrina dentro dos valores da população geral (Opinião).

RECOMENDAÇÃO 3.2

Pacientes com DRC estágios 3,4 e 5ND deverão receber suplementação de ferro para manter os níveis de ferritina sérica maior que 100 ng/mL e saturação de transferrina maior que 20% (Opinião);

RECOMENDAÇÃO 3.3

Pacientes com DRC em estágio 5 dialítico deverão receber suplementação de ferro para manter os níveis de ferritina sérica maior que 200 ng/mL e saturação de transferrina maior que 20% (Opinião).

RECOMENDAÇÃO 3.4

A interrupção da administração de ferro deverá ser considerada quando a ferritina sérica for maior que 500 ng/mL e a saturação de transferrina maior que 30% (Opinião).

RECOMENDAÇÃO 3.5

A administração de ferro deverá ser interrompida quando a ferritina sérica for maior que 800 ng/mL ou a saturação de transferrina maior que 50% (Opinião).

RECOMENDAÇÃO 3.6

Pacientes que apresentem resistência à ação dos AEE com ferritina maior que 500 ng/mL e saturação de transferrina menor que 20%, caracterizando deficiência funcional de

ferro, poderão receber suplementação de ferro intravenoso em doses pequenas e fracionadas (Evidência B).

RECOMENDAÇÃO 3.7

Os pacientes com DRC em estágios 1 e 2 com ferritina e saturação de transferrina abaixo dos valores da normalidade poderão receber inicialmente suplementação de ferro por via oral (Opinião).

RECOMENDAÇÃO 3.8

Em pacientes com DRC em estágios 3 a 5 não dialíticos ou em diálise peritoneal, com ferritina menor que 100 ng/mL e saturação de transferrina menor que 20%, a reposição de ferro poderá ser realizada inicialmente por via oral. Porém, nos pacientes em uso de AEE ou naqueles nos quais é necessária uma elevação mais acentuada da concentração da hemoglobina, a reposição deverá ser feita preferencialmente por via intravenosa (Evidência B).

RECOMENDAÇÃO 3.9

Pacientes com DRC em programa de hemodiálise deverão receber suplementação de ferro para manutenção dos estoques de ferro por via intravenosa (Evidência A).

RECOMENDAÇÃO 3.10

A administração intravenosa de ferro deverá ser feita sob supervisão médica e em ambiente adequado pela possibilidade de reações adversas (Opinião).

RECOMENDAÇÃO 3.11

A infusão intravenosa de ferro deverá ser feita na diluição adequada, exclusivamente

Data de submissão: 23/08/2013.

Data de aprovação: 10/01/2014.

Correspondência para:

Hugo Abensur.
Universidade de São Paulo.
Av. Macuco, nº 58/11, São Paulo,
SP, Brasil. CEP: 04523-000.
E-mail: sabensur@usp.br
Tel: (011) 79155-075.
Fax: (011) 32835304.

DOI: 10.5935/0101-2800.2014S005

em solução fisiológica 0,9%, e em velocidade tanto mais lenta quanto maior a dose administrada por aplicação (Evidência C).

RECOMENDAÇÃO 3.12

A administração de ferro intravenoso deverá ser evitada em pacientes com infecção sistêmica ativa (Evidência C).

JUSTIFICATIVA

O objetivo da reposição de ferro é protelar o início de AEE nos pacientes que ainda não estão usando AEE e reduzir a dose de AEE nos pacientes em uso de AEE.

As evidências que suportam um nível de ferritina superior a 200 ng/mL são baseadas em dois estudos randomizados,^{1,2} os quais mostram menor necessidade de AEE nos pacientes com nível mais elevado de ferritina. Nesse sentido, outros estudos mostraram que a administração intravenosa de ferro para pacientes com ferritina maior que 100 ng/mL foi acompanhada de aumento do nível de hemoglobina e/ou redução na dose de AEE.^{3,4} Porém, nenhum destes estudos avaliou a questão da segurança. Desse modo, a opção por um valor mínimo de 200 ng/mL talvez não seja o valor mínimo mais eficaz; entretanto, reflete uma preocupação com a segurança do paciente.

Normalmente, a administração de ferro intravenoso nos pacientes com níveis de ferritina e saturação de transferrina menores que os valores mínimos (ferritina menor que 100 ng/mL em DRC não dialítica e diálise peritoneal e menor que 200 mg/dL em HD e saturação de transferrina menor que 20%) é feita com a prescrição de 1 g de ferro, distribuída em cinco a dez infusões, durante sessões consecutivas de hemodiálise. Para pacientes em tratamento conservador ou em diálise peritoneal, a reposição poderá ser feita em intervalos semanais, quinzenais ou mensais na dose de 100 a 200 mg/aplicação, de acordo com as facilidades locais (Tabela 1).

A dose de ferro necessária para manutenção dos estoques de ferro em HD é de 22 a 65 mg/semana, que corresponde às perdas de ferro no período.⁵⁻⁹ Doses maiores estão associadas com elevação progressiva do nível de

ferritina.^{1,4} Na prática, para pacientes em hemodiálise, uma dose de 40-50 mg/semana é suficiente e segura para manter os estoques de ferro. Essa dose poderá ser administrada em intervalos semanais, quinzenais ou mensais, de acordo com as facilidades locais. Para pacientes com DRC em tratamento conservador ou em diálise peritoneal, as necessidades para manter os estoques de ferro são menores e a administração de ferro por via oral poderá ser utilizada, evitando-se os inconvenientes e riscos da infusão intravenosa e preservando o leito vascular do paciente para futura confecção de acesso vascular para hemodiálise. Entretanto, se a administração intravenosa for necessária, ela poderá ser quinzenal, mensal, bimestral ou trimestral e programada para os dias de retorno do paciente para consulta médica (Opinião).

Após correção da deficiência absoluta de ferro, os pacientes em HD que necessitem dose cumulativa de ferro maior que 50 mg/semana para manter os estoques de ferro deverão ser avaliados para possíveis perdas de sangue ou presença de inflamação ou infecção (Opinião).

A segurança da reposição de ferro em pacientes com níveis de saturação de transferrina acima de 30% não está estabelecida. Além disso, não existem evidências de que isto estaria associado com nível de hemoglobina mais elevado ou com uso de doses menores de AEE. Por outro lado, não existem estudos randomizados e controlados comparando níveis séricos de ferritina acima ou abaixo de 500 ng/mL. Pacientes com DRC e nível de ferritina acima de 500 ng/mL apresentam depósitos de ferro nas biópsias de medula,¹⁰ sugerindo que níveis mais elevados de ferritina não são necessários. Dessa maneira, as evidências sugerem que saturação de transferrina até 30% e nível de ferritina até 500 ng/mL são limites seguros no manejo do metabolismo do ferro do paciente com DRC.

Na condição de deficiência funcional de ferro, isto é, ferritina sérica maior que 500 ng/mL e saturação de transferrina menor que 20%, o estudo DRIVE¹¹ mostrou que a administração intravenosa de ferro foi associada à maior incremento da hemoglobina. Portanto, nestes pacientes, a infusão de ferro poderá ser utilizada mesmo na presença de nível de ferritina maior que 500 ng/mL. Entretanto, isso deve ser feito com cautela, pois, nesse estudo, não se avaliaram os depósitos teciduais de ferro. Embora não existam estudos que analisem a melhor maneira de administrar ferro para pacientes com deficiência funcional, o racional sugere que as doses sejam pequenas e distribuídas em intervalos regulares (Tabela 2).

TABELA 1 DILUIÇÃO E VELOCIDADE DE INFUSÃO PARA ADMINISTRAÇÃO DE SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO

Dose de ferro (mg)	100	200
Soro fisiológico 0,9% (mL)	100	250
Tempo mínimo de infusão (min)	30	60

TABELA 2 DOSE DE SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO PARA USO INTRAVENOSO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Saturação transferrina (%)	< 20	20-30	> 30	< 20
Ferritina (ng/mL)	< 200	200-500	> 500	> 500
Dose	100 mg em 10 sessões ou 200 mg em 5 sessões	40-50 mg/semana ou 100 mg/quinzenal ou 200 mg/mês	Considerar Suspender	40-50 mg/semana

Vários estudos randomizados e controlados analisaram a questão da via de administração de ferro em pacientes em hemodiálise e em tratamento conservador.^{4,12-18} Nos pacientes em programa de hemodiálise, a resposta à administração intravenosa foi superior à administração oral. Nos pacientes com DRC em tratamento conservador, três de cinco estudos^{14,17,18} mostraram a superioridade do ferro administrado por via intravenosa. Para pacientes em diálise peritoneal, um pequeno estudo envolvendo 28 pacientes mostrou benefício do ferro administrado por via intravenosa.¹⁹

Nos pacientes com deficiência absoluta de ferro, a reposição deverá ser feita por via intravenosa. Por outro lado, para manutenção dos estoques, a administração deverá ser feita por via intravenosa nos pacientes em HD, mas, para pacientes em tratamento conservador ou em diálise peritoneal, a via oral poderá ser utilizada de acordo com as condições locais.

Reações anafiláticas ocorrem mais frequentemente com o emprego do ferro dextrana.²⁰ Por outro lado, reações relacionadas à presença de ferro livre na circulação ocorrem mais frequentemente com as apresentações de ferro não dextrana (sacarato de hidróxido férrico e gluconato de ferro).²¹ Portanto, para minimizar risco de reações à presença de ferro livre, recomenda-se infusões mais lentas de ferro intravenoso.

Diversos microrganismos necessitam de ferro para crescer e proliferar. Dados experimentais mostram uma piora no controle de infecções ativas após a infusão de ferro intravenoso. Na ausência de evidências seguras, a infusão de ferro deve ser evitada no paciente com infecção sistêmica ativa.^{22,23} Estudo retrospectivo publicado recentemente, com levantamento feito a partir dos registros do banco de dados norte americano (USRDS), envolvendo 117.050 pacientes em programa de diálise no período de 2004 a 2008, mostrou que existe maior risco de infecção nos meses seguintes à infusão de ferro intravenoso em alta dose (> 200 mg por mês), sendo que esse risco foi substancialmente maior nos pacientes dialisando com cateteres.²⁴

Ainda no sentido de evitar reações adversas, as ampolas com preparações de ferro deverão ser transportadas e armazenadas em condições de luz e temperatura recomendadas pelo fabricante.

REFERÊNCIAS

- Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:530-8.
- Devita MV, Frumkin D, Mittal S, Kamran A, Fishbane S, Michelis MF. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;60:335-40. PMID: 14640239 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP60335>
- Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52:217-22. PMID: 9211366 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1997.323>
- Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995;26:41-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90151-5](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(95)90151-5)
- Brimble KS, Rabbat CG, McKenna P, Lambert K, Carlisle EJ. Protocolized anemia management with erythropoietin in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2654-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000088026.88074.20>
- 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;16:1463-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004080688>
- Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:2406-11. PMID: 11737617 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00077.x>
- Cervelli MJ, Gray N, McDonald S, Gengall MG, Disney AP. Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:129-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2005.00386.x>
- Besarab A, Kaiser JW, Frinak S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:21-8. PMID: 10401011 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70103-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70103-4)
- Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995;26:292-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90649-5](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(95)90649-5)
- Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al.; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin an low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV iron with Elevated Ferritin (DRIVE) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:975-84.

12. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron* 1998;79:299-305. PMID: 9678430 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000045053>
13. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996;50:1694-9. PMID: 8914038 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.487>
14. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S; United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005;68:2846-56.
15. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR; Venofer Clinical Studies Group. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005;100:c55-62.
16. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral *vs.* intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:967-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.5.967>
17. Aggarwal HK, Nand N, Singh S, Singh M, Hemant, Kaushik G. Comparison of oral *versus* intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India* 2003;51:170-4. PMID: 12725261
18. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1599-607. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq613>
19. Johnson DW, Herzig KA, Gissane R, Campbell SB, Hawley CM, Isbel NM. Oral *versus* intravenous iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001;21:S231-5.
20. Novoy HS, Pahl M, Haydik I, Vaziri ND. Immunologic studies of anaphylaxis to iron dextran in patients on renal dialysis. *Ann Allergy* 1994;72:224-8. PMID: 7510461
21. Agarwal IR, Vasada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:2279-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00648.x>
22. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr* 2010;30:105-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104804>
23. Mencacci A, Cenci E, Boelaert JR, Bucci P, Mosci P, Fè d'Ostiani C, et al. Iron overload alters innate and T helper cell responses to *Candida albicans* in mice. *J Infect Dis* 1997;175:1467-76. PMID: 9180188 DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/516481>
24. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayer WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1151-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012121164>