

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Anemia na Doença Renal Crônica-
Reposição de Ferro

Nº 231
Fevereiro/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica-Reposição de Ferro pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 47^a Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica - Reposição de Ferro segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 20 referente à “Proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica-Reposição de Ferro” foi disponibilizada entre os dias 17/08/2016 e 05/09/2016. Trata-se de atualização do PCDT publicado em 2010. Foram recebidas 08 contribuições, sendo 2 de pacientes, 4 de profissionais de saúde e 2 de empresa. A contribuição do paciente solicita que o PCDT recomende aos médicos que encaminhem os pacientes diagnosticados com doença renal crônica para avaliação de um nutricionista, solicitação já contemplada no texto. As contribuições dos profissionais de saúde pedem melhoras na redação do texto tornando o mesmo mais compreensivo em alguns pontos e deixando algumas recomendações mais claras. A contribuição da empresa sugere a inclusão do fármaco carboximaltose férrica 1800 mg



(equivalente a 500 mg de ferro III) como opção ao tratamento da anemia em pacientes com Insuficiência Renal Crônica, medicamento não disponível na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais-RENAME.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/10/2016 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro atualizado. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 212/2016. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.

DECISÃO

PORTARIA Nº - 365, DE 15 DE FEVEREIRO DE 2017.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica. O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a anemia na doença renal crônica no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando os registros de deliberação No - 211/2016 e No - 212/2016 e os relatórios de recomendação No - 230 - Agosto/2016 e No - 231 - Agosto/2016, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão da Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), do Departamento de Regulação, Avaliação e Controle de Sistemas (DRAC/SAS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:



Art. 1º Ficam aprovados, na forma dos anexos a esta Portaria, disponíveis no sítio: www.saude.gov.br/sas, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA - REPOSIÇÃO DE FERRO (Anexo I) e o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA - ALFAEPOETINA (Anexo II).

§ 1º - Os protocolos, objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral da anemia na doença renal crônica com vistas à reposição de ferro e uso de alfaepoteína, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizados pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância destes protocolos para fins de dispensação de medicamentos neles previstos.

§ 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da anemia na doença renal crônica, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme os modelos integrantes dos Protocolos.

§ 4º - Os gestores Estaduais e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas nos anexos a esta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria No - 226/SAS/MS, de 10 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União (DOU) No - 88, de 11 de maio de 2010, seção 1, página 37.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA- REPOSIÇÃO DE FERRO

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Utilizou-se como estratégia de busca no PubMed os termos "ferric oxide"[Mesh], "iron"[Mesh], "iron compounds"[Mesh], ("kidney failure, chronic"[Mesh], "hemodialysis"[Mesh]) e "anemia"[Mesh], restringindo-se a busca para ensaios clínicos randomizados e metanálises publicados nos últimos 10 anos. A busca resultou em 28 artigos.

No Embase, foram utilizados como estratégia de busca os termos 'hemodialysis'/exp, 'chronic kidney failure'/exp, 'dialysis'/exp, 'anemia'/exp e 'iron'/exp, limitando-se a pesquisa a ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões da Cochrane publicados nos últimos 10 anos. A busca resultou em 54 artigos.

Quando avaliadas em conjunto, as buscas em ambas as bases de dados identificaram nove ensaios clínicos e duas metanálises com intervenções e desfechos relevantes para o tema de interesse no protocolo. As buscas foram realizadas no dia 15/12/2009.

Foram consultados ainda o UpToDate, versão 19.3 e as diretrizes da *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*(1). A consulta à bibliografia dessas fontes levou à identificação de outros 11 estudos observacionais, utilizados principalmente na introdução deste protocolo.

Em 11/01/2016, foi realizada atualização da busca. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia "kidney failure, chronic"[MeSH Terms] AND "anemia, iron-deficiency"[MeSH Terms] AND ((systematic[*sb*] OR Randomized Controlled Trial[*ptyp*] OR Meta-Analysis[*ptyp*] OR Guideline[*ptyp*]) Filters: From 2009/12/16 foram localizadas oito referências. Destas, uma foi selecionada para leitura. Utilizou-se a ferramenta "related articles" com vistas a localizar outros estudos relevantes. Essa busca resultou na inclusão de um estudo.

Na base Embase, foram utilizados os termos 'chronic kidney failure'/exp AND 'anemia'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized



controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [1-12-2009]/sd, sendo identificados 32 estudos, dos quais nenhum foi selecionado para leitura.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se os termos de busca "kidney failure, chronic" and "anemia" and "iron", foram localizadas cinco revisões sistemáticas da Cochrane, sendo que quatro foram excluídas e uma já havia sido incluída via PubMed.

Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 19.3 e foram incluídos artigos de conhecimento dos autores, resultando na inclusão de 20 novas referências.

Para responder as demandas da consulta pública foram incluídas 3 novas referências de conhecimento dos autores.

2. INTRODUÇÃO

A anemia é uma complicação frequente e importante da doença renal crônica (DRC), associando-se com aumento de morbidade e mortalidade (2-6). Utilizando-se a definição clássica de anemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como hemoglobina inferior a 13 g/dL em homens e mulheres na pós-menopausa e inferior a 12 g/dL em mulheres pré-menopáusicas, essa condição estará presente em cerca de 90% dos pacientes com DRC que apresentam taxa de filtração glomerular estimada inferior a 25-30 mL/min/1,73 m² [equações *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD) ou *Crook-Gault* (CKD-EPI) (1, 7)]. Entretanto, anemia pode estar presente em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² (2, 8, 9).

Na maioria dos casos, a anemia decorre primariamente da produção renal reduzida de eritropoetina. A manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para uma adequada resposta ao tratamento com alfaeritropoetina, sendo a deficiência de ferro ou a sua reduzida disponibilidade as principais causas de falha do tratamento. A deficiência de ferro é comum em pacientes com DRC em estágios avançados e resulta de uma combinação de fatores como redução da ingestão dietética, diminuição da absorção intestinal de ferro e aumento das perdas sanguíneas. Em pacientes em hemodiálise, a perda de ferro é mais expressiva. 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, coletas de sangue frequentes, etc.), justificando a necessidade de avaliação sistemática e reposição apropriada (10).



No Brasil, estima-se, a partir dos dados dos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde (SUS), que em 2008 e 2009, respectivamente, 72.730 e 75.822 pacientes submeteram-se a diálise, sendo em torno de 90% a hemodiálise. O uso de alfaepoetina fez parte do tratamento de mais de 80% desses pacientes (11).

Apesar de a reposição de ferro ter benefícios definidos em pacientes com DRC, incluindo a melhora da anemia (e não a correção) e redução de dose de alfaepoetina, a melhor forma de administração e parâmetros para sua indicação e acompanhamento ainda são motivos de controvérsia, razão pela qual a sua regulamentação pelo SUS se faz necessária.

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

- N 18.0 Doença renal em estágio final
- N 18.8 Outra insuficiência renal crônica

4. DIAGNÓSTICO

Antes do início do tratamento, todos os pacientes devem ser avaliados e outras causas de anemia afastadas. Os pacientes devem ser submetidos a uma anamnese e exame físico detalhados, bem como à realização de hemograma completo e das reservas de ferro. A avaliação dos parâmetros hematimétricos do hemograma, como volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e índice de anisocitose eritrocitária (*red blood cell distribution width*, RDW), pode auxiliar no diagnóstico diferencial de outras causas de anemia. A saturação de transferrina avalia o ferro funcionalmente disponível para eritropoiese e é calculada pela equação: concentração de ferro sérico (mg/dL) x 100/capacidade total de ligação de ferro.

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 a 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. A presença de tais condições deve ser criteriosamente considerada durante a avaliação clínica. Às vezes, na prática clínica, o método definitivo de demonstrar a deficiência de ferro na DRC tem sido avaliar a resposta hematopoiética à sua administração (13). É muito importante destacar a relação entre as condições inflamatórias e a regulação dos estoques de ferro corporais (14). 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 reticulo-endotelial e limitam sua disponibilidade para a eritropoiese. Níveis elevados de hepcidina têm sido achados em pacientes com DRC e com doenças inflamatórias, pois esse peptídeo é excretado na urina e induzido por vários agentes pró-inflamatórios (15). 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 (16) e a mediação de estresse oxidativo (17, 18).

Devido à condição inflamatória dos pacientes com DRC, os valores de referência de ferritina sérica para diagnóstico de deficiência de ferro são mais elevados que a população sem doença renal.

Os critérios para diagnóstico de deficiência absoluta de ferro em pacientes com DRC em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal são:

- ferritina inferior a 100 ng/mL e
- saturação de transferrina inferior a 20%.

Em pacientes em hemodiálise, o diagnóstico de deficiência de ferro é dado por ferritina inferior a 200 ng/mL e saturação inferior a 20%. Os pacientes com DRC também podem apresentar deficiência funcional de ferro, condição onde os estoques corporais de ferro estão aumentados, mas o ferro não pode ser mobilizado adequadamente para eritropoiese devido ao sequestro no sistema reticulo endotelial.

Os critérios para deficiência relativa são (19):

- ferritina sérica entre 200 e 500 ng/mL e
- saturação inferior a 20%.



5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes adultos, de ambos os sexos, que apresentarem o diagnóstico de DRC nos estágios 3 a 5 (filtração glomerular estimada inferior a 60 mL/min/1,73 m²) conforme definido por normas e diretrizes reconhecidas)(20,21), na presença dos seguintes critérios:

- anemia, com hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL em ambos os sexos;
- deficiência absoluta ou relativa de ferro (conforme item 4); e

A suplementação de ferro em crianças está indicada sempre que a saturação da transferrina for inferior a 20% e a ferritina inferior a 200 ug/ml. (22)

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem:

- Hemocromatose;
- Hemossiderose;
- Anemia hemolítica;
- Ferritina sérica acima de 500 ng/mL ou saturação de transferrina superior a 30%;
- Hipersensibilidade/intolerância ao produto ou a um de seus componentes.

7. CASOS ESPECIAIS

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 a 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 hidróxido férrico intravenoso. Não se recomenda o uso no primeiro trimestre.

8. TRATAMENTO

Até recentemente, os ensaios clínicos (23-31) e metanálises (32, 33) disponíveis acerca da efetividade do ferro parenteral no tratamento de anemia em pacientes com DRC tiveram



como desfechos principais o nível de hemoglobina e a presença de efeitos adversos. Desfechos de maior impacto clínico, como impacto em sobrevida e qualidade de vida não foram adequadamente avaliados.

Em pacientes com DRC em tratamento conservador, o uso rotineiro do ferro parenteral proporcionou um pequeno ganho nos níveis de hemoglobina (0,31 g/dL), que não parece representar vantagem clínica significativa em relação à reposição oral de ferro, segundo metanálise publicada (32).

Em 2014, foi publicado o estudo FIND-CKD (34) que avaliou 626 pacientes com DRC estágios 3 a 5 e deficiência de ferro que não recebiam ESA, randomizados para três grupos de tratamento: ferro endovenoso (EV) (carboximatose férrico) para alvo de ferritina sérica elevado (400-600 mcg/L) ou alvo de ferritina baixo (100-200 mcg/L) ou ferro oral (sulfato ferroso 200 mg/dia). O desfecho primário era tempo até início de outro tratamento para anemia (ESA, transfusão sanguínea ou outra terapia com ferro) ou hemoglobina menor que 10 g/dL nas semanas 8 a 52. O tempo de seguimento foi de 12 meses. A dose média cumulativa de ferro foi 2.685 mg no grupo ferritina alvo elevado e de 1.040 mg no grupo ferritina alvo baixo, O evento primário ocorreu em 23,5%, 32,2% e 31,8% nos grupos ferritina alta, ferritina baixa e ferro oral, respectivamente. Segundo os autores, não houve evidência de toxicidade renal e nenhuma diferença na incidência de eventos cardiovasculares ou infecciosos entre os três grupos de tratamento.

Já no estudo REVOKE (35), 136 pacientes com DRC estágios 3 a 4 e deficiência de ferro foram randomizados para receber ferro oral (975 mg/dia por 8 semanas) ou sacarato de ferro (200 mg EV a cada 2 semanas, total 1 g) para avaliar efeito sobre progressão da doença renal ao longo de 2 anos. O estudo foi encerrado precocemente por recomendação de comitê independente de monitorização de segurança, com base na pequena probabilidade de encontrar diferença entre os grupos quanto à redução da filtração glomerular e um grande risco de eventos adversos no grupo de ferro EV. Houve aumento da frequência de eventos adversos sérios, incluindo eventos cardiovasculares ($p < 0,001$) e hospitalizações para tratamento de infecções. Os níveis de hemoglobina melhoraram ao longo do tempo em ambos os grupos, com nenhuma diferença nos níveis atingidos pelos grupos durante os 2 anos de seguimento do estudo. Tais dados sugerem que, embora possa haver benefícios da suplementação de ferro nesses pacientes, os riscos do tratamento precisam ser



adequadamente avaliados. Diante disso, nesse grupo de pacientes, o uso de ferro parenteral só deve ser considerado em casos de intolerância ou falha ao tratamento por via oral.

Em pacientes em hemodiálise, a metanálise citada anteriormente (32) demonstrou ainda que o uso sistemático do ferro parenteral foi superior à reposição oral de ferro em relação ao incremento de hemoglobina [0,83 g/dL, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,09-1,57). Tal resposta foi independente do uso de alfaepoetina. Além disso, a dose necessária de alfaepoetina foi significativamente menor no grupo que recebeu ferro por via parenteral (32).

Em metanálise de estudos observacionais na população de crianças em hemodiálise, observou-se benefício com uso de ferro parenteral quanto a aumento da hemoglobina e redução das doses de alfaepoetina (33). Metanálise da Cochrane publicada em 2012 incluindo 28 estudos (2.098 participantes) concluiu que o uso de ferro parenteral em adultos e crianças com DRC se associou a aumento dos níveis de ferritina e de saturação de transferrina, aumento de hemoglobina e leve redução do uso de alfaepoetina em relação à reposição oral. Efeitos 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 (36). Outra metanálise, publicada em 2013 com 72 estudos e 10.605 pacientes, concluiu que a administração de ferro EV era efetiva em aumentar a hemoglobina e reduzir o risco de transfusões sanguíneas alogênicas, mas era associada com risco aumentado de infecções (risco relativo 1,33, 95% IC 1,10-1,64) quando comparada com suplementação de ferro oral ou nenhuma reposição de ferro (37).

Dois ensaios clínicos visando, respectivamente, manter a ferritina acima de 200 ng/mL (26) e saturação de transferrina entre 30%-50% (25) com a reposição parenteral de ferro em pacientes em hemodiálise verificaram redução das doses necessárias de alfaepoetina para manter a hemoglobina dentro da faixa alvo, quando comparados com o grupo controle, que visava manter ferritina entre 100-200 ng/mL (26) e saturação da transferrina entre 20%-30% (23).

O estudo DRIVE (31), publicado por Coyne *et al.*, avaliou a resposta hematopoiética à administração de ferro EV em pacientes em hemodiálise com hemoglobina inferior a 11 g/dL necessitando doses de alfaepoetina superiores a 225 UI/kg/semana ou 22.500 UI/semana e com níveis basais de ferritina sérica elevada (500 a 1.200 ng/mL) e saturação de transferrina



menor que 25% em comparação com a não suplementação de ferro. Após 6 semanas, o aumento da hemoglobina foi significativamente maior no grupo que recebeu ferro EV (diferença de cerca de 0,5 g/dL). A resposta ao ferro parenteral não diferiu entre os pacientes com ferritina sérica maior ou menor que 800 ng/mL antes do início do tratamento. No estudo DRIVE II (38), o período de acompanhamento foi estendido por mais 6 semanas para avaliar a resposta à administração de 1 g de ferro EV sobre as doses de alfapoetina e índices de ferro. Houve redução significativa nas doses de alfapoetina nos pacientes tratados com ferro parenteral. Não houve diferença entre os grupos quanto à taxa de eventos adversos; no entanto o estudo foi de curta duração.

Cabe ressaltar que resultados de estudos retrospectivos e observacionais recentemente publicados levantam a possibilidade de riscos associados com a administração de ferro EV para pacientes em hemodiálise (39-41). No entanto, os dados a esse respeito ainda são conflitantes (42), e ensaios com desfechos clínicos significativos como de morbimortalidade são aguardados (43) para responder essa questão de modo definitivo (44).

8.1. Fármacos

- Sulfato ferroso: comprimidos de 40 mg, solução oral de 25 mg/mL e xarope de 5 mg/mL
- Sacarato de hidróxido férrico: solução injetável de 100 mg, frasco de 5 mL

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Adultos

- Sulfato ferroso: dose de 40 mg, via oral, três vezes ao dia, nos intervalos das refeições.

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

Dose teste: os estudos clínicos que avaliaram a segurança do sacarato de hidróxido férrico demonstraram que o medicamento é seguro e que a utilização de dose teste, apesar de recomendada pelo fabricante, pode ser dispensada (45). Quando utilizada, a dose teste deve ser realizada na primeira administração e consiste em diluir 25 mg de ferro elementar em 100 mL de solução salina e administrar via intravenosa em no mínimo 15 minutos. Deve-



se aguardar 15 minutos antes de administrar o restante da primeira dose ou repor as doses necessárias nos dias subsequentes, caso não ocorram reações adversas como cefaleia, náuseas, vômitos, parestesias, distúrbios gastrointestinais, dores musculares, febre, hipotensão, urticária, rubor e reação anafilática.

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 diálise peritoneal ou em tratamento conservador (19).

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 dias (19). A dose deve ser diluída em no mínimo 100 mL de solução fisiológica 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 (45).

Crianças

Nos estágios iniciais da DRC, ferro por via oral pode ser utilizada. A dose recomendada para uso de ferro oral é de 6 mg/kg/dia com no máximo 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 diálise peritoneal: administrar dose mensal de 5 mg/Kg (sem exceder 200 mg de ferro por infusão) diluindo 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.

Reposição de ferro IV é recomendada para a totalidade das 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 utilizadas entre 1,5 a 5 mg/Kg de peso mostraram resultados favoráveis sem a observação de efeitos colaterais indesejáveis. Deve ser diluída em soro fisiológico e infundida durante 30 a 60 minutos.



8.3. TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com ferro parenteral deve ser interrompido temporariamente quando a saturação de transferrina for superior a 30% ou a ferritina sérica for superior a 500 ng/mL.

Após o retorno dos valores de ferritina sérica para níveis abaixo de 500 ng/mL, reiniciar reposição com dose menor de ferro.

8.4. OBJETIVOS DO TRATAMENTO

- Manter níveis de hemoglobina entre 10 e 12 g/dL;
- Manter o nível sérico de ferritina entre 200 e 500 ng/mL;
- Manter a saturação da transferrina entre 20% e 30%.

8.5. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Melhora da anemia e, conseqüentemente, melhora da capacidade funcional, qualidade de vida e redução da morbimortalidade pela DRC.

9. MONITORIZAÇÃO

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, ferritina e saturação da transferrina devem ser repetidas mensalmente enquanto estiverem fora do alvo terapêutico. Após, mantém-se dosagens mensais de hemoglobina e trimestrais de ferritina e saturação da transferrina. O uso de ferro parenteral deve ser suspenso 7-10 dias antes da realização dos exames.

Deve-se ter atenção especial para casos de anafilaxia com sacarato de hidróxido de férrico ou produtos semelhantes, bem como suspeita de infecção ativa ou insuficiência hepática.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes devem ser acompanhados em serviços especializados de hemodiálise/nefrologia. Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes



neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses do medicamento prescritas e dispensadas e da adequação de uso.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE- TER

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(4 Suppl 3):S192-240.
2. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):803-12.
3. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003;64(2):610-5.
4. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2919-25.
5. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. 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.* 2002;13(7):1928-36.
6. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):27-33.
7. National Kidney Foundation. Glomerular filtration rate (GFR) [Internet]. National Kidney Foundation [acesso em 17 set 2014]. Disponível em: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr>.



8. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-98.
9. 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.
10. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med*. 1977;87(6):710-3.
11. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo 2008 [Internet]. Sociedade Brasileira de Nefrologia: 2008 [acesso em 30/11/2009]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>.
12. Tarng DC. The conundrum of serum ferritin measurement in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5(2):66-7.
13. Stancu S, Bârsan L, Stanciu A, Mircescu G. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):409-16.
14. Weiss G, Kronenberg F. Intravenous iron administration: new observations and time for next steps. *Kidney Int*. 2015;87(1):10-2.
15. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(9):1434-43.
16. Sengoelge G, Kletzmayer J, Ferrara I, Perschl A, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Impairment of transendothelial leukocyte migration by iron complexes. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2639-44.
17. Pai AB, Boyd AV, McQuade CR, Harford A, Norenberg JP, Zager PG. Comparison of oxidative stress markers after intravenous administration of iron dextran, sodium ferric gluconate, and iron sucrose in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2007;27(3): 343-50.
18. Kuo KL, Hung SC, Wei YH, Tarng DC. Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(9):1817-26.



19. 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>.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.:37 p.: il.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150.
22. Hörl WH. Iron therapy for renal anemia: how much needed, how much harmful? *Pediatr Nephrol* 2007;22:480-9.
23. Anirban G, Kohli HS, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V. The comparative safety of various intravenous iron preparations in chronic kidney disease patients. *Ren Fail.* 2008;30(6):629-38.
24. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int.* 2008;28(2):149-54.
25. 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(3):530-8.
26. 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(5):335-40.
27. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood Purif.* 2008;26(2):151-6.
28. Sav T, Tokgoz B, Sipahioglu MH, Deveci M, Sari I, Oymak O, et al. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail.* 2007;29(4):423-6.



29. Sheashaa H, El-Husseini A, Sabry A, Hassan N, Salem A, Khalil A, et al. Parenteral iron therapy in treatment of anemia in end-stage renal disease patients: a comparative study between iron saccharate and gluconate. *Nephron Clin Pract.* 2005;99(4):c97-101.
30. Ruiz-Jaramillo Mde L, Guizar-Mendoza JM, Gutierrez-Navarro Mde J, Dubey-Ortega LA, Amador-Licona N. Intermittent versus maintenance iron therapy in children on hemodialysis: a randomized study. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):77-81.
31. Coyne D, Kapoian T, Suki W, Singh A, Moran J, Dahl NV. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):975-84.
32. 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.
33. Gillespie RS, Wolf FM. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):662-6.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013;347:f4822.
38. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(2):372-9.
39. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the



Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015;87(1):162-8.

40. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):1151-8.

41. Rostoker G, Cohen Y. Magnetic resonance imaging repercussions of intravenous iron products used for iron-deficiency anemia and dialysis-associated anemia. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(6):843-4.

42. Tangri N, Miskulin DC, Zhou J, Bandeen-Roche K, Michels WM, Ephraim PL, et al. Effect of intravenous iron use on hospitalizations in patients undergoing hemodialysis: a comparative effectiveness analysis from the DEcIDE-ESRD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):667-75.

43. King's College Hospital NHS Foundation Trust. UK Multicentre open-label randomised controlled trial of IV iron therapy in incident haemodialysis patients [Internet]. Clinical trials for Pivotal MacDougall; 2013[acesso em 12 fev 2016]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Pivotal+MacDougall>.

(pesquisa pelos termos: PIVOTAL, MacDougall).

44. Charytan DM, Pai AB, Chan CT, Coyne DW, Hung AM, Kovesdy CP, et al. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1238-47.

45. 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.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento sacarato de hidróxido férrico, indicado para o tratamento da anemia na doença 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 o seguintes benefícios:

- melhora da anemia e, conseqüentemente, melhora da capacidade funcional, qualidade de vida e redução da morbimortalidade pela insuficiência renal crônica;

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não há relato de efeitos adversos fetais com o uso de sacarato de hidróxido férrico em doses usuais durante a gravidez. Entretanto, caso engravide, o médico deverá ser avisado;

- os efeitos 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 à administração) tais como tontura, desmaio, febre, calafrios, vermelhidão, coceiras, dores pelo corpo, confusão mental;

- possibilidade de reação anafilática grave com morte (1 para cada 4 milhões de doses administradas)

- 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 efeitos 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. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive se 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

| | | | |
|---|--|-------|-----|
| 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: _____ | | | |



