

Suplementação de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise: um ensaio clínico

Rafael Deferrari¹, Rafael M. de Souza¹, Cristina Karohl², Elvino José G. Barros^{2,3}, Fernando S. Thomé^{2,3}

OBJETIVOS: Avaliar deficiência de ferro e comparar a efetividade da suplementação de ferro oral e parenteral nos pacientes renais crônicos em hemodiálise.

PACIENTES E MÉTODOS: Trinta e nove pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise foram avaliados para idade, peso, etiologia da insuficiência renal crônica, tempo em hemodiálise, uso de eritropoetina humana recombinante, albumina sérica, níveis de hematócrito e hemoglobina, ferritina sérica e grau de deficiência de ferro. Grau de deficiência de ferro foi avaliado pela equação:

estado de ferro = [400 x log (ferritina sérica) - log 30] - [150 x (11,55 - hemoglobina sérica)]

Deficiência de ferro foi considerada quando o resultado da equação era negativo. Estes pacientes foram randomizados aleatoriamente em 2 grupos. Os que apresentaram episódio de sangramento ou transfusão sanguínea recentes foram excluídos do estudo. O Grupo I recebeu ferro oral e o Grupo II, sacarato de hidróxido de ferro endovenoso. A dose foi calculada com base no estado de ferro e peso corporal e ajustada para biodisponibilidade estimada.

RESULTADOS: Vinte e quatro pacientes (62%) estavam deficientes de ferro, sendo que 19 destes completaram o estudo, 11 pacientes no Grupo I e 8 no Grupo II. Comparado aos valores pré-tratamento com ferro, o Grupo II apresentou aumentos significativos nos níveis de hematócrito ($3,25 \pm 3,69\%$, $P < 0,05$), hemoglobina sérica ($0,98 \pm 0,86\text{g/dl}$, $P < 0,02$), ferritina sérica ($245 \pm 133\text{ng/ml}$, $P < 0,01$) e no estado de ferro ($316,20 \pm 214,230\text{mg}$, $P < 0,01$), o mesmo não ocorrendo no Grupo I. Ao comparar os dois grupos, o Grupo II apresentou aumentos maiores no hematócrito, hemoglobina sérica, ferritina sérica e estado de ferro do que o grupo I ($P < 0,05$). Cinco pacientes (62,5%) não usando eritropoetina (Grupo II) tiveram aumentos maiores no hematócrito ($2,2 \pm 3,4\%$) e na hemoglobina sérica ($0,8 \pm 0,6\text{g/dl}$) ($P < 0,05$) comparados aos do Grupo I. CONCLUSÕES: Em doses equivalentes, a suplementação endovenosa de ferro foi mais efetiva do que a reposição oral em aumentar os níveis de hematócrito, hemoglobina sérica, ferritina sérica e estado de ferro nos pacientes renais crônicos em hemodiálise.

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dra. Cristina Karohl, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: rkarohl@zaz.com.br

³ Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pacientes não usando eritropoetina humana recombinante apresentaram benefício somente com a suplementação parenteral de ferro na anemia.

Unitermos: Anemia; insuficiência renal crônica; suplementação de ferro; eritropoetina; hemodiálise.

Iron supplementation therapy in end-stage renal disease, hemodialysis patients: a clinical trial

OBJECTIVE: To evaluate iron deficiency and to compare effectiveness of oral and parenteral iron supplementation in end-stage renal disease, hemodialysis patients.

PATIENTS AND METHODS: Thirty-nine end-stage renal disease, hemodialysis patients were evaluated for age; weight; etiology of chronic renal failure; duration of hemodialysis; use of recombinant human erythropoietin; serum albumin, serum hemoglobin, hematocrit, and serum ferritin levels; and iron status. Iron status was assessed based on the following equation: $[400 \times \log(\text{serum ferritin}) - \log 30] - [150 \times (11.55 - \text{hemoglobin})] = \text{iron status}$

Patients were considered iron-deficient when the equation gave a negative result. Next, these patients were randomly divided into 2 groups. Patients with recent bleeding episodes or blood transfusion were excluded from the study. Group I received oral iron sulfate and group II intravenous iron hydroxide saccharate. The dosage was calculated based on the iron status and body weight and adjusted for estimated bioavailability.

RESULTS: Twenty-four (62%) patients were iron-deficient, out of which 19 completed the trial (11 patients in group I and 8 in group II). In the comparison with baseline values, group II had a significant increase in hematocrit ($3.25 \pm 3.69\%$, $P < 0.05$), serum hemoglobin (0.98 ± 0.86 g/dl, $P < 0.02$), serum ferritin (245 ± 133 ng/ml, $P < 0.01$) and iron status (316.20 ± 214.230 mg, $P < 0.01$), whereas group I did not. In the comparison of group I and group II, the latter indicated greater increase in hematocrit, serum hemoglobin, serum ferritin and iron status ($P < 0.05$). Group II patients not using erythropoietin (5 of 8 patients), when compared to Group I, presented a greater increase in serum hemoglobin (0.8 ± 0.6 g/dl) and hematocrit ($2.2 \pm 3.4\%$, $P < 0.05$).

CONCLUSIONS: Considering equivalent dosages, intravenous iron therapy was more effective than oral therapy in increasing hematocrit, serum hemoglobin, serum ferritin, and iron status in hemodialysis patients with chronic renal disease. Patients not using recombinant human erythropoietin could benefit only from intravenous iron therapy.

Key-words: Anemia; end-stage renal disease; iron therapy; erythropoietin; hemodialysis.

Revista HCPA 2000;20(3):202-212

Introdução

Anemia é um problema comum nos pacientes com insuficiência renal crônica e está relacionada a maior morbidade e mortalidade (1-4). Deficiência de eritropoetina é a causa mais comum da anemia nestes pacientes, mas outros fatores também contribuem, principalmente deficiência de ferro (5,6). O uso

de eritropoetina humana recombinante em pacientes renais crônicos em diálise foi um importante avanço no tratamento da anemia (7). No entanto, a anemia tem sido parcialmente corrigida, sendo que em 1996 apenas 42% dos pacientes tratados com eritropoetina apresentavam hematócrito superior a 33%, embora 72% tivessem níveis superiores a 30% (8).

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que a deficiência de ferro é o principal fator responsável pela resposta inadequada à eritropoetina humana recombinante na correção da anemia. Suplementação de ferro é necessária na maioria dos pacientes para otimizar a ação da eritropoetina (5,9-11). Estudos têm sido feitos para avaliar os parâmetros de deficiência de ferro e a forma mais efetiva de reposição objetivando aumento na eficácia da eritropoetina (12-14). Van Wick (12) introduziu o termo estado de ferro (iron status) para a avaliação de pacientes deficientes de ferro. Este índice considera tanto a ferritina sérica como os níveis de hemoglobina dos pacientes, associado com um nível desejável de hematócrito (12). Atualmente, hematócrito entre 33 e 36% é preconizado como alvo nos pacientes renais crônicos em diálise e está associado a menor morbidade e mortalidade (15).

Até recentemente, reposição oral de ferro era rotineiramente utilizada nos pacientes renais crônicos em hemodiálise (16). No entanto, a sua efetividade pode ser limitada pela má aderência, efeitos adversos gastrointestinais, má absorção, interação com outras medicações como quelantes de fosfato que diminuem a absorção e o uso de um grande número de medicações pelos pacientes. Além disto, as perdas de ferro nos pacientes em hemodiálise é grande e a reposição via oral pode não ser suficiente. Atualmente, tem sido orientada a reposição endovenosa de ferro nos pacientes deficientes e como forma de manutenção dos estoques de ferro, principalmente nos pacientes em uso de eritropoetina humana recombinante (15). Esta forma de terapia teria as vantagens de eliminar os efeitos gastrointestinais, aumentar a aderência e otimizar o efeito da eritropoetina. No entanto, reações adversas, principalmente reações anafiláticas nas formas de ferro dextran, e a segurança no seu uso a longo-prazo trazem preocupação no seu uso mais amplo.

O objetivo do estudo foi determinar a efetividade do sacarato de hidróxido de ferro administrado de forma endovenosa comparada ao uso de sulfato ferroso oral no tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal

crônica em hemodiálise.

Pacientes e métodos

A amostra consistiu de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise por no mínimo 6 meses. Os critérios de inclusão foram pacientes: 1. com níveis de hemoglobina sérica (Hb) inferior a 11,55 g/dl; 2. com deficiência de ferro, baseado em um resultado negativo na equação do estado de ferro (estado de ferro = $[400 \times \log(\text{ferritina sérica}) - \log 30] - [150 \times (11,55 - \text{Hb})]$); 3. com ausência de episódios recentes de sangramento ou transfusões de sangue ou derivados; e 4. com ausência de doenças hematológicas outras que anemia associada à insuficiência renal. Pacientes eram excluídos se houvesse evidências de doença hepática inflamatória ativa, infecção ou câncer. Os casos de perda sanguínea ou transfusão de sangue ou derivados durante o período do estudo eram retirados da análise.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os pacientes assinaram termo de consentimento para participar.

Metodologia

O estudo foi prospectivo, randomizado e controlado. Trinta e nove pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram avaliados para deficiência de ferro. O estado de ferro foi avaliado baseado na equação de Van Wyck e colaboradores (6,12):

Reservas de ferro (mg) - necessidade de ferro (mg) = estado de ferro (mg)

$[400 \times \log(\text{ferritina sérica}) - \log 30] - [150 \times (11,5 - \text{Hemoglobina})] = \text{estado de ferro (mg)}$ [1],

onde 400 é uma constante empírica; log é o logaritmo da base 10; 30 é o limiar do nível da ferritina para deficiência de ferro em pacientes em diálise; 150 corresponde à suposição, de que 1g/dL de hemoglobina circulante corresponde a 150 mg de ferro corporal; 11,55 é o nível de hemoglobina sérica

desejado correspondente a um hematócrito de 35%. Esta fórmula permite avaliar não somente as reservas de ferro, mas também a quantidade total de ferro do paciente, considerando as reservas e o déficit de ferro (baseado no nível de hemoglobina pré-tratamento). Desta forma, é possível estabelecer as necessidades de ferro para atingir o hematócrito alvo de 35% e correlacionar com as reservas de ferro existentes (avaliado pela ferritina sérica), obtendo-se, então, a demanda de ferro do paciente.

Os pacientes foram considerados deficientes de ferro quando as necessidades de ferro calculadas excediam o ferro medido. Estes pacientes foram randomizados em 2 grupos de tratamento: O grupo I (GI) recebeu sulfato ferroso oral e o grupo II (GII), sacarato de hidróxido de ferro endovenoso (NoripurumTM). A dose de ferro de reposição foi calculada para cada paciente baseada no estado de ferro e no peso corporal, e ajustada pela biodisponibilidade estimada. Usamos a equação adaptada de Hillman (17): $[0.66 \times \text{peso (kg)}] \times [100 - (\text{hemoglobina } 1 \times 100/11,55)]$ [II]

Hemoglobina 1 refere-se ao nível de hemoglobina de um indivíduo sem deficiência de eritropoetina em g/dL; 11,55 é o nível de hemoglobina sérica desejado.

Como deficiência de eritropoetina é a principal causa da anemia dos pacientes com insuficiência renal crônica, a equação (II) deve ser adaptada para estimar as necessidades de ferro de acordo com um valor pré-estabelecido de hemoglobina e ferritina sérica, considerando-se tanto a hemoglobina como as reservas de ferro. Então:

$[0.66 \times \text{peso (kg)}] \times [100 - ((\text{Hemoglobina } 2 + \text{reservas de ferro(mg)}) \times 100/11,55)]$ [III]

Onde hemoglobina 2 refere-se ao nível de hemoglobina dos pacientes com insuficiência renal crônica em g/dl. Esta equação estima a dose total de ferro elementar necessária para repor os estoques de ferro dos pacientes. Todos os pacientes receberam a dose de ferro elementar estimada pela equação, no entanto, os pacientes do GI receberam uma dose maior, supondo que a biodisponibilidade do ferro oral em pacientes deficientes é de aproximadamente 15% (17).

O grupo I recebeu sulfato ferroso na dose de 300 mg, 3 vezes ao dia, consistindo de uma dose total diária de 180 mg de ferro elementar. Estes pacientes eram orientados a tomar seus comprimidos fora das refeições. Pacientes que não toleraram a administração do ferro oral devido a efeitos adversos foram excluídos do estudo.

O grupo II recebeu sacarato de hidróxido de ferro endovenoso (Noripurum) na dose de 100 mg de ferro elementar, 3 vezes por semana, após cada sessão de hemodiálise, até completar a dose calculada de déficit. Estes pacientes eram orientados a parar todas as preparações de ferro oral durante o estudo. Todos os pacientes realizaram uma dose teste de ferro parenteral de 10 mg no início da reposição para avaliar hipersensibilidade ou reações adversas à medicação. O sacarato de hidróxido de ferro era diluído em 100 ml de solução salina e aplicado conforme orientação do fabricante.

Cada paciente recebeu tratamento com ferro até que a dose total de ferro elementar fosse suprida, conforme resultado da equação III. Hemoglobina sérica, hematócrito e ferritina sérica foram coletados após um intervalo de 3 dias da última dose de ferro.

Análise estatística

Todos os dados numéricos foram expressos como média e desvio padrão. A comparação entre grupos foi baseada nos valores médios e no teste ANOVA. A comparação dos resultados com os valores pré-tratamento foi avaliada usando-se o teste t de Student pareado. Significância estatística foi considerada quando o valor $P < 0,05$.

Resultados

Trinta e nove de 52 pacientes em hemodiálise crônica no Serviço de Nefrologia do HCPA satisfizeram os critérios de inclusão do estudo. Vinte e quatro apresentaram deficiência de ferro, considerando o estado de ferro conforme descrito anteriormente. Destes, somente 8 pacientes (33%) tinham níveis de ferritina sérica menor que 100 ng/ml. Nove pacientes mostravam níveis de ferritina entre

100 e 300 ng/ml e 7 acima de 300 ng/ml. Os 24 pacientes foram alocados para receber sulfato ferroso oral (Grupo I, 12 pacientes) ou sacarato de hidróxido de ferro endovenoso (Grupo II, 12 pacientes). Cinco pacientes foram excluídos do estudo, um do grupo I por não aderência e 4 do grupo II por infarto agudo do miocárdio (1), sepse (1) e transfusão sangüínea (1). Apenas um paciente foi excluído por apresentar reação cutânea na administração da dose teste de ferro. Dezenove pacientes (79,1%) completaram o estudo, 11 do grupo I, e 8 do grupo II.

As tabelas 1 e 2 mostram as características clínicas e laboratoriais pré-tratamento dos pacientes. Não havia diferenças entre os dois grupos de tratamento. A dose de ferro elementar calculada para tratamento foi de

599,1 ± 237,1 mg e de 662,5 ± 306,7mg para o sulfato ferroso oral e o sacarato de hidróxido de ferro endovenoso, respectivamente ($P < 0,61$).

O Grupo II, que recebeu reposição parenteral de ferro, apresentou aumento nos níveis de ferritina sérica (277,27 ± 322,41 ng/ml para 523,12 ± 352,72 ng/ml, $P = 0,001$) e das reservas de ferro (298,75 ± 187,04 mg para 468,78 ± 89,87 mg, $P = 0,004$). O estado de ferro que era negativo antes do tratamento tornou-se positivo após a reposição (-154,97 ± 112,19 mg para +161,23 ± 233,97 mg; $P = 0,004$). O hematócrito aumentou de 26,37 ± 3,81% para 29,62 ± 6,43 ($P = 0,04$), correspondendo a uma alteração positiva média de 11,7% em relação ao basal, e os níveis de hemoglobina aumentaram de 8,52 ± 1,23 g/dl para 9,50 ± 1,86 g/dl ($P = 0,01$), com uma

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais basais

Parâmetro Pacientes	Sulfato ferroso oral (11)	Sacarato de hidróxido de ferro (8)	Valor P
Idade (anos)	51,8 ± 21,8	51,0 ± 15,17	0,92
Peso corporal (kg)	63,6 ± 12,8	62,8 ± 8,9	0,8
Tempo em HD (meses)	37,4 ± 22,5	46,8 ± 41,3	0,53
Uso eritropoetina (%)	27,3	37,5	0,65
Dose semanal da eritropoetina (U/kg)	118,8 ± 20,4	109,3 ± 36,2	0,71
Albumina sérica (g/dL)	3,95 ± 0,23	3,92 ± 0,33	0,84
Hemoglobina sérica (g/dl)	8,50 ± 0,74	8,52 ± 1,23	0,95
Hematócrito (%)	26,54 ± 2,84	26,37 ± 3,81	0,91
Ferritina sérica (ng/ml)	153,1 ± 117,4	277,2 ± 322,4	0,59

HD - Hemodiálise; dados apresentados em média ± desvio padrão.

Tabela 2. Parâmetros basais das reservas e das necessidades de ferro

	Grupo I Sulfato ferroso	Grupo II Hidróxido de ferro sacarato	Valor P
Estado do ferro (mg)	-215,20 ± 112,6	-154,9 ± 112,1	0,43
Dose ferro elementar (mg)	599,1 ± 237,1	662,5 ± 306,7	0,61

Tabela 3. Alterações nos níveis laboratoriais pós tratamento comparados com os pré tratamento

	Grupo	Basal	Final	%	Valor P
Hb (g/dl)	I	8,50 ± 0,74	8,69 ± 0,87	+2	0,45
	II	8,52 ± 1,23	9,50 ± 1,86	+11,5	0,01
Ht (%)	I	26,54 ± 2,84	26,36 ± 2,73	- 0,68	0,82
	II	26,37 ± 3,81	29,62 ± 6,43	+ 12,3	0,04
Ferritina sérica (ng/ml)	I	153,12 ± 117,45	155,45 ± 91,99	+ 15,2	0,92
	II	277,27 ± 322,41	523,12 ± 352,72	+ 88,7	0,01
Reservas de Fe (mg)	I	242,25 ± 125,04	253,94 ± 116,19	+4,8	0,61
	II	298,75 ± 187,04	468,78 ± 89,87	+56,9	0,01
Estado férrico (mg)	I	-215,20 ± 112,65	-174,87 ± 126,41	+18,7	0,34
	SII	-154,97 ± 112,19	161,23 ± 233,97	+204	0,01

Hb - Hemoglobina; Ht - Hematócrito; i.v. - endovenoso; % - variação percentual em relação ao basal.

alteração percentual positiva média de 10,9% (tabela 3; figuras 1 e 2). O grupo I, que recebeu sulfato ferroso, não apresentou alteração nos níveis de ferritina, na reservas de ferro e no estado de ferro. Os valores do hematócrito e hemoglobina não alteraram com relação ao basal.

Ao comparar ambos os grupos no final do tratamento, os pacientes do grupo II tratados com ferro parenteral apresentaram aumento estatisticamente significativo em relação aos pacientes do grupo I com relação aos níveis de hemoglobina sérica ($+0,98 \pm 0,86$ x $+0,18 \pm 0,80$; $P = 0,049$), hematócrito ($+3,25 \pm 3,69$ x $-0,18 \pm 2,71$; $P = 0,03$), ferritina sérica ($+245,85 \pm 133,31$ x $+2,32 \pm 77,27$; $P = 0,0001$) e estado férrico ($+316,20 \pm 214,23$ x $+40,32 \pm 135,49$; $P = 0,001$) (tabela 4). Resultados semelhantes foram observados nos pacientes que não estavam usando eritropoetina humana recombinante, 8 pacientes no GI e 5 no GII (tabela 5). O hematócrito e a hemoglobina aumentaram $+2,20 \pm 3,49\%$ e $+0,80 \pm 0,69$ g/dl no grupo recebendo ferro endovenoso, enquanto que no grupo do ferro oral houve uma

diminuição de $-1,37 \pm 1,92\%$ e $-0,16 \pm 0,54$ g/dl, respectivamente ($P < 0,05$).

Discussão

O ferro é um componente essencial para a síntese da hemoglobina, o transporte de oxigênio e as rotas oxidativas (18,19). Sua principal fonte é a dieta. O ferro é absorvido pelo intestino, principalmente pelo duodeno e jejuno inicial. O principal fator que regula a absorção de ferro sob condições normais é a necessidade do organismo (20). Em indivíduos saudáveis, não urêmicos, a deficiência de ferro raramente ocorre, exceto por sangramento. Nos pacientes urêmicos, diversos fatores podem predispor a deficiência de ferro por aumento de perdas externas, como retenção de sangue pelo material de hemodiálise, coletas de sangue para exames, sangramentos gastrointestinais ou pelo acesso vascular. Outro mecanismo de deficiência de ferro é a chamada deficiência funcional de ferro, por sequestração de ferro em tecidos de depósito

Tabela 4. Comparação entre grupos no término da reposição de ferro^a

	Grupo I (n = 11)		Grupo II (n = 8)		Valor P
Hb (g/dl)	+ 0,18	± 0,80	+ 0,98	± 0,86	0,04
Ht (%)	- 0,18	± 2,71	+ 3,25	± 3,69	0,03
Ferritina (ng/ml)	+ 2,32	± 77,27	+ 245,85	± 133,31	0,001
Estado férrico (mg)	+40,32	± 135,49	+ 316,20	± 214,23	0,001

^a Todos os pacientes, independente do uso de eritropoetina; Hb-Hemoglobina; Ht -Hematócrito.

Tabela 5. Comparação entre grupos no término da reposição de ferro^a

	Grupo I (n = 8)		Grupo II (n = 5)		Valor P
Hb (g/dl)	- 0,16	± 0,54	+ 0,80	± 0,69	0,01
Ht (%)	- 1,37	± 1,92	+ 2,20	± 3,49	0,03
Ferritina (ng/ml)	19,37	± 45,87	+ 229,62	± 169,45	0,01
Estado férrico (mg)	- 12,45	± 79,96	+ 265,67	± 208,41	0,001

^a Pacientes não recebendo eritropoetina; Ht - Hematócrito; Hb- Hemoglobina.

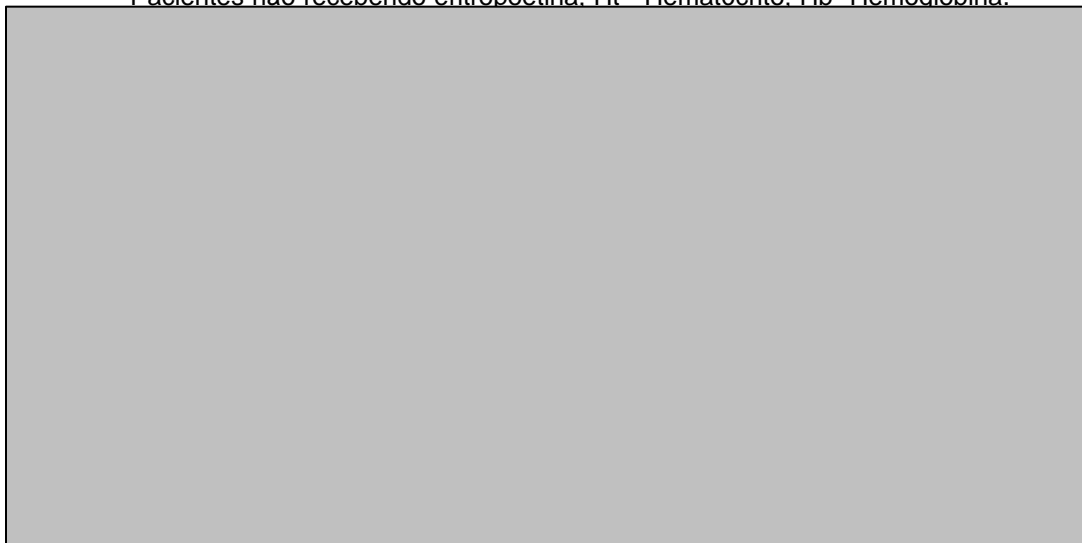


Figura 1. Alteração percentual do hematócrito (Ht) e da hemoglobina sérica (Hb) pós tratamento comparado com o basal, calculado para cada paciente individual em cada grupo.

com disponibilidade diminuída para os tecidos eritropoiéticos (15).

Nosso estudo mostrou que 24 de 39 pacientes (61,5%) tinham deficiência, considerando-se o estado de ferro. Usamos a ferritina sérica para avaliar as reservas de ferro e os níveis de hemoglobina, com a fórmula

proposta por Van Wick, para o diagnóstico dos pacientes e para calcular as necessidades de ferro (6,12). Em pacientes não urêmicos, a ferritina sérica é um teste útil e facilmente disponível para o diagnóstico da deficiência de ferro (20,21). As limitações do seu uso na insuficiência renal terminal decorrem do fato de

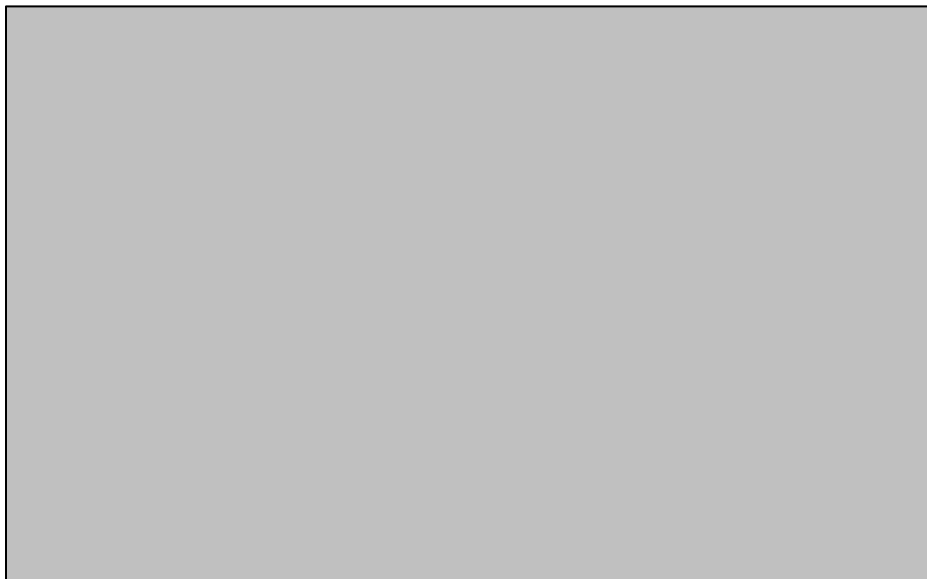


Figura 2. Alteração percentual da ferritina sérica e do estado férrico pós tratamento comparado com o basal, calculado para cada paciente individual em cada grupo.

que sua concentração aumenta em certas condições, como inflamação, infecção, neoplasias e doenças hepáticas (21). Além disso, a ferritina é primariamente uma medida dos depósitos de ferro e não reflete a biodisponibilidade, ou seja, as reservas funcionais de ferro podem estar diminuídas para eritropoese (22). Com o advento do uso clínico da eritropoetina, estimou-se que o limite inferior da ferritina sérica em urêmicos deveria ser de 100 ng/dl. Somente oito pacientes deficientes deste estudo tinham ferritina sérica menor do que 100 ng/dl. Os restantes 16 pacientes tinham ferritina sérica acima de 100 ng/dl, e sete acima de 300 ng/dl. Entretanto, não usamos outros testes para avaliar deficiência de ferro, como a percentagem de saturação da transferrina, mas calculamos a necessidade teórica de ferro para repor o suficiente para alcançar níveis alvo de hemoglobina sérica (6,12). Não há um nível de ferritina com acurácia preditiva dos depósitos funcionais de ferro.

Os resultados deste estudo indicam que o grupo tratado com terapia venosa com sacarato de hidróxido de ferro teve um aumento significativo do hematócrito e da hemoglobina sérica, quando comparado com o grupo tratado com ferro via oral. Esta diferença permaneceu

mesmo considerando-se os pacientes que não usavam eritropoetina. Estes resultados estão em concordância com os achados na literatura (23-28), que também observaram uma redução da necessidade de eritropoetina humana recombinante, sugerindo que a suplementação de ferro parenteral, comparada com terapia oral, poderia otimizar a resposta à eritropoetina e reduzir sua dose e os custos no tratamento da anemia dos pacientes com insuficiência renal crônica. Além de usar ferro endovenoso para reposição dos estoques de ferro, este poderia ser utilizado para manter os estoques corporais de ferro de forma mais efetiva do que ferro administrado de forma oral (15).

As razões para uma melhor resposta ao ferro parenteral é uma maior disponibilidade de ferro do que na forma oral. O uso de ferro oral mostra desvantagens, como a falta de aderência às doses recomendadas e o uso inadequado com as refeições ou com outras medicações, que poderiam diminuir a absorção intestinal do ferro. Também, as perdas de ferro nos pacientes em hemodiálise são grandes - estimadas entre 500 a 2000mg por ano - e a disponibilidade de ferro elementar para eritropoese, principalmente quando em uso de eritropoetina, pode não ser suficiente quando é

usado ferro oral (29). No nosso estudo, apesar de os pacientes terem sido orientados na forma de tomar o sulfato ferroso, a aderência não pôde ser medida. Isso pode ter afetado os resultados e, na prática clínica, a aderência pode ser mais comprometida do que durante o estudo, cuja participação foi voluntária. Em relação à formulação de ferro oral utilizada - sulfato ferroso - alguns estudos comparando diferentes formulações não observaram superioridade de um agente específico sobre os outros (25). Com relação à biodisponibilidade das preparações de uso oral, há algumas controvérsias sobre a absorção de ferro nos pacientes com insuficiência renal (15,25,30). A absorção oral do ferro não parece aumentar nos pacientes em diálise até que o nível de ferritina sérica esteja abaixo de 30 a 50 ng/ml. Sendo a média da ferritina sérica no grupo de pacientes recebendo ferro oral de 153,1 ng/ml, isto poderia ser responsável por uma menor absorção intestinal de ferro, explicando, em parte, a resposta inadequada à reposição oral.

O uso endovenoso de ferro parece ser o mais efetivo em urêmicos em diálise, e as 3 principais formas disponíveis são: ferro com dextran (o mais usado nos Estados Unidos), gluconato de ferro sódico (disponível na Europa e recentemente nos Estados Unidos) e o sacarato de hidróxido de ferro. Estas formulações se diferenciam pelo tamanho molecular, rapidez de liberação do ferro, biodisponibilidade e paraefeitos (29). O sacarato de ferro e o gluconato de ferro sódico são as menores moléculas e as que liberam mais rapidamente o ferro para a transferrina, provocando elevações maiores da ferritina do que o dextran. Muito usado na Europa, o gluconato de ferro é uma molécula pequena, que libera rapidamente o ferro, e não produz reações anafiláticas significativas. O que ela causa, exatamente porque o ferro é liberado muito rapidamente, são reações pelo ferro livre, que podem ocorrer também com o sacarato. O ferro liberado do complexo e ainda não incorporado à transferrina saturada pode provocar reações mediadas por histamina como dispnéia, sibilos, artralgias, mialgias, dor abdominal ou lombar, náuseas, vômitos ou hipotensão arterial. Estes para efeitos

dependem da dose e da velocidade de administração, podendo ocorrer a partir de doses de 100 mg. Essas reações, com incidência da ordem de 3,3 por milhão por ano, segundo um estudo epidemiológico recente, são reações não-fatais, não havendo nenhum caso descrito de morte por uso de gluconato intravenoso. Na Europa, ocorrem 74 reações com o gluconato de ferro sódico em 2,7 milhões de aplicações por ano. Reações com o sacarato de ferro são raras em doses de 100 mg, mas podem chegar a 36% em doses de 500 mg (31). As reações mais graves, entretanto, são as anafiláticas, que podem ser fatais, e ocorrem exclusivamente com o ferro dextran. Nos Estados Unidos, tem-se estudado muito o ferro com dextran (32,33). Assim, muito do que se sabe sobre ferro venoso é, na realidade, pelo uso quase exclusivo do preparado com dextran nos EUA. É uma molécula maior, que libera ferro mais lentamente para a circulação. Existem anticorpos pré-formados ao dextran, que provocam reações anafiláticas em 0,7% das aplicações e essas são graves, com mortalidade bastante expressiva, da ordem de 30 ou 40%. Globalmente, o dextran tem mais para efeitos do que as outras formulações (34). Uma comparação entre a experiência européia com gluconato e a americana com sacarato mostrou incidência de reações alérgicas de 3,3/milhão/ano e 8,7/milhão/ano, respectivamente (35) O número de mortes com dextran foi de 31 em 196 reações, enquanto que nenhuma morte ocorreu com gluconato. No nosso meio, encontra-se disponível o sacarato, que se comporta mais ou menos como o gluconato, e raramente causa reações anafilactóides. Não há descrição de reações graves, fatais. Somente um paciente em nosso estudo teve reação adversa com ferro venoso. Essas reações anafilactóides dependem muito da dose e da velocidade de infusão. A frequência de reações aumenta à medida em que se aumenta a dose, e pode chegar a até 30%, em doses de 500 miligramas, se não infundido muito lentamente (33,36). A dose teste parece ser uma boa maneira de prevenir estes problemas, bem como a administração judiciosa intra-hospitalar (com pronto acesso ao tratamento de eventuais reações). Portanto,

a relação risco-benefício parece ser boa.

Concluindo, demonstramos que, em doses equivalentes, a terapia com ferro venoso é mais efetiva do que aquela com ferro oral em aumentar o hematócrito, a hemoglobina sérica, o estado de ferro e a ferritina sérica, comparando-se com os parâmetros basais e entre grupos. Pacientes que não usavam eritropoetina se beneficiaram somente com terapia venosa de ferro.

Referências

1. Madore F, Lowrie E, Brugmara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, et al. Anemia in hemodialysis patients: Variables effecting the outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1921-9.
2. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
3. Tsakiria D. Morbidity and mortality reduction associated with the use of erythropoietin. *Nephron* 2000;85:2-8.
4. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity- the experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1642-4.
5. 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(2):292-9.
6. Van Wyck DB. Iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia during erythropoietin therapy: strategies for assessment and management. *Semin Nephrol* 1989;1(Suppl 2):21-4.
7. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JN. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989;321(3):158-63.
8. Frankenfield D, Johnson CA, Wish JB, Rocco MV, Madore F, Owen WF. Anemia management of adult hemodialysis patients in the U.S.: Results from the 1997 ESRD Core Indicators Project. *Kidney Int* 2000;57(2):578-89.
9. Macdougall K: Poor response to erythropoietin. *BMJ* 1995;310:1424-5.
10. Nissenson AR, Strobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int* 1999;55(Suppl 69):S18-S21.
11. Wheby MS. Effect of iron therapy on serum ferritin levels in iron-deficiency anemia. *Blood* 1980;56(1):138-40.
12. Van Wyck DB, Stievelman JC, Ruiz J, Kirilin LF, Katz MA, Ogden DA. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 1989;35:712-6.
13. Vyhytil A, Haag-Weber M. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999;55(Suppl 69):S71-S78.
14. Paganini EP. In search of an optimal hematocrit level in dialysis patients: rehabilitation and quality-of-life implications. *Am J Kidney Dis* 1994;24(Supl 1):10-6.
15. NKF-DOQI: Clinical practice guidelines: Treatment of anemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;30(4suppl3):S192-S240.
16. Wingard R. L., Parker R. A., Ismail N., Hakim R. M. Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;25:433.
17. Hillman RS. Hematopoietic agents: growth factors, minerals and vitamins. In: Hardman JG, editor. *Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw Hill Inc; 1996. p. 1311.
18. Nimeh N, Bishop RC. Disorders of iron metabolism. *Med Clin North Am* 1980;64(4): 631-45.
19. Sasak C. Case management of the anemic patient. *Epoetin-alfa: focus on oral supplementation*. *ANNA Journal* 1991;18(Suppl 1):508-9.
20. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982;306(25):1520-8.
21. Duffy TP. Microcytic and Hypochromic Anemias. In: Goldman L and Bennet JC editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia (Pennsylvania): W.B. Saunders Company Inc. 2000; p. 855-9.
22. Kooistra MP, Van Es A, Struyrenberg A, Marx JJ. Iron metabolism in patients with anaemia of end-stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1991;79(4):634-9.

23. Ahsan N. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:664-8.
24. 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.
25. Fishbane S and Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29:319-33.
26. Fishbane S, Mittal SK, Maesaka JK. Beneficial effects of iron therapy in renal failure patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1999;55(Suppl69):S67-S70.
27. MacDougall IC, Chandler G, Elston O, Harchowal J. Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4Suppl 2):S12.
28. 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.
29. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 1999;21(3 Suppl):S1-S10.
30. Eschbach JW, Cook JD, Finch CA. Iron absorption in chronic renal disease. *Clin Sci* 1970;38(2):191-6.
31. Chandler et al. Intravenous iron hydroxysaccharate: establishing the optimum dose (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997;8:217.
32. Roe DJ, Harford AM, Zager PG, Wiltbank TB, Kirilin L, Della Valle AM, et al. Iron utilization after iron dextran administration for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: a prospective analysis and comparison of two agents. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(6):855-60.
33. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28(4):529-34.
34. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA. Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1-12.
35. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextran. *Am J Kidney Dis* 1999;33(3):464-70.
36. Hansira RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980;243(17):726-31.