



USO DE FERRO PARENTERAL

MARITA DE NOVAIS COSTA SALLES DE ALMEIDA; ALICE VILAS BOAS MARINHO; NICOLAS ALVARENGA SILVA; SARAH KAROLLYNE FERREIRA TAXA

RESUMO

Introdução: anemia ferropriva é uma doença muito prevalente e os pacientes portadores necessitam de avaliação quanto à causa e a necessidade de tratamento com ferro oral ou parenteral. As primeiras formulações de ferro endovenoso não ligavam o ferro elementar fortemente o que gerava grandes quantidades de ferro livre, com risco de anafilaxia grave. As recentes formulações são carboidratos de ferro complexo com diminuição do risco de complicações. **Objetivos:** desmistificar o uso de ferro endovenoso e orientar profissionais de saúde sobre seu uso. **Métodos:** revisão bibliográfica descritiva, com artigos selecionados na PubMed, SciELO e LILACS no período de 2016 a 2024 preferencialmente, utilizando-se os seguintes descritores “anemia ferropriva”, “ferropenia” e “tratamento”. **Resultados:** As principais indicações para o uso de ferro intravenoso são: menor capacidade de absorção devido a problemas gastrointestinais ou em quadros pós cirúrgicos, anemia grave, altos níveis de hepcidina causados por inflamação concomitante, necessidade de uma recuperação de resposta clínica rápida e, em raras ocasiões, anemia por deficiência de ferro refratária em ferro. É contraindicado em pacientes com anemia que a causa não seja ferropenia e em pacientes que possuem sobrecarga de ferro, como na hemocromatose e, em paciente que apresentem reação de hipersensibilidade a formulação. As principais complicações são anafilaxia e hiperfosfatemia. Há três formulações disponíveis atualmente, sacarato de ferro, carboximaltose férrica e derisomaltose férrica e cada paciente deve ser avaliado individualmente para receber o melhor tratamento. **Conclusão:** a disseminação de conhecimento sobre as indicações de ferro parenteral, principais complicações e as formulações disponíveis, auxilia os profissionais de saúde a apontar o melhor tratamento para seus pacientes.

Palavras-chave: anemia ferropriva; deficiência de ferro; tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia no mundo, principalmente em crianças e mulheres em idade fértil. O tratamento consiste em avaliar a causa da deficiência e na reposição ferro que pode ser oral ou intravenoso (IV) (KUMAR *et al.*, 2022).

Historicamente, a infusão de ferro parenteral foi evitada pelos profissionais de saúde em virtude do risco de anafilaxia. Nas formulações iniciais de ferro venoso - hidróxido férrico coloidal, o núcleo de carboidratos não ligava o ferro elementar fortemente, o resultado era liberação de grandes quantidades de ferro livre, aumentando o risco de anafilaxia grave.

Entretanto, atualmente há formulações de ferro IV seguros para pacientes com indicações de uso, porém ainda há desconfiança e insegurança na prescrição (SCHAEFER *et al.*, 2020).

As formulações de ferro IV mais utilizadas no Brasil atualmente incluem: sacarato de ferro, carboximaltose férrica e derisomaltose férrica, após a infusão todos partilham um destino semelhante, os carboidratos de ferro complexo se misturam com o plasma e são fagocitados dentro do sistema reticuloendotelial, em que o invólucro de carboidrato é degradado e o ferro é armazenado como ferritina ou transportado para fora da célula, ligado a transferrina, que leva o ferro ao seu destino (DOREN, AUERBACH; 2023).

A utilização de sacarato de ferro (Noripurum[®]), que é um complexo férrico polinuclear, tem-se mostrado altamente eficaz, com boa tolerabilidade e toxicidade mínima, é a formulação de ferro venosa mais utilizada no mundo, especialmente pelo uso em pacientes em hemodiálise, com eficácia e eficiências conhecidas, porém, a dose máxima recomendada por infusão é de 200 mg em 2 horas, sendo necessárias várias infusões para atingir a dose total do tratamento (AUERBACH; MACDOUGALL, 2017). Já a carboximaltose férrica (Ferinject[®]) e derisomaltose férrica (Monofer[®]) são formulações que podem ter administração completa em 15 a 60 min (DOREN, AUERBACH; 2023).

Esse estudo tem o objetivo de desmistificar o uso de ferro IV e orientar os profissionais de saúde na escolha do melhor tratamento para o paciente com anemia ferropriva e indicação de ferro parenteral.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva sobre o uso endovenoso de ferro. Os dados utilizados nesta revisão foram levantados por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO utilizando os seguintes descritores: "anemia ferropriva", "deficiência de ferro", "tratamento" "irondeficiency", "irondeficiency anemia" "ferropenic anemia" "treatment". Foram escolhidos artigos publicados de 2016 a 2024 preferencialmente, nos idiomas inglês e português.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Indicações

A infusão de ferro IV como medida terapêutica se mostrou de grande eficiência em variadas circunstâncias para o tratamento de pacientes com quadros de anemia ferropriva. As principais indicações estabelecidas para o uso de ferro por via parenteral se abrangem em: menor capacidade de absorção devido a problemas gastrointestinais ou em quadros pós cirúrgicos, anemia grave, altos níveis de hepcidina causados por inflamação concomitante, necessidade de uma recuperação de resposta clínica rápida e, em raras ocasiões, anemia por deficiência de ferro refratária em ferro (CAMASCHELLA, 2015).

Em casos em que o manejo com o ferro oral não se apresenta de forma eficaz ou não for possível utilizar deste, a via intravenosa passa a ser a segunda opção de tratamento.

Acrescenta-se também que o ferro IV pode ser utilizado em anemias ferroprivas graves em pacientes no terceiro trimestre de gravidez ou durante o período puerperal, pois mostram uma resposta terapêutica significativamente mais rápida e benéfica nesses cenários (NORIPURUM, 2019; FERINJECT, 2009; MONOFER, 2023).

Em resumo, o principal objetivo da terapia com ferro por via intravenosa é melhorar a qualidade de vida em pacientes onde há perda de sangue, que pode ter origem gastrointestinal, ginecológica ou cirúrgica. Em pacientes com doença renal crônica, o ferro IV auxilia na correção da anemia ao restaurar a resposta aos agentes que estimulam a produção de glóbulos vermelhos. Já em pacientes submetidos à cirurgia, o ferro intravenoso busca reduzir as taxas de transfusão (SCHAEFER *ET al.*, 2020).

Contraindicações ao ferro venoso

Infusões de ferro intravenoso são contraindicados principalmente durante o primeiro trimestre da gravidez (JERICÓ *et al.*, 2020). Posteriormente, durante o segundo e terceiro trimestre essa modalidade terapêutica é segura e preferida em relação ao ferro oral, sobretudo, por corrigir rapidamente o quadro clínico da anemia, bem como oferece menos efeitos colaterais (ELSTROTT *et al.*, 2019).

Além disso, reações de hipersensibilidade ao ferro IV contraindicam essas medicações em usos subsequentes, independentemente do tipo de formulação. No entanto, reações leves e moderadas podem ser consideradas após ponderação cautelosa acerca do risco-benefício do tratamento. As orientações em relação a esses casos é optar por uma formulação alternativa àquela responsável pela reação de hipersensibilidade inicial (STOJANOVIC *et al.*, 2020). Reações alérgicas à infusão de ferro intravenoso são raras e são encontradas em uma a cada duzentas administrações sendo, ainda, autolimitadas. Nos casos leves, recomenda-se a administração da infusão de forma lenta e com segurança.

As principais formulações de ferro encontradas no setor assistencial brasileiro Noripurum® (sacarato de hidróxido férrico), Monofer® (derisomaltose férrica) e Ferinject® (carboximaltose férrica) também são contraindicadas ao tratamento de anemias não ferroprivas, como anemia hemolítica, anemia megaloblástica devido à deficiência de vitamina B12, distúrbios na eritropoiese, hipoplasia de medula, outras anemias microcíticas e anemias associadas a infecções ou neoplasias. Em adição, essas formulações também são contraindicadas em condições de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização de ferro, como hemocromatose e hemosiderose, anemias provocadas por chumbo, talassemia e porfiria cutânea tarda (NORIPURUM, 2019; FERINJECT, 2009; MONOFER, 2023).

Complicações

Como toda medicação, há a possibilidade de uma reação de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, após a aplicação de ferro IV, sendo orientado o monitoramento dos primeiros 30 minutos após a primeira aplicação e a orientação quanto aos sinais de alerta (FERINJECT, 2009).

A principal complicação da administração intravenosa do ferro é a hipofosfatemia, a qual pode resultar em um quadro de osteomalácia. Esse quadro pode decorrer da terapia parenteral com ferro carboximaltose pode aumentar a concentração do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23), hormônio de liberação óssea que é responsável por estimular a excreção renal de potássio em situações de hiperpotassemia. Essa alteração metabólica é mais desencadeado após uso de doses elevadas a longo prazo e há maior probabilidade de ocorrer

em pacientes com deficiência de vitamina D, uso crônico de corticosteróides e outras comorbidades que afetam a absorção óssea (VILACA et al., 2022). Ressalta-se que pacientes com insuficiência renal crônica não costumam ser suscetíveis a hipopotassemia nesses casos, devido a alteração da metabolização do FGF23 (RUND, 2021).

Ademais, deve-se ter atenção a suplementação IV de ferro em casos de infecção, posto que os quadros infecciosos crônicos reduzem a eritropoiese e como esse processo é um dos principais consumidores de ferro, deve-se avaliar a real intervenção necessária no quadro (FERINJECT, 2009).

Posologia e modo de usar

A dose adequada e a forma de administração da droga devem ser calculadas individualmente levando-se em consideração o grau de deficiência de ferro, o peso do paciente e a reserva necessária de ferro. Para determinar qual a necessidade de ferro para o paciente utiliza-se a fórmula de Ganzoni (MONOFER, 2023).

Fórmula de Ganzoni:

Necessidade de ferro = peso corporal* [kg] x (Hb pretendida** – Hb real [g/dL]) x 2,4
+ ferro para reservas de ferro*** [mg de ferro]

*Em pacientes muito obesos utiliza-se o peso ideal.

** A hemoglobina padrão pretendida é igual a 15g/dL, em casos especiais, como na gravidez, considerar um nível inferior de hemoglobina.

*** Para pessoas com peso corporal acima de 35kg, as reserva de ferro são iguais ou superiores a 500mg.

Com base na necessidade de ferro determinada acima, as doses apropriadas de ferro venoso devem ser administradas.

O sacarato de ferro IV tem apresentação de 20mg/ml (100mg/5ml) e a recomendação de uso em pacientes adultos e idosos é de 5 – 10ml IV (100 a 200mg de ferro), uma a três vezes na semana, dependendo do nível da hemoglobina e do acesso venoso do paciente. Em crianças recomenda-se não exceder a dose de 0,15ml IV por quilo de peso corporal, por mais de três vezes na semana, dependendo do nível da hemoglobina (NORIPURUM, 2019).

A carboximaltose férrica tem apresentação de 50mg/ml em frascos de 10ml e a recomendação de uso é não exceder 1.000mg de ferro (20ml) mais de uma vez por dia ou 20mg de ferro (0,4ml) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000mg de ferro mais e uma vez por semana. Para doses superiores a 200mg e até 500mg de ferro, deve ser administrado a uma taxa de 100mg/min. Para doses superiores a 500mg e até 1.000mg de ferro, deve ser administrado em 15 minutos (FERINJECT, 2009).

A derisomaltose férrica é uma solução pra infusão de 100mg/ml de ferro, pode ser administrado na forma de injeção intravenosa em bolus com até 500mg até três vezes por semana, a uma taxa de administração de até 250mg de ferro/min. Pode ser administrado não diluído ou diluído em, no máximo, 20ml de cloreto de sódio 0,9% estéril (MONOFER, 2023).

Apesar dos benefícios da infusão da carboximaltose férrica e da derisomaltose férrica frente ao sacarato de ferro, este ainda é o protagonista das prescrições, visto ser de maior conhecimento dos profissionais e acessibilidade do preço (AUERBACH; MACDOUGALL, 2017).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que os pacientes ferropênicos devem ser cuidadosamente avaliados para fatores de risco que indiquem necessidade de tratamento com ferro parenteral. E, caso tenha indicação de ferro IV, as recomendações de posologia e diluição devem ser seguidas para evitar efeitos colaterais e complicações. A escolha da melhor formulação de ferro venosa é baseada em um conjunto de elementos, como a necessidade de infusão de maior quantidade de ferro rapidamente, dificuldade em acesso venoso e dificuldade de locomoção do paciente, poder aquisitivo e experiência da equipe.

REFERÊNCIAS

- AUERBACH, M.; MACDOUGALL, I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. **Hemodialysis International**, v. 21, [s.n.], p.83-92, 2017.
- CAMASCHELLA, C. Iron-Deficiency Anemia. *The New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 2015.
- DOREN, I.V.; AUERBACH, M. IV iron formulations and use in adults. **Hematology**, ASH education program. P 622-29, 2023.
- ELSTROTT, B.; KHAN, L.; OLSON, S.; RAGHUNATHAN, V.; DELOUGHERY, T.; SHATZEL, J. J. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. **European Journal of Haematology**, v. 104, n. 3, 2019.
- FERINJECT: solução injetável intravenosa. Responsável técnico Alex Bernacchi. Jaguariúna - SP: Takeda, 2009. bula de remédio.
- JERICÓ, C.; BEVERINA, I.; QUINTANA-DIAZ, M.; SALVADORI, U.; MELLI, C.; RONDINELLI, M. B. et al. Efficacy and safety of high-dose intravenous iron as the first-choice therapy in outpatients with severe iron deficiency anemia. **Transfusion**, v. 60, n. 7, 2020.
- KUMAR, A.; SHARMA, E.; MARLEY, A.; SAMAN, M. A.; BROOKES, M. J. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. **BMJ Open Gastro**, v. 9, n.1, p1-9, 2022.
- MONOFER: Solução para infusão intravenosa. Responsável técnico Andrea T. Nichele. São Paulo - SP: Pfizer, 2023. bula de remédio.
- NORIPURUM: solução injetável endovenosa. Responsável técnico Carla A. Inpossinato. Jaguariúna - SP: Takeda, 2019. bula de remédio.
- RUND, D. Intravenous Iron and Infection Risk—Still an Unanswered Question. *JAMA Network Open*, v. 4, n. 11, 2021.
- STOJANOVIC, S.; GRAUDINS, L. V.; AUNG, A. K.; GRANNEL, L.; HEW, M.; ZUBRINICH, C. Safety of intravenous iron following infusion reactions. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 9, n. 4, 2020.
- SCHAEFER, B.; MEINDL, E.; WAGNER, S.; TILG, H.; ZOLLER, H. Terapia de suplementação de ferro intravenoso. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 75, [s.n.], p.1-7, 2020. Acesso em: 09 de fev. 2024.
- VILACA, T. VELMURUGAN, N.; SMITH, C.; ABRAHAMSEN, B.; EASTELL, R. Osteomalacia as a Complication of Intravenous Iron Infusion: A Systematic Review of Case Reports. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 37, n. 6, p. 1188-1199, 2022.