

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA ANEMIA EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, EM HEMODIÁLISE, EM USO DE
ERITROPOETINA, FERRO ORAL E ENDOVENOSO**

CARLA SOLANGE DE MELO ESCÓRCIO

FORTALEZA-CEARÁ

2005

E67a

Escórcio, Carla Solange de Melo

Avaliação do Tratamento da Anemia Em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica, em Hemodiálise, em uso de Eritropoetina, Ferro Oral e Endovenoso./ Carla Solange de Melo Escórcio – Fortaleza, 2005.

67f.: il

Orientador: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem.

1. Anemia 2. Eritropoetina 3. Ferro 4. Hemodiálise 5. Insuficiência Renal Crônica.

I. Gonçalves. Romélia Pinheiro (orient) II Título

CDD 616.614

CARLA SOLANGE DE MELO ESCÓRCIO

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA ANEMIA EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, EM HEMODIÁLISE, EM USO DE
ERITROPOETINA, FERRO ORAL E ENDOVENOSO**

**Dissertação de Mestrado apresentada
à Universidade Federal do Ceará para
obtenção do título de mestre em
Ciências Farmacêuticas.**

Orientadora: Prof^a Romélia Pinheiro Gonçalves

FORTALEZA-CEARÁ

2005

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA ANEMIA EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, EM HEMODIÁLISE, EM USO DE
ERITROPOETINA, FERRO ORAL E ENDOVENOSO**

Dissertação apresentada por

CARLA SOLANGE DE MELO ESCORCIO

Aprovada em: 20 de julho de 2005

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves
Orientadora

Profa. Dra. Elizabeth D Francesco Daher
Membro da Banca

Prof. Dr. Hervaldo Ferreira da Silva
Membro da Banca

AGRADECIMENTOS

À DEUS pela força e determinação que tem me dado.

À minha mãe, meu pai (in memorian) e em especial aos meus irmãos Júnior e Eduardo, as minhas irmãs Verbênia, Rita, Francisca, Vanusa e Fernanda por terem acreditado na minha vitória.

Ao meu irmão José Mauro e toda a sua família pelo carinhoso acolhimento.

À Jacqueline e Júlia pelo apoio e incentivo.

À minha orientadora, Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves, pelos ensinamentos e companheirismo.

À Dra. Helena Lutécia Luna Coelho, coordenadora do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, pela orientação e colaboração imprescindíveis.

Aos Professores do Mestrado em Farmácia Clínica pelos conhecimentos compartilhados.

À Raimundinha Gomes, secretária do mestrado, pela ajuda ns horas difíceis.

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pela bolsa auxílio para execução deste projeto.

Aos pacientes renais, sem os quais esta pesquisa jamais se realizaria.

Ao Instituto do Rim e Instituto de Doenças Renais, imprescindíveis para execução deste trabalho

Aos colegas e amigos, que direta ou indiretamente contribuíram para elaboração desta pesquisa.

Com todo meu carinho,

Obrigada!

RESUMO

AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA ANEMIA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, EM HEMODIÁLISE, EM USO DE ERITROPOETINA, FERRO ORAL E ENDOVENOSO.

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a evolução do tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), em hemodiálise, em uso de eritropoetina recombinante humana (EPO), tratados com ferro oral e ferro endovenoso em Fortaleza, Ceará, no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2005. Trata-se de um estudo transversal observacional descrito em duas clínicas de hemodiálise em Fortaleza, Ceará. Os dados foram coletados a partir dos prontuários e mapas de exame realizados mensalmente pelos pacientes. De 165 casos selecionados, apenas 89 (54%) compuseram o banco de dados da pesquisa. Deste total 65 (71%) pacientes estavam usando exclusivamente sulfato ferroso oral, 09 (10%) faziam uso exclusivo do sacarato de hidróxido de ferro III administrado por via endovenosa, e 18 (19%) faziam uso de ambos. Os parâmetros analisados durante o estudo foram: idade, sexo, tempo de diálise, doença de base, dosagem da hemoglobina, determinação do hematócrito, dosagem séricas do ferro sérico, ferritina sérica, índice de saturação da transferrina, capacidade latente e total de ligação do ferro. Analisando os parâmetros hematológicos conclui-se que a anemia encontra-se bem controlada e estabilizada. Porém, a maioria dos pacientes apresentou ferritina sérica <400ng/ml e índice de saturação da transferrina (IST) <20%. Constatou-se, que houve melhora da anemia nos pacientes com IRC em hemodiálise, tratados com EPO e ferro oral. Todavia, para otimizar o tratamento da anemia na IRC deve-se levar em consideração as complicações da doença de base, o grau da anemia, os estoques de ferro e os efeitos adversos relacionados a ferroterapia.

Palavras-chave: anemia, eritropoetina, ferro, hemodiálise e insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE TREATMENT OF THE ANAEMIA IN PATIENTS WITH RENAL CHRONIC INSUFFICIENCY, IN HEMODIÁLISE, IN USE OF ERITROPOETINA, ORAL IRON AND ENDOVENOSO.

The object of this study was to compare the effectiveness of polynuclear iron (III) hydroxide sucrose complex, administered intervenously, with iron sulfate in the treatment of anemia in 89 patients with chronic renal insufficiency in hemodialysis, with r-HuEPO, in Fortaleza from January 2004 to January 2005. It was a transversal prospective study conducted in two hemodialysis clinics in Fortaleza – Ceará .the data were collected from the patients medical charts and expressed as arithmetic mean + - SD. In accordance with treatment, the patients were grouped in terms of treatment :oral and intervenous iron, and intervenous iron. The following parameters were analyzed during the study: age, gender, length of dialysis , baseline, hemogloibin, hematocrit , serum iron , serum ferritin, saturation level of transferrina, latent capacity and bonding of iron. It was establish that there occurred no superior effectiveness with polynuclear iron (III) hydroxide sucrose complex, administered intervaneously, in the treatment of anemia in patients with IRC in hemodialysis, in the use of r-HuEPO. The analyzed parameters during the study verified indirectly the supply of iron. Consequently, it was not possible to establish a confident and precise determination of the deficiency or oversupply of iron in these patients.

Key Words: anemia; r-HuEPO; hemodialysis; iron; chronic renal insufficiency

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuição dos 89 casos de acordo com o sexo	46
Figura 2	Doenças de base	47
Figura 3	Distribuição dos casos por grupo terapêutico	48
Figura 4	Valores de ferritina sérica (FS) dos 62 pacientes tratados com ferro oral	52
Figura 5	Valores de ferritina sérica (FS) dos 62 pacientes tratados com ferro endovenoso	53
Figura 6	Valores de ferritina sérica (FS) dos 62 pacientes tratados com ferro oral e endovenoso	54
Figura 7	Valores do índice de saturação da transferrina dos 62 pacientes tratados com ferro oral	55
Figura 8	Valores do índice de saturação da transferrina dos 09 pacientes tratados com ferro endovenoso	56
Figura 9	Valores do índice de saturação da transferrina dos 18 pacientes tratados com ferro oral e endovenoso	57

LISTA DE TABELAS

Figura 1	Tipos de doença de base por faixa etária	49
Figura 2	Valores do ferro sérico em 89 pacientes	50
Figura 3	Valores de capacidade latente de ligação do ferro em 87 pacientes	50
Figura 4	Valores de capacidade total de ligação do ferro em 87 pacientes	50
Figura 5	Características laboratoriais dos 89 pacientes	51
Figura 6	Valores de ferritina sérica por grupo terapêutico	51
Figura 7	Valores do índice de saturação da transferrina or grupo terapêutico	52

SUMÁRIO

01	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	Insuficiência Renal Crônica.....	12
1.2	Prevalência da IRC	15
1.3	Anemia da IRC	16
1.4	Metabolismo do ferro	21
02	JUSTIFICATIVA.....	32
03	OBJETIVOS.....	35
04	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	37
4.1	Desenho do estudo	38
4.2	Local do estudo	38
4.3	População do estudo	39
4.4	Seleção da amostra.....	39
4.5	Coleta de dados.....	39
4.5.1	Fonte	39
4.6	Descrição das variáveis	40
4.6.1	Variáveis de identificação	40
4.6.2	Variáveis relacionadas à IRC	40
4.7	Análise estatística	41
4.8	Aspectos éticos	41
05	RESULTADOS	42
06	DISCUSSÃO	58
07	CONCLUSÕES	65
08	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	67
	ANEXOS.....	76

1. INTRODUÇÃO

1.1 Insuficiência Renal Crônica

A insuficiência renal crônica (IRC) denota um estado de disfunção com perda progressiva e irreversível da função renal (glomerular, tubular e endócrina). No estágio mais avançado, fase terminal da insuficiência renal crônica, os rins não conseguem excretar os resíduos nitrogenados produzidos diariamente no organismo e/ou excretar ou reter água e eletrólitos necessários à manutenção do equilíbrio, surgindo hiperazotemia, acidose metabólica e anemia (ROMÃO JÚNIOR, 1995; MILLER, 1998; WILKENS, 1998; RIYUZO *et al*, 2003). O rim lesado desenvolve uma série de importantes adaptações, contribuindo para a manutenção da homeostase, mesmo havendo redução acentuada da massa renal funcionante, razão pela qual muitos pacientes permanecem assintomáticos até que aproximadamente 80-90 % da função renal tenha sido completamente perdida (ROMÃO JÚNIOR, 1995).

Apresenta etiologia variada, podendo resultar de doenças que acometem diretamente os rins tais como a glomerulopatias de qualquer tipo (uma das causas mais comuns), doença policística dos rins, hipertensão arterial sistêmica, nefropatia diabética, síndrome de Alport, nefropatia de refluxo, uropatia obstrutiva, infecção ou cálculos renais e nefropatia por analgésicos. O diabetes mellitus é uma das principais causas de insuficiência renal crônica (ROMÃO JÚNIOR, 1995; WILKENS, 1998).

A IRC é classificada segundo K/DOQI, 2002 em seis fases que variam de acordo com o grau da lesão renal. Assim, a primeira fase é aquela na qual não há lesão renal, inclui, hipertensos, diabéticos e portadores de doença renal assintomáticos; na segunda ocorre lesão com preservação da função renal, cuja filtração glomerular é superior a 90 mL/min/1,73m². A terceira corresponde ao início do deterioramento da função renal, ou seja, o ritmo de filtração glomerular começa a declinar, variando entre 60 e 89 mL/min/1,73m². Na fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada o ritmo de filtração glomerular está entre 30 e 59 mL/min/1,73m², aqui os níveis plasmáticos de uréia e creatinina estão quase sempre elevados, apesar do

paciente encontrar-se clinicamente bem; a quinta fase compreende a insuficiência renal clínica ou severa em que o paciente apresenta uma taxa de filtração glomerular em torno de 15 a 29 mL/min/1,73m²; e na fase terminal ou dialítica o ritmo de filtração glomerular é inferior a 15 mL/min/1,73m² (K/DOQI, 2002).

As manifestações clínicas são complexas e envolvem os sistemas cardiovascular, endócrino e hematológico, além dos distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos. Frequentemente surge fraqueza, náuseas e vômito, câibra muscular e gosto metálico. Entretanto, tais achados estão intensamente relacionados com o deterioramento da função renal. Não há nenhum exame laboratorial que corresponda diretamente com o início dos sintomas e sinais (BAILIE *et al*, 2000; DEFERRARI *et al*, 2002).

Nas fases iniciais da IRC, o quadro clínico tende a ser muito discreto; quase sempre o doente apresenta nictúria e poliúria devido à perda da capacidade de concentração urinária precoce. A história clínica deve incluir pesquisa de sintomas urinários prévios: cólica renal ou sintomas de infecção urinária. A anemia é o sinal ou sintoma que na maioria das vezes leva o paciente a procurar o médico pela primeira vez. Nessa fase, predominam sinais e sintomas da doença sistêmica que está afetando a função renal: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, hipertensão arterial sistêmica entre outras. O exame de urina deve incluir teste qualitativo para glicosúria e quantitativo para proteinúria. Proteinúrias importantes > 3 g/dia são geralmente secundárias a glomerulopatias, nefropatia diabética e amiloidose. Valores inferiores podem ser encontrados na pielonefrite crônica, hipertensão arterial ou na uropatia obstrutiva (BANDEIRA, 1996; CHURCHILL *et al*, 2002; SOARES *et al*, 2003).

Nas fases terminais surgem a fadiga, os sintomas digestivos (anorexia, náuseas e vômitos matinais). Como este quadro é inespecífico torna-se difícil estabelecer o diagnóstico de doença renal (SOARES *et al*, 2003; STIGANT *et al*, 2003).

A palidez amarelo-palha do renal crônico traduz a anemia subjacente. A pele seca e descamativa deve-se à atividade diminuída das glândulas sebáceas e sudoríparas. A associação de pele seca, depósitos de sais de fosfato e hiperparatireoidismo desencadeia prurido, muitas vezes tão intenso que o simples ato de coçar provoca escoriações generalizadas (RIELLA, 1996; LEE *et al*, 1998; SOARES *et al*, 2003).

A hipertensão arterial sistêmica é o principal fator de risco para o desenvolvimento da coronariopatia, insuficiência cardíaca congestiva e doença cerebrovascular. Acomete o paciente nas fases terminais da doença e, na grande maioria das vezes, é resultado de um volume circulante excessivo, podendo ser controlada com medidas que diminuam esse volume, tais como: redução da ingestão de sódio, uso de diuréticos potentes e remoção de líquidos pela diálise. Entretanto, uma minoria não responde à diminuição de volume, e isso parece ser devido à participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Contudo, esses pacientes respondem aos anti-hipertensivos clássicos (KLAG *et al*, 1996; RIELLA, 1996).

O rim participa do metabolismo do cálcio, fósforo, paratormônio e vitamina D, portanto, são comuns alterações ósseas e de minerais que surgem à medida que avança a destruição do parênquima renal. A hiperfosfatemia e a hipocalcemia iniciais evoluem para o hiperparatireoidismo. As manifestações clínicas compreendem dor, prurido intenso, calcificações em córnea (síndrome do olho vermelho), fraturas ósseas e calcificações cutâneas, articulares e viscerais. O tratamento consiste na restrição do fosfato da dieta, administração de quelantes orais de fosfato (carbonato de cálcio), suplementos de cálcio e vitamina D, e em raras situações, paratireoidectomia (DELEAU *et al*, 1994; RIYUZO *et al*, 2003).

Vários fatores contribuem para a progressão da IRC: infecções urinárias recorrentes, persistência de obstrução do trato urinário, hipertensão arterial não controlada, deposição de cálcio, diabetes mellitus e os

antiinflamatórios não esteróides (AINES) (ROSSERT *et al*, 2002; ZATS *et al*, 2003).

Os elementos que sugerem processo crônico são a palidez do renal crônico, exsudatos no fundo do olho, sinais radiológicos de osteodistrofia renal e presença de cilindros céreos e largos no sedimento urinário (LEVIN, 1999; ROSSERT *et al*, 2002; STIGANT *et al*, 2003).

O tratamento da IRC dá-se por meio de duas modalidades: (1) tratamento conservador, quando não há necessidade de métodos substitutivos da função renal; (2) terapia renal substitutiva. No Brasil, a terapia renal substitutiva é realizada por: hemodiálise (89,6%), diálise peritoneal ambulatorial contínua (6,8%), diálise peritoneal automática (2,9%) e diálise peritoneal intermitente (0,6%) (ROMÃO JÚNIOR *et al*, 2003).

1.2 Prevalência da IRC

A prevalência da IRC, no Brasil, mais que dobrou nos últimos anos. Em 1994, havia 24.000 pacientes mantidos em programas de diálise, ao passo que em 2004, somavam cerca de 58.000. A incidência aumenta em cerca de 8% ao ano. Nas crianças, a incidência é difícil de ser estimada, sendo calculada com base em informações obtidas dos programas de diálise e transplante. Na Europa e nos Estados Unidos ela varia entre 4 a 7 por milhão de crianças com até 15 anos de idade (DELEAU *et al*, 1994; SOARES *et al*, 2003).

No Brasil, há uma relação proporcional entre a prevalência de pacientes tratados por terapia renal substitutiva e o produto interno bruto (PIB). Assim, no Pará a prevalência é de 64 pacientes por milhão de habitantes

(pmp), ao passo que, no Rio Grande do Sul esse número sobe para 466 pmp. A média nacional em 2002 era de 312 pmp. De acordo, com o Censo 2002 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), houve aumento no número de pacientes mantidos em programas de diálise em todo o país, exceto nos estados do Amazonas, Piauí e no Distrito Federal (ROMÃO JÚNIOR *et al*, 2003).

O número de pacientes em tratamento dialítico no Ceará em 2002 era de 229 pmp, acima da média da região nordeste ,de 211 pmp. Foi o quarto maior índice entre os estados do nordeste, sendo superado apenas por Pernambuco, Alagoas e Rio Grande do Norte (ROMÃO JÚNIOR *et al*, 2003).

Segundo Romão Júnior, em 2002 apenas 7,61% dos pacientes submetidos à diálise não eram mantidos diretamente pelo Sistema Único de Saúde. Assim, no Brasil, se gasta cerca de 1,4 bilhões de reais por ano com manutenção de programas de diálise e realização de transplante renal (ROMÃO JÚNIOR *et al*, 2003).

Resultados do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2002, apontam o Brasil (54.523) com a quarta posição no *ranking* mundial em número de pacientes mantidos em programas de diálise, sendo superado apenas pelos Estados Unidos (378.862), Japão (206.134) e Alemanha (57.188). Por outro lado, o número dos pacientes mantidos em programas de diálise é de apenas 312 pmp, ficando aquém dos países desenvolvidos e mesmo inferior ao de muitos países latino- americanos como a Argentina (491 pmp) (SCHENA, 2000; MAZZUCHI *et al*, 2002).

1.3 Anemia da Insuficiência Renal Crônica

A anemia da IRC é normocítica e normocrômica, segundo a classificação morfológica, que utiliza os índices hematimétricos clássicos,

volume globular médio (VCM) e hemoglobina globular média (HCM) e hipoproliferativa de acordo com a classificação fisiopatológica que utiliza o índice de produção dos reticulócitos (IPR) (FEIMAN, 1981; RICHARD, 1997; LEE *et al*, 1998; LORENZI, 1999; SINGH, 2002).

A fisiopatogenia da anemia da IRC representa o resultado final da interrelação de diversos fatores, sendo os principais: eritropoese inadequada, hemólise e hemorragia (FEIMAN, 1981). Comumente, a eritropoese inadequada é a causa mais importante da anemia caracterizada pela diminuição da síntese de eritropoetina, pelo parênquima renal. Contudo, outros fatores também contribuem, principalmente a deficiência de ferro, a qual tornou-se uma complicação freqüente em pacientes em hemodiálise, aumentando a morbidade e o agravamento da anemia da insuficiência renal crônica (CANÇADO *et al*, 2002; DEFERRARI *et al*, 2002).

Clinicamente, manifesta-se por alterações na textura dos cabelos, palidez cutâneo-mucosa, taquicardia, palpitações, tonturas, cefaléia, distúrbios do sono, diminuição da libido, anorexia, dor nos membros inferiores à deambulação e dispnéia aos pequenos e médios esforços. A capacidade de concentração e a memória, muitas vezes, encontram-se alteradas. As alterações musculares manifestam-se por fadiga, fraqueza, atrofia, irritabilidade e câibras (BANDEIRA, 1996; LEE *et al*, 1998; CANÇADO *et al*, 2002).

A eritropoese reduzida é resultado da secreção inadequada de eritropoetina. Em indivíduos com função renal normal, há uma interrelação diretamente proporcional entre a síntese de eritropoetina e o grau da anemia, isto é, a diminuição dos níveis de hemoglobina promove aumento da secreção de eritropoetina. Então, enquanto durar o estímulo (anemia) haverá aumento da concentração plasmática de eritropoetina. Contudo, na doença crônica, as citocinas da inflamação, em particular, a interleucina-1, o fator de necrose tumoral e os interferons beta e gama inibem a diferenciação dos progenitores eritropoéticos inibindo assim, a eritropoese. Além disso, a interleucina-1 estimula a secreção de lactoferrina, uma proteína secretada pelos neutrófilos

semelhante à transferrina que compete com a mesma pelo recrutamento de ferro dos locais de depósito (LORENZI, 1999).

A hemólise, embora leve, pode contribuir para a anemia. Nos renais crônicos, fatores intra e extracelulares encurtam a sobrevivência das hemácias em 30 a 50%. Isso ocorre provavelmente devido à incapacidade da membrana dos eritrócitos em bombear sódio para o meio extracelular. Alguns pacientes em diálise manifestam hiperesplenismo, com agravamento da anemia da IRC, microesferocitose, leucopenia e trombocitopenia. O mecanismo ainda não está esclarecido, mas acredita-se que ocorra devido à deposição esplênica de fragmentos de silicone durante as sessões de hemodiálise (BANDEIRA, 1996). O formaldeído utilizado para reesterilizar dialisadores em concentrações acima de 0,1nmL/L pode causar hemólise aguda em pacientes em hemodiálise, por inibir a glicólise da hemácia. Agentes oxidantes como nitrato, cobre ou cloraminas e falhas no preparo das soluções de diálise são fatores que também precipitam a hemólise (BANDEIRA, 1996; LORENZI, 1999; CANÇADO *et al*, 2002).

Pacientes com IRC progressiva apresentam maior tendência a sangramento devido à disfunção plaquetária ou anormalidades da interação plaqueta-vaso. Os fatores da coagulação não se alteram e o número de plaquetas está normal. O defeito hemostático é multifatorial e a anemia representa fator adicional. Esta disfunção prolonga o tempo de sangramento e impede a agregação plaquetária *in vitro*. A diminuição da atividade do fator 3 plaquetário e dos níveis de tromboxano A₂, e o excesso de óxido nítrico (inibidor da agregação plaquetária derivado do endotélio vascular) contribuem para isto. A concentração do fator de von Willebrand e do fator VIII estão alterados na uremia. Acredita-se, que esta alteração plaquetária seja devida aos níveis de ácido guanidinossuccínico, já que a remoção deste metabólito pela hemodiálise corrige tal anormalidade (BANDEIRA, 1996; LORENZI, 1999).

A anemia constante da IRC em pacientes mantidos em hemodiálise é uma importante causa de hipertrofia ventricular esquerda a qual pode evoluir

para cardiopatia, como resultado de necrose das células do músculo miocárdio e fibrose cardíaca difusa. Esta cardiopatia manifesta-se clinicamente no período pré-diálise ou durante a diálise, aumentando a ocorrência de morte súbita, falência congestiva cardíaca, isquemia miocárdica e arritmias cardíacas (SILVERBERG *et al*, 2001).

A anemia é responsável pela limitação da capacidade física dos pacientes renais crônicos, prejudicando sua reabilitação social e profissional, resultando numa qualidade de vida insatisfatória. Acomete moderada ou gravemente 75% dos pacientes adultos e a quase totalidade das crianças. Embora a associação entre anemia e IRC tenha sido descrita por Richard Bright há mais de 150 anos, somente com o advento da EPO tornou-se possível entender o papel do rim e da EPO na sua fisiopatologia. A perda progressiva da massa renal leva a uma menor produção de EPO e conseqüente falta de estímulo para a medula óssea, surgindo a anemia hipoproliferativa (BANDEIRA, 1996). Ao longo destes últimos anos, o fármaco vem sendo amplamente utilizado, mostrando-se eficaz em cerca de 95% dos casos. O tratamento deve estar baseado em critérios clínicos e não somente em taxas prefixadas de Hct ou Hb.

A disponibilidade da eritropoetina recombinante humana (EPO) para tratamento da anemia do renal crônico melhorou substancialmente a qualidade de vida desses pacientes (BESERAB *et al*, 2000; BOLAÑOS *et al*, 2002). No entanto, na maioria das vezes, a anemia é parcialmente corrigida, sendo responsável por sintomas como fadiga, diminuição da tolerância ao exercício e falência cardiovascular (BAILIE *et al*, 2000; JUNGERS *et al*, 2001; DEFERRARI *et al*, 2002). Além disso, vários fatores interferem com a efetividade da EPO gerando hiporresponsividade, o que inclui inflamação, infecção, fibrose da medula óssea, intoxicação alumínica, diálise inadequada, sendo a deficiência funcional ou absoluta de ferro o fator mais importante. Esta deficiência aumenta devido às coletas freqüentes de sangue para testes laboratoriais, seqüestro de hemácias pelos dialisadores e hemorragias digestivas. O diagnóstico é sugerido por microcitose e hipocromia no

hemograma e confirmado pela dosagem de ferro sérico, ferritina e mielograma (ESCHBACH *et al*, 1977; TAPOLYAI *et al*, 2003).

A EPO é uma glicoproteína sintetizada no rim (90%) que atua como fator de crescimento nas células progenitoras eritróides (CFU-E), promovendo sua proliferação e diferenciação em próeritroblastos e reticulócitos e impedindo a apoptose ou morte celular programada. A progressão da lesão renal interrompe este processo agravando a anemia. Apenas 10% da produção total de EPO é sintetizada no fígado. A hipóxia é o principal estímulo para sua síntese, de modo que, estados que levem à diminuição de oxigênio ou aumento da sua necessidade são acompanhados por aumento exponencial dos níveis séricos de EPO. Goldberg propôs que há um sensor de O_2 localizado nas células produtoras de EPO ou em células vizinhas que capta a diminuição de O_2 e envia mensagem através de mediadores bioquímicos intracelulares, provavelmente PGs e adenosina, aumentando a produção de EPO (LORENZI, 1999).

Desde 1977, quando foi purificada na urina de pacientes com anemia por Miyake *et al*, (MIYAKE, 1977) outras formas de EPO vêm sendo produzidas através de células de ovário de *hamster* chinês ou células renais de *hamster* recém-nascido, no qual foi inserido o gene humano (STABILE *et al*, 1991; AMAR *et al*, 1994). Atualmente, vem sendo usada para tratar a anemia associada ao câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), anemia aplástica, hemoglobinúria paroxística noturna, anemia falciforme, mielodisplasias e artrite reumatóide (HERRMANN *et al*, 1991).

Na IRC, a via subcutânea deve ser considerada a primeira escolha para administração da EPO durante a fase pré-diálise, por apresentar melhor relação custo/benefício, requerendo uma dose até 40% menor do fármaco. Por outro lado, nos pacientes mantidos em hemodiálise pode-se optar tanto pela via subcutânea quanto pela intravenosa (LUVIZZOTO *et al*, 1999; BESARAB *et al*, 2000; MORGAN, 2001; BOLAÑOS *et al*, 2002; FELDMAN *et al*, 2004).

A prevalência da deficiência de ferro em pacientes em hemodiálise durante tratamento com eritropoetina tem sido estimada entre 43 a 90%. Portanto, para o tratamento da anemia é necessário monitorar os estoques de ferro rotineiramente e tratar adequadamente sua deficiência (FISHBANE *et al*, 1997; LIN *et al*, 2001; CHURCHILL *et al*, 2002).

1.4 Metabolismo do ferro

Todas as células do organismo requerem ferro para desempenharem suas funções vitais e processos metabólicos. O ferro é encontrado na porção heme das proteínas como a hemoglobina, mioglobina, citocromo, flavoproteínas ou complexado com outras proteínas e bioquimicamente participa das reações de oxirredução. Pertence ao grupo transicional dos metais que partilham de duas importantes propriedades: a capacidade de existir em vários estados de oxidação e a capacidade de formar complexos estáveis. Por suas características químicas especiais tornou-se o componente mais importante das proteínas que carregam elétrons ou oxigênio. Seus estados de valência Fe^{+2} ou Fe^{+3} formam complexos octaédricos nos quais o metal é rodeado por seis ligantes. Na maioria dos complexos biológicos o ferro apresenta-se desta forma (CONRAD *et al*, 1999; EATON, 2002).

O organismo humano contém cerca de 45 mg de ferro/Kg de peso corporal e está distribuído da seguinte forma: hemoglobina 1500 a 3000 mg, mioglobina, catalase e citocromo 300 mg, no plasma ligado à proteína transportadora de ferro (transferrina) 3 a 4 mg e cerca de 600 a 1600 mg como ferro de depósito (CONRAD *et al*, 1999).

A quantidade total no organismo depende basicamente do peso corporal do indivíduo e do nível de sua hemoglobina circulante. Cada grama de

hemoglobina contém 3,4 mg de ferro. As reservas variam muito, sendo de 300 mg nas mulheres e 1000 mg nos homens. Um homem adulto perde cerca de 1mg de ferro diariamente através de secreções gastrintestinais ou descamação da pele; enquanto que nas mulheres as perdas correspondem à cerca de 1,5 mg/dia (LYNCH, 1995; RICHARD, 1997).

Em condições fisiológicas o ferro é absorvido da dieta apenas o suficiente para manter o equilíbrio da perda diária de 1 a 2 mg. O ferro apresenta um sistema peculiar interrelacionado de absorção, transporte, armazenamento e excreção. A excreção urinária por si só não é capaz de manter níveis ótimos do metal no organismo, tal como ocorre com a maioria dos constituintes plasmáticos, ao invés disso, a absorção constitui sua principal forma de regulação (CONRAD *et al*, 1999; EATON, 2002; WILLIAMS, 2003).

Normalmente, o ferro é estocado em dois tipos de células: macrófagos do fígado, baço e medula óssea ou nas células parenquimatosas hepáticas. Portanto, quando há balanço positivo de ferro, os depósitos aumentam tanto nos macrófagos quanto nas células do parênquima hepático. A cada dia, o sistema fagocítico mononuclear de um adulto com volume sanguíneo de 5000 mL remove aproximadamente 42 mL de sangue. Como 2 mL de sangue contém 1 mg de ferro, 21 mg de ferro são transferidos diariamente das hemácias para os macrófagos (EATON, 2002; HERRUZO, 2003).

Uma dieta balanceada contém cerca de 10 a 20 vezes o ferro necessário para suprir as necessidades do organismo, mas apenas cerca de 10% desse valor é absorvido. Em média, a dieta ocidental contém cerca de 6 mg de ferro elementar por cada 1000 calorias. Assim um adulto consumindo 2500 calorias consegue ingerir cerca de 15 mg de ferro diariamente. No entanto, esse valor não se aplica aos países subdesenvolvidos, onde as cifras de ferro e proteínas estão aquém das necessidades diárias do indivíduo. A porcentagem de absorção varia muito e está condicionada a três fatores: quantidade de ferro da dieta, disponibilidade para sua absorção e interações

independentes dos mecanismos de regulação existentes na mucosa, dentre eles os hábitos alimentares e associação a outros medicamentos (CONRAD *et al*, 1999; SCHÜMANN, 2001).

O ferro heme, de origem animal, derivado da hemoglobina e mioglobina, está prontamente disponível para absorção como molécula intacta do heme. Por outro lado, o ferro não-heme, derivado dos vegetais, representa a maior fração da dieta, porém apresenta biodisponibilidade limitada de absorção pelo fato de formar complexos insolúveis no estômago com fosfatos e oxalatos alimentares, assim como também, formar polímeros insolúveis de hidróxido férrico no meio alcalino do duodeno. Assim, tanto a ingestão calórica quanto o conteúdo da dieta irão determinar o aporte adequado de ferro (RICHARD, 1997; WILLIAMS, 2003).

Outros fatores influenciam de modo positivo ou negativo na absorção do ferro. A presença no bolo digestivo de ácido ascórbico, ácido succínico ou metionina facilitam a absorção do ferro (SCHÜMANN, 2001). Por outro lado, fitatos, fosfatos, pancreatina e antibióticos influenciam de modo negativo (SINGH *et al*, 2002). Estados disabsortivos, como sprue, doença celíaca ou qualquer distúrbio que cause diarreia prejudica substancialmente a absorção do ferro. Portanto, a biodisponibilidade do ferro depende da sua absorção que por sua vez, é influenciada por uma série de fatores (WILLIAMS, 2003). A absorção é aumentada pela deficiência de ferro e velocidade da eritropoese e diminuída quando ocorre sobrecarga. As células podem bloquear a absorção do ferro aumentando a formação de apoferritina (FISHBANE *et al*, 1997).

O ferro é absorvido primariamente no duodeno e jejuno proximal. Ions ferrosos provenientes da dieta penetram nas células da mucosa duodenal e da primeira porção do jejuno, estimulando a secreção de apoferritina. Ao entrar na luz intestinal o ferro é oxidado à sua forma trivalente e combina-se com a apoferritina para formar ferritina. Assim, os íons ferrosos são liberados a partir da ferritina e difundem-se no plasma, onde irão sofrer nova oxidação para

ligarem-se a transferrina, fechando assim, o ciclo de sua absorção (CONRAD *et al*, 1999).

Porém, para ser absorvido o ferro necessita ser captado, transportado e armazenado. No organismo, há três proteínas responsáveis por tais funções: transferrina, receptor da transferrina e ferritina, respectivamente (PIPERNO, 1998; CONRAD *et al*, 1999; KIRSCHBAUM, 1999; EATON, 2002).

A transferrina é uma glicoproteína sintetizada predominantemente no fígado, cujo peso molecular é de aproximadamente 80.000 dáltons, composta por uma única cadeia polipeptídica com dois sítios de ligação quimicamente distintos. É a principal proteína carreadora de ferro no fluido extracelular. De acordo com a ocupação de seus sítios de ligação é dividida em: apotransferrina (sem ferro), transferrina monoférrica (um átomo de ferro) e transferrina diférrica (dois átomos de ferro) (KIRSCHBAUM, 1999).

A concentração normal de ferro no plasma oscila entre 100 a 125 microgramas por 100 mL, representa um terço da capacidade total de combinação da transferrina existente no plasma. Na administração de ferro inorgânico por via intravenosa, o mesmo liga-se a transferrina livre. Quando ocorre saturação da capacidade de ligação instalam-se imediatamente os gravíssimos fenômenos da intoxicação por ferro (CONRAD *et al*, 1999; KIRSCHBAUM, 1999; EATON, 2002).

A dosagem da capacidade total de ligação ao ferro (CTLFe) corresponde a somatória dos sítios de ligação do ferro na transferrina. Portanto trata-se de uma medida indireta da transferrina. A capacidade latente de ligação do ferro (CLLFe) é a somatória dos sítios de ligação da transferrina não ligados ao o ferro (RICHARD, 1997).

Cerca de um terço do ferro do organismo encontra-se sob a forma de “depósito” composto de uma parte de ferritina e outra de hemossiderina. Isso constitui ferro de reserva, o qual é imediatamente mobilizado quando surge

necessidade. Muito pouco do ferro de estoque é acumulado por crianças e adolescentes devido à maior demanda do compartimento funcional. O estoque de ferro em adultos saudáveis depende do balanço entre o influxo e sua biodisponibilidade, bem como, das perdas fisiológicas ou patológicas de sangue (RICHARD, 1997).

A ferritina constitui o principal composto de armazenamento do ferro corporal, secretada pelos macrófagos apresentando meia-vida intravascular de apenas 5 a 10 minutos e removida do plasma pelas células do parênquima hepático. Sua função fisiológica ainda é desconhecida, entretanto, sua presença no plasma permite avaliar os estoques de ferro, pois reflete a quantidade de ferritina presente nos macrófagos (RICHARD, 1997; KIRSCHBAUM, 2002).

Cardiff em 1970 observou que existe uma relação quantitativa entre os níveis de ferritina sérica e os estoques de ferro. Desde então, esse parâmetro tem sido extensivamente usado para avaliar os estoques de ferro corporal, e em particular para detectar sua deficiência e sobrecarga, assim como também, para monitorar o tratamento da anemia na IRC (CAZZOLA, 1986).

A ferritina é freqüentemente usada como marcador dos estoques de ferro em pacientes urêmicos. Vários estudos demonstraram que a redução da concentração da ferritina apresenta alta especificidade para detectar deficiência de ferro em pacientes mantidos em hemodiálise em tratamento com eritropoetina. Por se tratar de uma proteína de fase aguda a determinação fica comprometida nas seguintes situações: inflamação, infecção, artrite reumatóide, neoplasias, tabagismo, doenças do colágeno, doença hepática ou renal crônica (LIPSCHITZ, 1974; JACOBS, 1975; KONIJN, 1977; LINH *et al*, 2001; MORGAN, 2001; KALANTAR-ZADEH *et al*, 2001).

As reservas normais de ferro estão distribuídas em proporções iguais entre fígado, medula óssea, baço e músculo esquelético. No fígado é estocado

nos hepatócitos e células de *Kupffer*, enquanto que na medula óssea e músculo esquelético está armazenado nas células do sistema reticuloendotelial. Assim, a sobrecarga de ferro caracteriza-se pelo acúmulo de ferro nesses órgãos de estoque sendo responsável por alterações funcionais e lesões às vezes irreversíveis (LYNCH, 1995; EATON, 2002; HERRUZO, 2003).

Sobrecarga de ferro ocorre na hemocromatose hereditária, a qual compreende uma desordem autossômica recessiva do metabolismo do ferro, o que resulta em dano tecidual. Cerca de 90% dos pacientes com hemocromatose hereditária são homozigotos para a mutação C282Y (LYNCH, 1995; CADET *et al*, 2003). Estudos epidemiológicos realizados em população do norte europeu e em vários países, inclusive Estados Unidos, demonstraram que entre 1 a 400 indivíduos são homozigotos para esse traço e a freqüência de genes heterogêneos é em torno de 1:20 e 1:10, respectivamente. Entretanto, menos de 10 % dos homozigotos irão desenvolver hemocromatose (COSGWELL *et al*, 1998; BELL *et al*, 2000; CADET *et al*, 2003).

Em certas ocasiões a sobrecarga não está diretamente relacionada a fatores genéticos, assim ocorre sobrecarga secundária em um grupo heterogêneo de desordens. Por exemplo, na β -talassemia maior e na anemia sideroblástica ocorre sobrecarga em decorrência das múltiplas transfusões sangüíneas associadas a eritropoese ineficiente. Ocorre ainda, na doença hepática alcoólica crônica, porfiria cutânea tardia, anemias hemolíticas, infecções, em alguns tipos de câncer, ferroterapia oral ou parenteral excessiva associada à eritropoese ineficiente (LYNCH, 1995; PIPERNO, 1998; KLETZMAYR, 2002; HERRUZO, 2003).

Sinais e sintomas de falência hepática são vistos com freqüência. Cerca de 30% dos pacientes com cirrose desenvolvem carcinoma hepatocelular. Anormalidades endócrinas são comuns, por exemplo, cerca de 30 a 60% dos pacientes manifestam diabetes mellitus, há ainda, diminuição da libido, atrofia testicular, impotência e amenorréia. Aproximadamente 10 % dos pacientes apresentam alguma alteração cardíaca e cerca de um terço

eventualmente sofrem de falência cardíaca ou arritmias (LYNCH, 1995; HIMMELMANN *et al*, 1999). A remoção do ferro melhora a função cardíaca, a tolerância aos carboidratos nos diabéticos insulino dependentes e a função hepática. A pigmentação da pele diminui, mas há pouca melhora das funções sexuais e da artropatia (HIMMELMANN *et al*, 1999).

Os mecanismos pelos quais a sobrecarga crônica de ferro causa dano aos tecidos ainda não foram completamente esclarecidos. Acredita-se que sejam resultantes da produção de radicais livres que medeiam as reações peroxidativas e que promovem dano celular nas moléculas de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. A sobrecarga diminui o consumo de oxigênio celular e os níveis hepáticos de ATP e ADP (LYNCH, 1995).

O diagnóstico de hemocromatose em pacientes sintomáticos depende da demonstração da sobrecarga de ferro nas células do parênquima hepático (POWELL *et al*, 1998; BELL *et al*, 2000). O aumento da saturação da transferrina é considerado o melhor exame para triagem, valores acima de 50% em homens e em mulheres pós-menopausa ou maior que 60% em mulheres pré-menopausa prediz sobrecarga de ferro. A concentração da ferritina plasmática é um parâmetro vantajoso, pois estima a quantidade de ferro presente nos tecidos de estoque, mas em contrapartida, encontra-se elevada em várias situações não relacionadas com a sobrecarga de ferro. Concentrações de ferritina acima de 200 $\mu\text{g/L}$ em mulheres pré-menopausa e acima de 300 $\mu\text{g/L}$ em homens e mulheres pós-menopausa indica que há excesso de ferro (MCDONNELL *et al*, 1998; HIMMELMANN *et al*, 1999; MORGAN, 2001; CADET *et al*, 2003; HERRUZO, 2003).

Entretanto, o melhor teste para diagnóstico de hemocromatose ou sobrecarga de ferro é a biópsia hepática, particularmente quando a concentração de ferritina for superior a 1000 $\mu\text{g/L}$ (PIPERNO, 1998; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ *et al*, 1999; POWELL *et al*, 2000; CADET *et al*, 2003; HERRUZO, 2003).

No paciente com IRC existem três distúrbios da homeostase normal do ferro que predispõem ao desenvolvimento de sua deficiência. O mais significativo deles, especialmente no paciente em hemodiálise, é a perda crônica de sangue. O segundo distúrbio do metabolismo do ferro em pacientes dialisados é a pouca disponibilidade de ferro para os precursores eritróides, na medula óssea. E o terceiro ocorre devido ao decréscimo de sua absorção entérica. Portanto, na IRC, os estoques de ferro estão condicionados às perdas sangüíneas, seqüestro pelo sistema reticuloendotelial e diminuição de sua absorção intestinal (FISHBANE *et al*, 1997).

A suplementação de ferro tem sido recomendada para todos os pacientes em uso de EPO, a menos que apresentem sobrecarga de ferro, pois a deficiência funcional ou absoluta de ferro é a causa mais importante de resposta inadequada ao tratamento com EPO. Fishbane *et al* (1997) afirmam que a verdadeira incidência desta deficiência durante terapia com EPO é um fator ainda não completamente esclarecido, pois tal condição carece de marcadores seguros.

Em adição, a síntese de hemoglobina depende do fornecimento adequado de ferro. Porém, a determinação do nível ideal dos parâmetros hematológicos para o renal crônico é um valor ainda não completamente estabelecido (STABILE *et al*, 1991). De acordo com *National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative* - NKF/DOQI (2002), o Hct alvo deve estar em torno de 33-36% e Hb 11-12g/dL. Estes são os mesmos valores estabelecidos pela Portaria SAS/MS n 437 de 08/10/2001, que trata sobre o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento de reposição e manutenção dos estoques de ferro em IRC da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (BRASIL, 2001) e que são os mesmos índices determinados pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

Fishbane *et al* (1990), num ensaio clínico com 53 pacientes, em uso de EPO, observaram que apenas 44% tiveram Hct superior a 30% e em 1995, cerca de 55% destes pacientes alcançaram este mesmo resultado. Markowitz

et al (1997), durante um estudo prospectivo mostraram que um grupo de 38 pacientes aumentaram suas médias de Hb de 6,93 para 10,39 g/dL, ao passo que os níveis de Hct não ultrapassaram 30%. Araújo (1999) num ensaio clínico com 54 renais crônicos em hemodiálise, em tratamento com EPO, em Fortaleza, Ceará encontrou uma médias de Hct $24,6 \pm 0,6\%$ e Hb $8,6 \pm 0,29$ g/dL. Estes pacientes apresentaram remissão dos sintomas da anemia, com notável melhora da qualidade de vida. Bailie *et al* (2000) observaram que o Hct de pacientes tratados com ferro oral e EPO foi de 31,8%, comparado com 34,4% com aqueles que receberam ferro IV. Deferrari *et al* (2002) estudaram 39 pacientes com IRC em hemodiálise, em uso de EPO e constataram que os pacientes tratados com ferro parenteral apresentaram aumento estatisticamente significativo em relação aos pacientes tratados com ferro oral com relação aos níveis de Hct (ferro parenteral: $29,62 \pm 6,43 \%$; ferro oral: $26,36 \pm 2,73$) e Hb (ferro parenteral: $9,5 \pm 1,86$; ferro oral: $8,69 \pm 0,87$ g/dL).

Dois parâmetros comumente utilizados para avaliar a deficiência de ferro em IRC são a ferritina sérica (FS) e o índice de saturação da transferrina (IST). Ambos são medidas indiretas dos estoques de ferro. O IST < 16% indica que o ferro presente é insuficiente para manter as taxas normais de eritropoese e pode indicar deficiência funcional (LIN *et al*, 2001).

Para o paciente em diálise, o diagnóstico de deficiência de ferro é feito quando se observa FS < 100 ng/mL, IST < 20% ou porcentagem de hemácias hipocrômicas > 10%. No entanto, alguns estudos demonstraram valores de FS acima de 300 ng/mL coexistindo com deficiência de ferro. Stable *et al* (1991), utilizando IST < 20% como marcador de deficiência de ferro, observaram que 14 semanas após o início do tratamento com EPO, 80% dos pacientes necessitaram suplementação de ferro por via endovenosa. Isto sugere que a reposição de ferro durante tratamento com EPO é um fenômeno relativamente precoce e, geralmente, ocorre durante os primeiros 3 a 4 meses após o início do tratamento.

A deficiência absoluta ou funcional de ferro representa um importante papel na fisiopatogenia da anemia na IRC. Daí a necessidade de repor ou manter os estoques de ferro no renal crônico em hemodiálise.

Assim, a administração por via oral deve ser o tratamento de escolha para estes pacientes, no entanto, alguns estudos sugerem que pacientes em hemodiálise não absorvem ferro normalmente, por via gastrointestinal, mostrando que na maioria deles, a suplementação com ferro oral não é eficaz. Todavia, Araújo (1999) num ensaio clínico com 54 renais crônicos em hemodiálise, em tratamento com EPO, constatou que dos 28 pacientes que fizeram uso do ferro oral, 11 (39,3%) obtiveram e mantiveram a resposta, com suplementação exclusiva com ferro oral. Atribuindo-se este resultado, à realização do balanço inicial do ferro preciso, seguido de suplementação adequada, associado ainda, ao fato de que 72,7% destes pacientes (8) apresentavam ferro medular adequado (ARAÚJO, 1999).

O uso do ferro endovenoso freqüentemente leva a uma redução das necessidades das doses de EPO. Fishbane *et al* (1997) estudaram 52 pacientes em hemodiálise com ferritina maior que 100 ng/ml e saturação de transferrina maior que 15%. Os pacientes receberam ferro oral ou ferro dextran, após quatro meses, a média do Hct em pacientes tratados com ferro oral foi de 31,8%, comparado com 34,4% com aqueles que receberam ferro endovenoso ($p < 0,05$). O aumento do Hct foi associado com a redução das doses de EPO. Os autores concluíram que o uso regular de ferro endovenoso levou à melhora da eritropoese com redução das doses de EPO.

A suplementação com ferro endovenoso parece ser o tratamento mais efetivo em urêmicos mantidos em hemodiálise. Todas as preparações aumentam a eficiência da EPO com conseqüente manutenção dos estoques de ferro. As três principais formas disponíveis são: ferro dextran (EUA), gluconato de ferro sódico (disponível na Europa e recentemente nos EUA) e o sacarato de hidróxido de ferro III (adotado no Brasil). Apenas o tamanho molecular, a velocidade de liberação e a biodisponibilidade diferenciam estas formulações.

O sacarato e o gluconato são as menores moléculas e por isso liberam mais rapidamente o ferro para a transferrina, o que provoca maiores elevações nos níveis de ferritina, quando comparados ao dextran. Além disso, as reações anafilactóides com o gluconato e sacarato ocorrem raramente e estima-se que a frequência seja proporcional à dose administrada e dependa da velocidade de infusão. A incidência na Europa é de 74 reações com gluconato de ferro sódico em 2,7 milhões de aplicações por ano. Todavia, as reações anafiláticas são mais graves e segundo Deferrari et al ocorrem exclusivamente com o ferro dextran e envolvem anticorpos pré-formados ao medicamento, tendo incidência de 0,7% das aplicações, com mortalidade em torno de 40% (DEFERRARI *et al*, 2002).

A disponibilidade de ferro é fundamental para o sucesso do tratamento da anemia em pacientes com IRC em hemodiálise. Para otimização do tratamento, no entanto, torna-se imprescindível monitorar os estoques de ferro rotineiramente e tratar adequadamente sua deficiência.

2. JUSTIFICATIVA

No período de agosto a outubro de 2002, o Centro de Farmacovigilância do Estado do Ceará (CEFACE), recebeu 56 notificações de reações adversas, ocorridas em sete clínicas de hemodiálise em Fortaleza, Ceará, após administração por via endovenosa do sacarato de hidróxido de ferro III. As reações relatadas por médicos, enfermeiros e pacientes foram: rubor facial, dor torácica, hipotensão, hipertensão seguida de hipotensão severa, mal-estar geral, hiperemia conjuntival, sufocamento, calor, baixo frêmito na fístula arteriovenosa (FAV), trombose de FAV, calafrios, dispnéia, cefaléia, dor abdominal, diarreia e sudorese. Essas reações ocorreram logo após a infusão do sacarato e os sinais e sintomas desapareceram com a suspensão do medicamento e administração de corticóides e/ou anti-histamínicos.

Em função deste surto de reações adversas, a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA), elaborou as seguintes recomendações para o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no Tratamento de Reposição e Manutenção dos Estoques de Ferro com Sacarato de Hidróxido de Ferro III, em Pacientes com IRC:

- ❖ **Critérios de exclusão:** pacientes com história de hipersensibilidade ao medicamento; pacientes do sexo feminino com ferritina sérica > 500ng/mL ou IST > 50%; pacientes do sexo masculino com ferritina sérica > 600ng/mL ou IST > 50%; pacientes que estejam apresentando quadro febril, processos infecciosos e/ou inflamatórios, portadores de insuficiência hepática ou aqueles que estejam fazendo uso de interferons ou antivirais.
- ❖ **Critérios de suspensão:** suspender temporariamente quando: IST > 50% e/ou ferritina sérica > 500ng/mL para mulheres e 600ng/ml para homens.
- ❖ **Critérios de administração:** tempo mínimo de 30 minutos, nos últimos 30 minutos de diálise por via endovenosa, durante a sessão de diálise, diluído em 100 mL de soro fisiológico 0,9%.

- ❖ **Critérios de reinclusão:** após retorno de ferritina < 120ng/ mL para mulheres e 370ng/ mL para homens e/ou IST < 50%. Recomenda-se reiniciar com 50% da dose anterior.

Em virtude do significativo número de reações adversas ocorridas num curto intervalo de tempo, tornou-se imprescindível a realização de estudos para investigar, avaliar e esclarecer os fatores determinantes destas reações. Assim, resolvemos avaliar o tratamento da anemia em pacientes com IRC em hemodiálise, em Fortaleza, Ceará, no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2005. Este estudo resultará em benefícios para os pacientes renais crônicos em hemodiálise, possibilitando melhoria de sua qualidade de vida, já que a anemia é responsável pelas altas taxas de morbidade e mortalidade associadas à IRC. Em adição, fornecerá informações relevantes ao sistema de saúde a cerca do tratamento de reposição e manutenção dos estoques de ferro em pacientes com IRC em hemodiálise, servindo assim de subsídio para outros projetos de pesquisa nesta área, o que justifica a sua realização.

OBJETIVOS

- Descrever e avaliar comparativamente o tratamento da anemia em pacientes com IRC, em uso de EPO, tratados com ferro oral e ferro endovenoso em duas clínicas de hemodiálise em Fortaleza, Ceará.
- Avaliar a anemia em pacientes com IRC, em hemodiálise, através da determinação dos níveis de Hct e Hb.
- Avaliar a resposta ao tratamento com ferro nas duas diferentes vias de administração.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1. Desenho do Estudo

Trata-se de estudo observacional descritivo em pacientes com IRC em hemodiálise, de abordagem quantitativa realizado no município de Fortaleza, Ceará. Segundo Santos *et al* (1998), “a pesquisa quantitativa tem maior poder de generalização dos achados científicos.”

4.2. Local do estudo

O estudo foi desenvolvido em duas clínicas de hemodiálise, em Fortaleza, Ceará. Criadas em 1981, as duas clínicas foram desde o início reconhecidas pela qualidade e eficácia no tratamento da IRC.

Na busca constante de qualidade, em 1998, formaram parceria com a *Renal Therapy Services* (RTS), passando a fazerem parte de uma rede internacional. A RTS foi criada em janeiro de 1995 para o gerenciamento de Serviços de Nefrologia. Foi o objetivo claro de eficácia e qualidade que conduziu a rede RTS, já em seus cinco anos de existência ao gerenciamento de mais de duas centenas de clínicas de diálise espalhadas pelo mundo.

Os mais atuais protocolos médicos de aceitação internacional são viabilizados em cada clínica através do *Medical Advisory Board* (MAB), um Conselho de Nefrologistas em nível nacional atua em conjunto com as duas clínicas e com os MAB dos outros países. Isso garante aos pacientes atendidos em Fortaleza um tratamento compatível aos melhores do mundo.

Além disso, as clínicas da rede são informatizadas e ligadas *on-line* com o escritório central de cada país que integrado às outras clínicas e à rede mundial RTS, permite um gerenciamento eficaz.

4.3. População do estudo

A população do estudo correspondeu a 89 pacientes atendidos em duas clínicas de hemodiálise, em Fortaleza, Ceará. Deste total 62 (71%) pacientes estavam usando exclusivamente sulfato ferroso oral (grupo I), 09 (10%) faziam uso exclusivo do sacarato de hidróxido de ferro III administrado por via endovenosa (grupo II), e 18 (19%) faziam uso de ambos (grupo III).

4.4. Seleção da amostra

Crítérios de Inclusão: foram incluídos no estudo pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise que faziam uso de eritropoetina recombinante humana associada ao sacarato de hidróxido de ferro e/ou combinada com sulfato ferroso.

Crítérios de Exclusão: foram excluídos os pacientes com dados incompletos ou quando se recusaram a participar do estudo não assinando o termo de consentimento.

4.5. Coleta de Dados

4.5.1. Fonte

De 165 casos selecionados, apenas 89 (54%) compuseram o banco de dados da pesquisa. Considerou-se como principal fonte de dados o prontuário. Quando o mesmo não apresentava todas as informações necessárias à pesquisa, a consulta estendia-se ao mapa mensal de resumo dos resultados dos exames laboratoriais.

4.6. Descrição das Variáveis

4.6.1 Variáveis de Identificação

- **Idade:** Variável quantitativa numérica expressa em anos da seguinte forma: 15 ← 20; 20 ← 30; 30 ← 40; 40 ← 50; 50 ← 60; 60 ou mais.
- **Sexo:** Masculino ou feminino, variáveis dicotômicas.

4.6.2 Variáveis Relacionadas à IRC

- **Doença de base:** Doença que resultou em IRC: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, glomerulonefrite, rim policístico tipo adulto, outra IRC, lúpus eritematoso sistêmico, IRC congênita, calculose renal, síndrome nefrótica, doença cardíaca e renal hipertensiva, síndrome de Alport, pielonefrite obstrutiva crônica e mieloma múltiplo. Variáveis qualitativas nominais.
- **Tempo de diálise:** Variável qualitativa ordinal expressa em meses.
- **Hemoglobina (Hb):** Variável quantitativa contínua expressa em g/dL.
- **Hematócrito (Hct):** Variável quantitativa contínua expressa em %.
- **Ferro sérico (FeS), ferritina e índice de saturação da transferrina (IST):** Variáveis quantitativas contínuas expressas, respectivamente em: ug/dL, ng/mL e %.
- **Capacidade latente de ligação do ferro (CLLFe) e capacidade total de ligação do ferro (CTLFe):** Variáveis quantitativas contínuas expressas em ug/dL.

4.7 Análise Estatística

Os dados foram analisados no programa SPSS versão 10.0. Os resultados foram apresentados pelo cálculo das médias e desvios padrões dos parâmetros estudados.

Para a análise estatística utilizou-se as seguintes técnicas: testes de associação do qui-quadrado com nível de significância de 5% e ANOVA.

4.8 Aspectos Éticos

Antes de iniciar a coleta dos dados o projeto de pesquisa foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, obtendo parecer favorável.

Foi solicitado o consentimento dos gestores das respectivas clínicas, garantido-lhes o anonimato das instituições e das pessoas cujos registros compõem o banco de dados da pesquisa. Para tanto foi elaborado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes (ANEXO), atendendo ao que determina a Resolução n 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

RESULTADOS

5.1 Características demográficas da população

Esta pesquisa foi realizada com portadores de IRC em duas clínicas de hemodiálise de Fortaleza, Ceará, no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2005. Participaram deste estudo 89 pacientes, 56 do sexo masculino e 33 do sexo feminino, com idade entre 15 e 90 anos, com média geral de $49,71 \pm 18,01$ anos (**Figura 1**). O peso corporal variava de 34 a 82 Kg, com média geral de $53,6 \pm 3,3$ Kg.

O tempo de diálise, o qual foi estimado a partir da data da primeira diálise variou de 9 a 406 meses, com média de $44,71 \pm 54,08$ meses.

A hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus e a glomerulopatia foram as doenças de base que apresentaram maior prevalência, respectivamente (**Figura 2**).

A hipertensão arterial sistêmica levou à IRC 24 (26,97%) pacientes, destes 6, na faixa etária de 40 a 50 anos, 9 entre 50 a 60 anos e 7 acima dos 50 anos. Em adição, 2 pacientes com hipertensão arterial sistêmica evoluíram para IRC ainda na juventude entre 20 a 30 anos. O diabetes mellitus acometeu 16 (17,98%) pacientes, sendo 1 na faixa que compreende 20 a 30 anos, outro por volta dos 40 anos, 8 após 50 anos e 6 pacientes com mais de 60 anos. Sete pacientes com glomerulonefrite evoluíram para IRC, destes 4 na faixa etária de 15 a 20 anos e entre 20 a 30, 30 a 40 e 50 a 60 anos 1 paciente em cada uma destas faixas. O lúpus eritematoso sistêmico foi visto em 2 pacientes entre 20 a 40 anos. A doença cardíaca e renal hipertensiva e a pielonefrite obstrutiva crônica acometeram 1 paciente acima dos 50 anos, respectivamente. A nefrosclerose hipertensiva acometeu 3 pacientes, sendo 1 entre 50 a 60 anos e 2 acima dos 60 anos (**Tabela 1**).

Dos 89 integrantes do estudo, 62 (71%) faziam uso exclusivo de ferro oral, 9 (10%) tomavam apenas ferro endovenoso e 18 (19%) ambos **(Figura 3)**.

Por ocasião do estudo, fez-se uma análise comparativa e constatou-se pelo teste ANOVA que não houve diferenças estatisticamente significantes do Hct e da Hb entre os grupos ($p > 0,05$). Pelo teste qui-quadrado verificou-se que não houve associação do IST e da FS entre os grupos ($p > 0,05$).

5.2 Descrição do balanço do ferro

O FeS dos 89 participantes da pesquisa, variou de 18 a 103 $\mu\text{g/dL}$, com média de $49,11 \pm 19,66 \mu\text{g/dL}$; 76,4% dos pacientes apresentaram FeS baixo e 23,6% apresentaram FeS normal **(Tabela 2)**.

A CLLFe de 87 pacientes, dos 89 participantes do estudo, variou de 124 a 366 ng/dL , com média de $234,73 \pm 52,09 \text{ng/dL}$; 3,45% dos pacientes apresentaram CLLFe diminuída, 75,86% normal e 20,69% aumentada **(Tabela 3)**.

A CTLFe de 87 pacientes, dos 89 participantes do estudo, variou de 157 a 422 ng/dL ; com média de $280,1 \pm 56,49 \text{ng/dL}$; 31,03% dos pacientes apresentaram CTLFe diminuída e 68,97% aumentada **(Tabela 4)**.

5.3 Descrição do Grupo I

Dos 89 participantes do estudo, 62 tomaram exclusivamente ferro oral e apresentaram média de idade de $51,71 \pm 17,61$ anos; tempo de diálise de $49,58 \pm 59,98$ meses e médias de Hb de $10,74 \pm 1,54 \text{g/dL}$ e Hct $32,66 \pm 4,27\%$. Quarenta e sete por cento apresentaram FS $< 100 \text{ng/mL}$, 50% entre 100-800 ng/mL e 3,23% apresentaram FS $> 800 \text{ng/mL}$. Com relação ao IST,

um paciente dos 62 deste grupo não tinha este dado registrado, assim 67,21% apresentaram IST < 20% e 32,79% entre 20-50% (**Tabela 5**).

5.4 Descrição do Grupo II

Dos 89 participantes do estudo, 09 tomaram exclusivamente ferro endovenoso. As características laboratoriais foram as seguintes: idade $40,24 \pm 18,1$ anos; tempo de diálise $30,45 \pm 26,64$ meses; Hb $10,27 \pm 1,45$ g/dL; Hct $31,49 \pm 4,26\%$ (dados em média \pm desvio padrão). Onze por cento apresentaram FS < 100 ng/mL, 88,89% entre 100-800 ng/mL e nenhum paciente apresentou FS > 800 ng/mL; 77,78% dos integrantes deste grupo apresentaram IST < 20% e 22,22% entre 20-50% (**Tabela 6**).

5.5 Descrição do Grupo III

Dos 89 participantes do estudo, 18 tomaram ferro e endovenoso. As características laboratoriais foram as seguintes: idade $53,56 \pm 16,49$ anos; tempo de diálise $37,63 \pm 46,94$ meses; Hb $9,92 \pm 1,37$ g/dL; Hct $30,62 \pm 3,72\%$ (dados em média \pm desvio padrão). Quarenta e cinco por cento apresentaram FS < 100 ng/mL, 55,56% entre 100-800 ng/mL e nenhum paciente apresentou FS > 800 ng/mL; 76,47% dos integrantes deste grupo apresentaram IST < 20% e 23,53% entre 20-50% (**Tabela 7**).

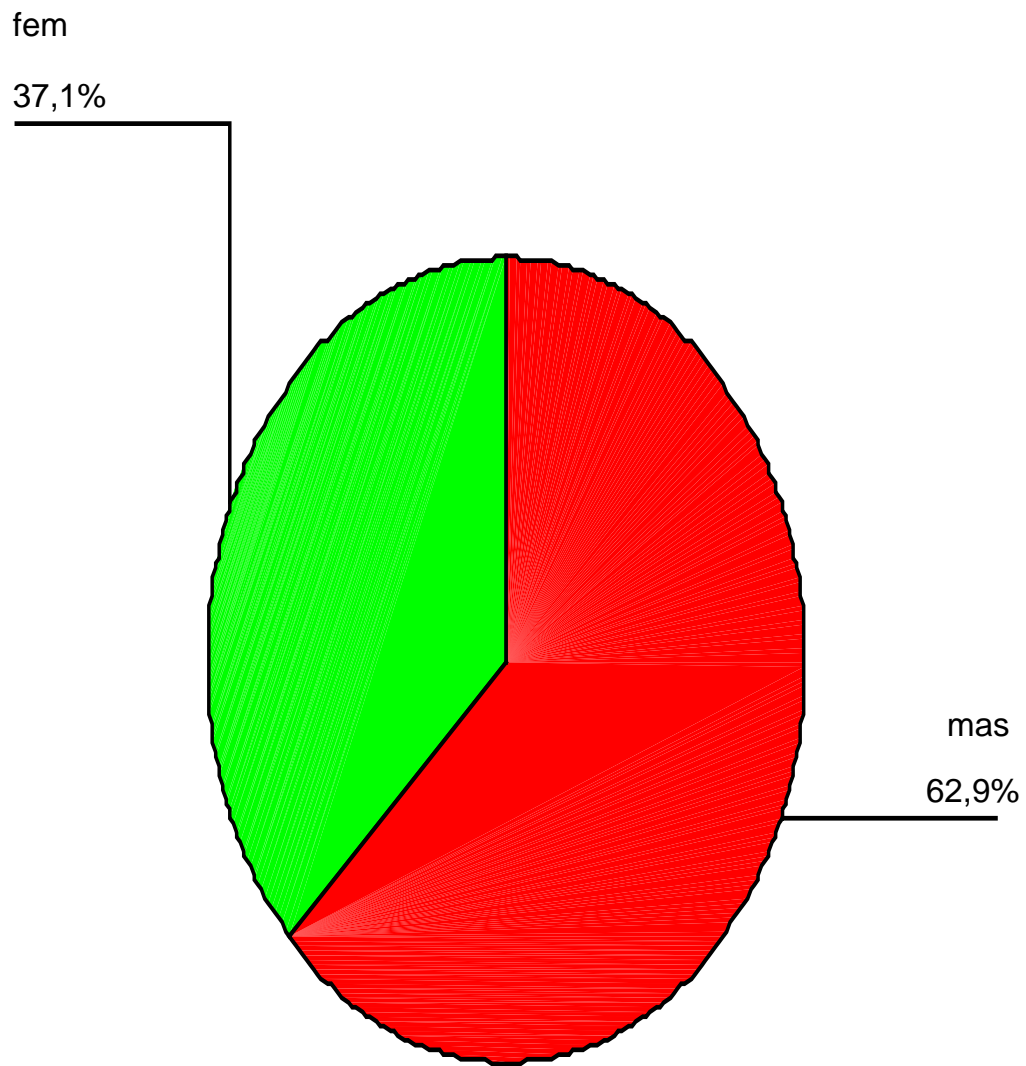


Figura1. Distribuição dos 89 casos de acordo com o sexo

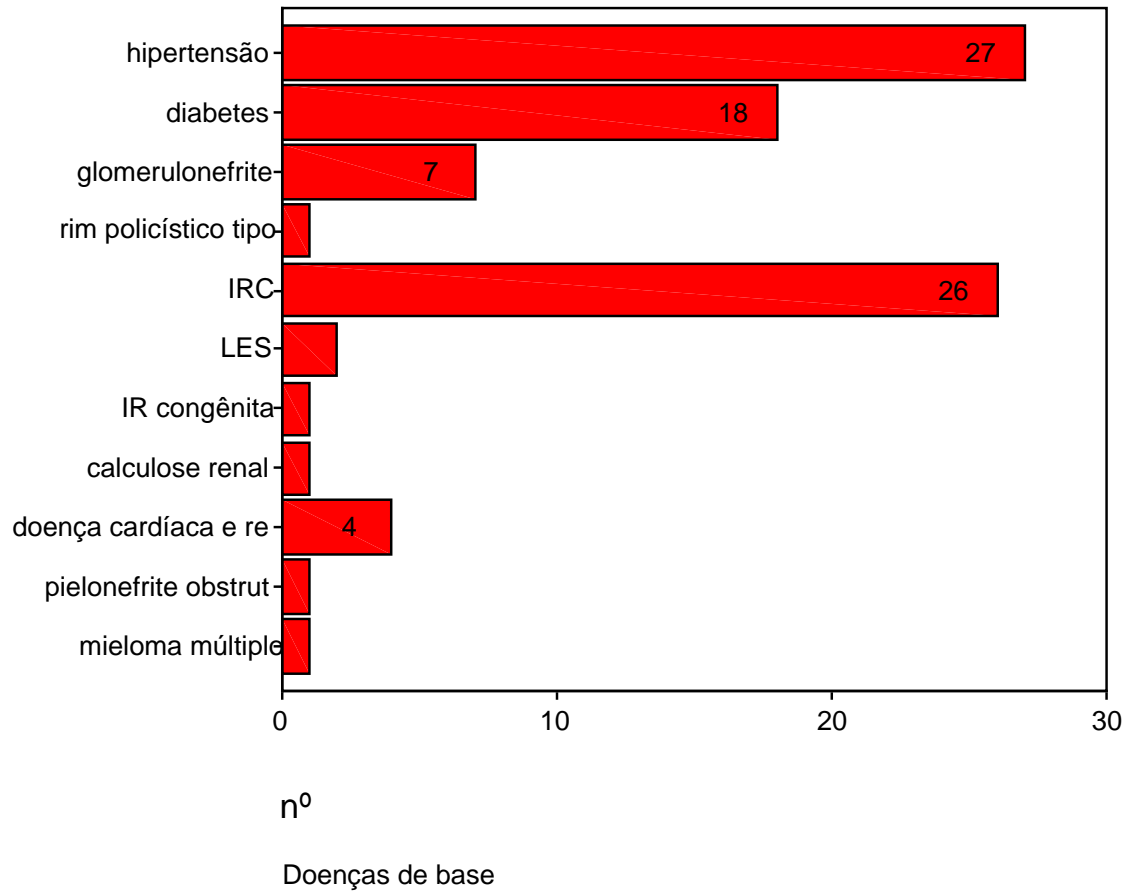


Figura 2. Doenças de base

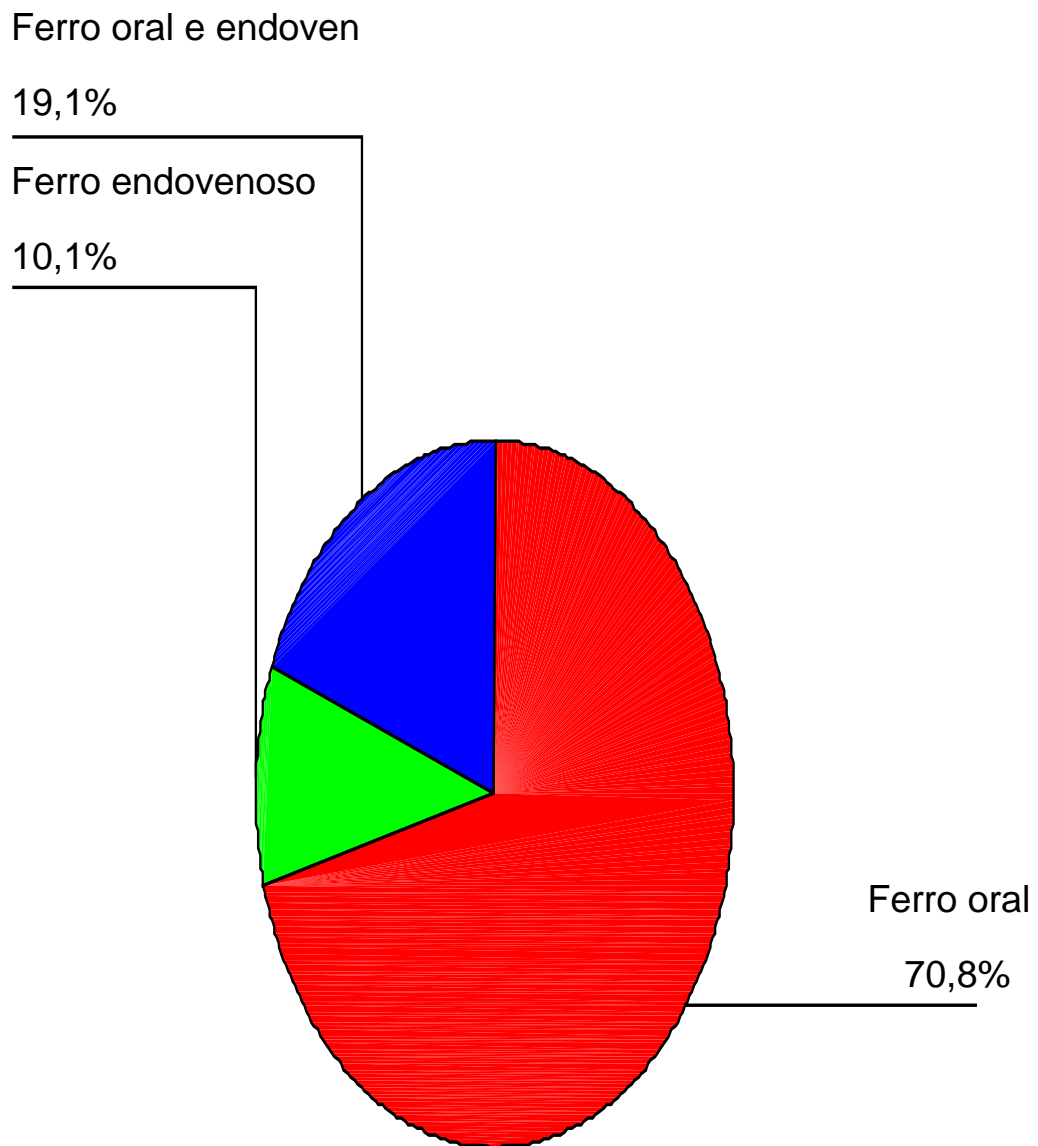


Figura 3. Distribuição dos casos por grupo terapêutico.

Tabela 1. Tipos de doenças de base por faixa-etária

	Faixa-etária										Total			
	15 a 20		21 a 30		31 a 40		41 a 50		51 a 60		61 ou mais		n°	%
	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%		
DOE† hipertensão			2	5,00			6	7,50	10	3,48	9	6,00	27	0,34
diabetes			1	2,50			1	6,25	10	3,48	6	4,00	18	0,22
glomerulonefrit	4	7,14	1	2,50	1	0,00			1	4,35			7	7,87
rim policístico t							1	6,25					1	1,12
IRC	3	2,86	2	5,00	7	0,00	4	5,00			10	0,00	26	9,21
LES			1	2,50	1	0,00							2	2,25
IR congênita							1	6,25					1	1,12
calculose renal			1	2,50									1	1,12
doença cardíaca hipertensiva					1	0,00	2	2,50	1	4,35			4	4,49
pielonefrite obs									1	4,35			1	1,12
mieloma múltip							1	6,25					1	1,12
Total	7	0,00	8	0,00	10	0,00	16	0,00	23	0,00	25	0,00	89	0,00

Tabela 2. Valores do ferro sérico em 89 pacientes.

		Nº	%	X
FERRO SÉRICO	< 60	68	76,40	39,93±1,96(10,47)
	60 - 180	21	23,60	77,04±1,96(13,78)
TOTAL		89	100,00	49,11±1,96(19,66)

Tabela 3. Valores da capacidade latente de ligação do ferro em 87 pacientes.

		Nº	%	X
CLLFe	< 140	3	3,45	130,33±1,96(5,69)
	140 - 180	66	75,86	164±1,96(11,66)
	> 280	18	20,69	248,53±1,96(43,04)
TOTAL		87	100,00	234,73±1,96(52,09)

Tabela 4. Valores da capacidade total de ligação do ferro em 87 pacientes.

		Nº	%	X
CTLFe	< 250	27	31,03	215,69±1,96(29,36)
	250 - 450	60	68,97	309,08±1,96(38,97)
TOTAL		87	100,00	280,1 ±1,96(56,49)

Tabela 5. Características laboratoriais dos 89 pacientes.

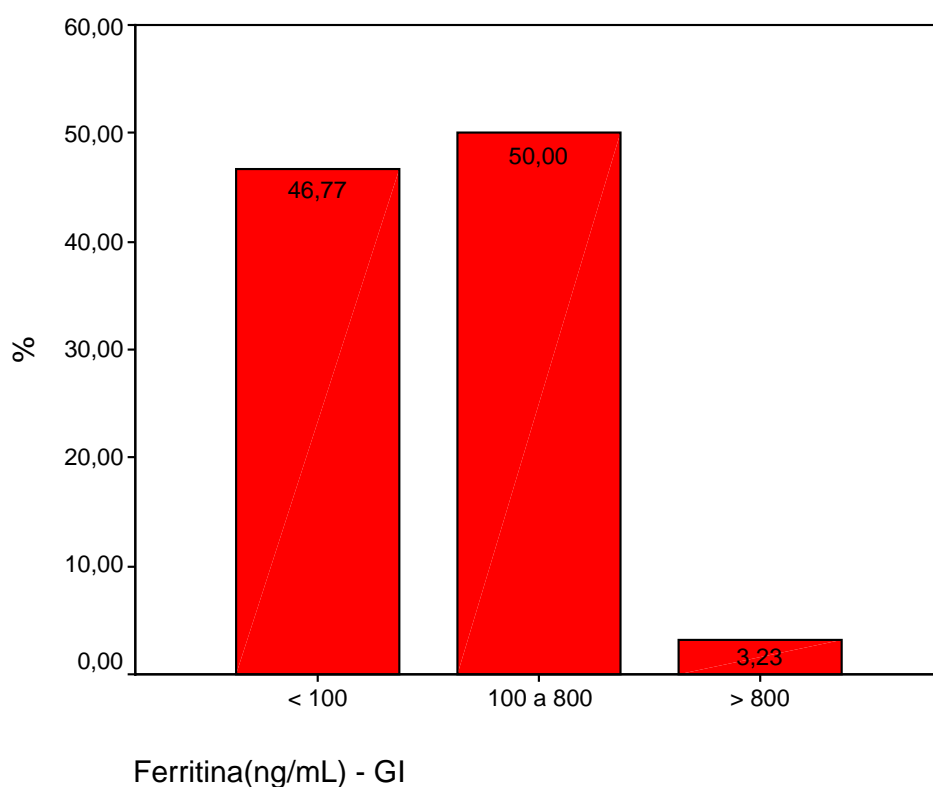
VARIÁVEIS	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
Idade (anos)	51,71±1,96(17,61)	40,24±1,96(18,1)	53,56±1,96(16,49)
Tempo de diá (meses)	49,58±1,96(59,98)	30,45±1,96(26,64)	37,63±1,96(46,940)
Hemoglobina (Hb) (g/dL)	10,74±1,96(1,54)	10,27±1,96(1,45)	9,92±1,96(1,37)
Hematócrito (Hct) (%)	32,66±1,96(4,27)	31,49±1,96(4,26)	30,62±1,96(3,72)
Ferritina (ng/dL)	206,09±1,96(218,730)	168,68±1,96(179,43)	271,54±1,96(184,89)
Índice de saturação da transferrina (IST) (%)	18,03±1,96(7,12)	14,84±1,96(5,57)	18,69±1,96(11,72)

Tabela 6. Valores de ferritina sérica (FS) por grupo terapêutico.

		Grupo		GII	GIII	Total			
		GI				Nº	%		
		Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Ferritina(ng/mL)	< 100	29	46,77	1	11,11	8	44,44	38	42,70
	100 a 800	31	50,00	8	88,89	10	55,56	49	55,06
	> 800	2	3,23					2	2,25
Total		62	100,00	9	100,00	18	100,00	89	100,00

Tabela 7. Valores do índice de saturação da transferrina por grupo terapêutico.

		Grupo GI		GII		GIII		Total	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Índice de saturação da transferrina	< 20	41	67,21	7	77,78	13	76,47	61	70,11
	20 a 50	20	32,79	2	22,22	4	23,53	26	29,89
Total		61	100,00	9	100,00	17	100,00	87	100,00

**Figura 4.** Valores de ferritina sérica (FS) dos 62 pacientes tratados com ferro oral.

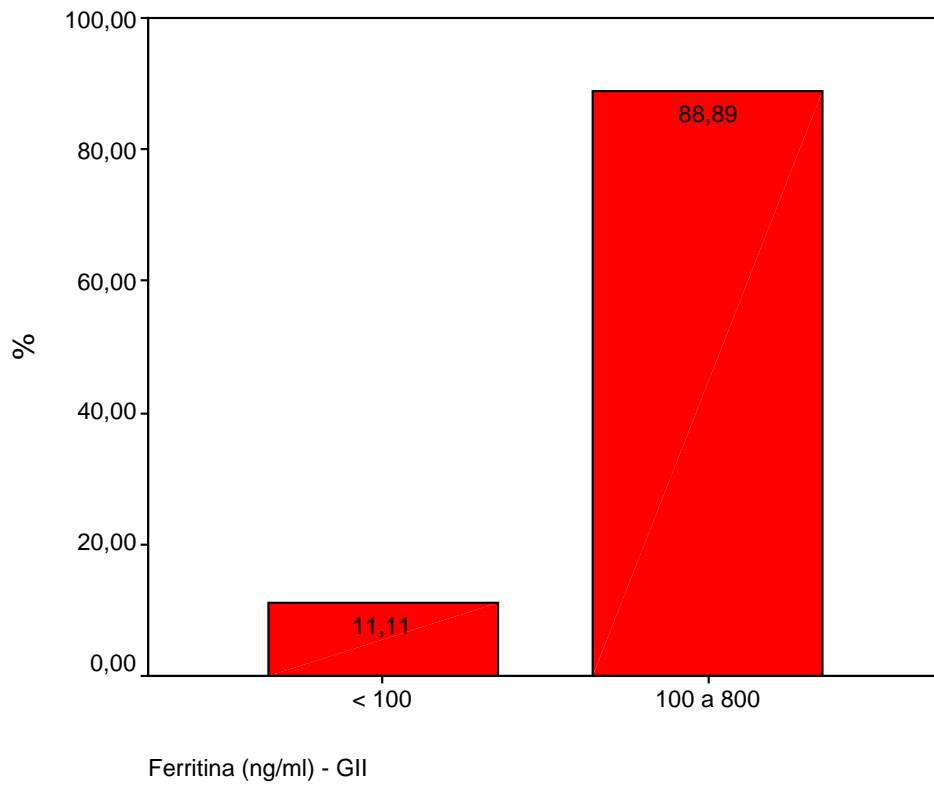


Figura 5. Valores de ferritina sérica (FS) dos 09 pacientes tratados com ferro endovenoso.

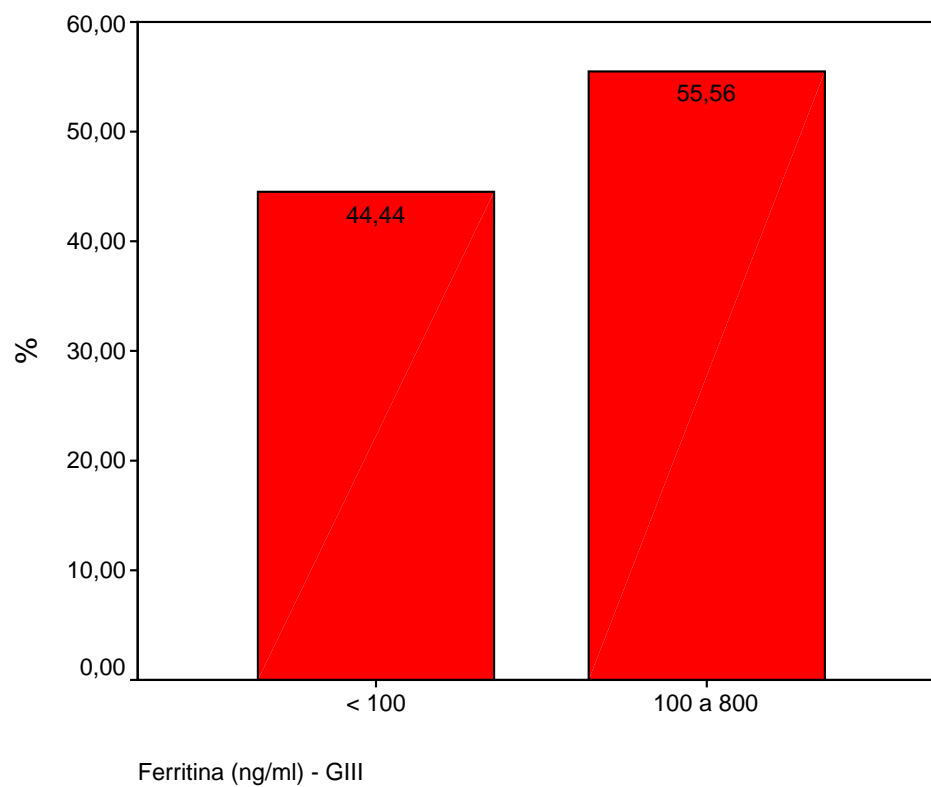


Figura 6. Valores de ferritina sérica (FS) dos 18 pacientes tratados com ferro oral e endovenoso.

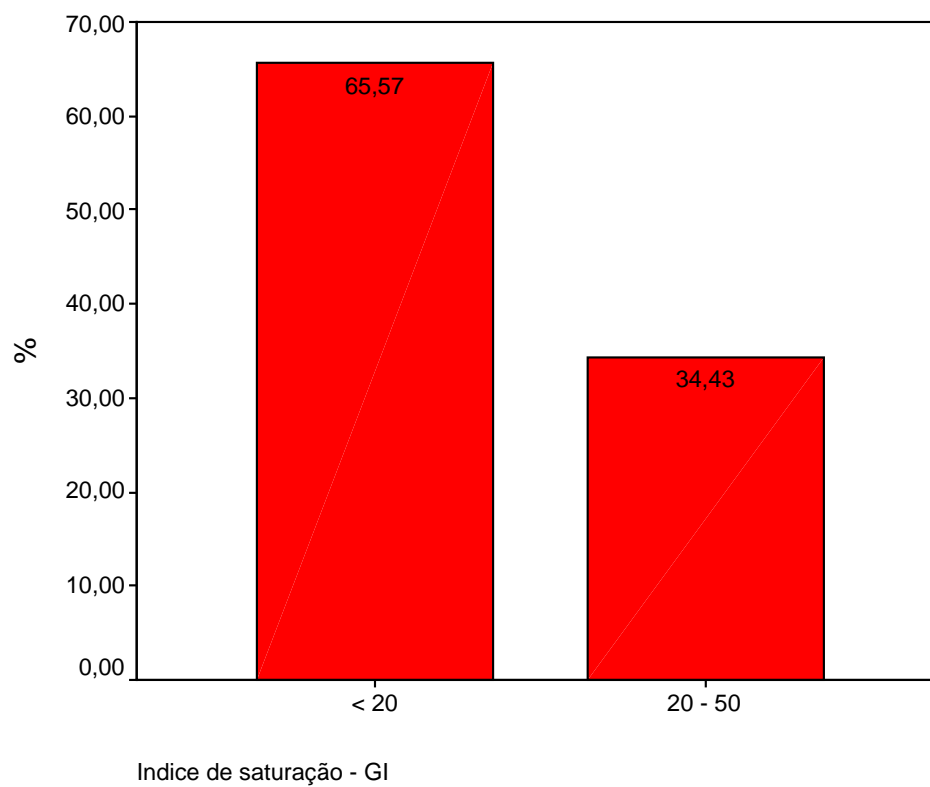


Figura 7. Valores do índice de saturação da transferrina dos 62 pacientes tratados com ferro oral.

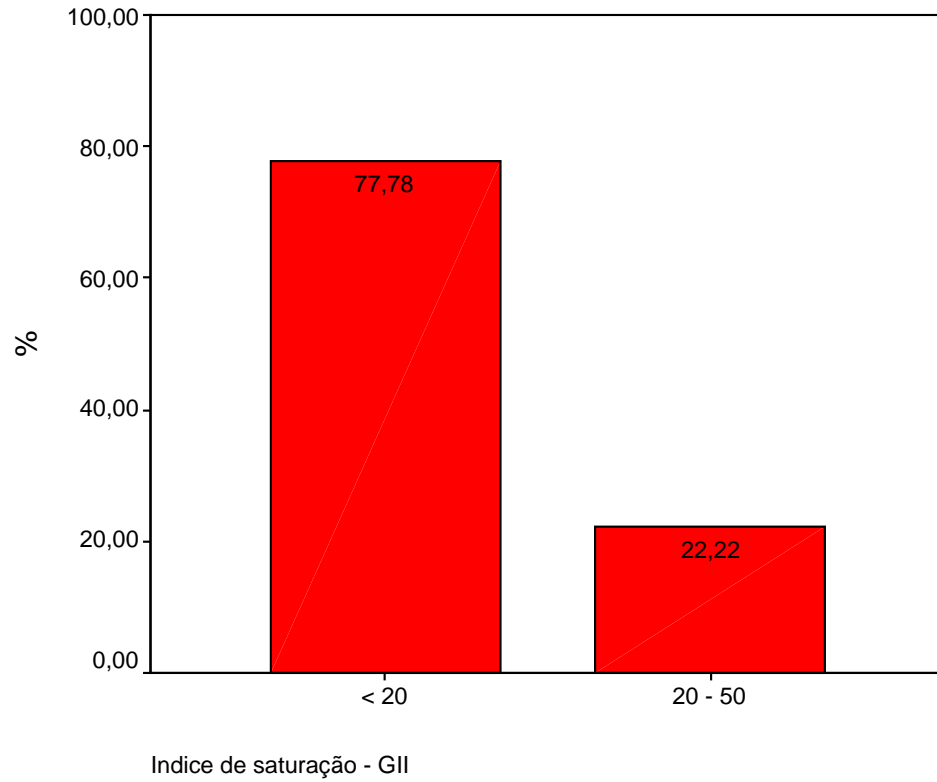


Figura 8. Valores do índice de saturação da transferrina dos 09 pacientes tratados com ferro endovenoso.

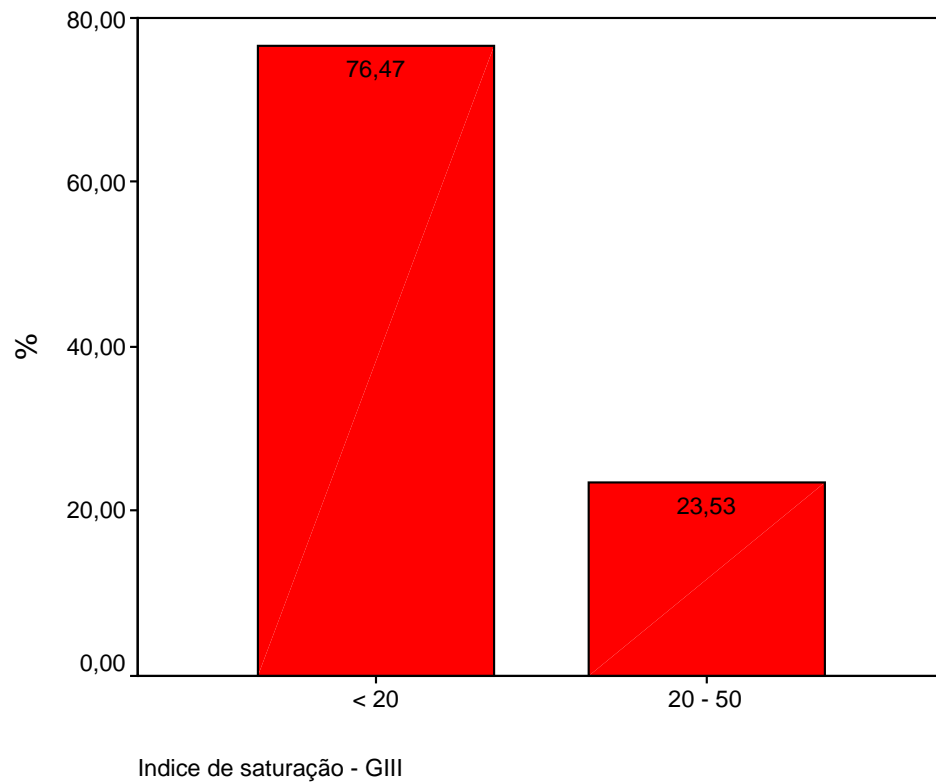


Figura 9. Valores do índice da saturação da transferrina dos 18 pacientes tratados com ferro oral e endovenoso.

DISCUSSÃO

A observação é uma técnica de coleta de dados para conseguir informações. Não consiste apenas em ver e ouvir, mas também em examinar fatos ou fenômenos que se deseja estudar. É um elemento básico de investigação científica, utilizado na pesquisa de campo e se constitui na técnica fundamental da Antropologia (LAKATOS *et al*, 2002).

Para Selltitz, a observação torna-se científica à medida que:

- “a)convém a um formulado plano de pesquisa;
- b)é planejada sistematicamente;
- c)é registrada metodicamente e está relacionada a proposições mais gerais, em vez de ser apresentada como uma série de curiosidades interessantes;
- d)está sujeita a verificações e controles sobre a validade e segurança (LAKATOS *et al*, 2002).”

Os estudos observacionais descritivos apresentam como função primordial, a exata descrição de certas características quantitativas da população. Geralmente contêm um grande número de variáveis e utilizam técnicas de amostragem para que apresentem caráter representativo. Quando pesquisam aspectos qualitativos como atitudes e opiniões, empregam escalas que permitem a quantificação (ALMEIDA FILHO *et al*, 2003).

Em geral, este tipo de estudo apresenta vantagens, tais como: facilidade de execução, baixo custo relativo, simplicidade analítica, além da possibilidade de geração de hipóteses (ALMEIDA FILHO *et al*, 2003).

Os estudos observacionais apresentam uma série de limitações, entre as quais destacam-se as seguintes: baixo poder analítico; a ocorrência espontânea não pode ser prevista, o que impede, muitas vezes, o observador de presenciar o fato; a duração dos acontecimentos pode ser rápida ou demorada e os fatos podem ocorrer simultaneamente; vários aspectos da vida

cotidiana, particular, podem não ser acessíveis ao pesquisador (LAKATOS *et al*, 2002).

O presente estudo é do tipo observacional descritivo de abordagem quantitativa com o objetivo de descrever o tratamento da anemia em pacientes com IRC, em hemodiálise. A anemia é o principal fator limitante da capacidade física, intelectual e profissional do paciente com IRC, em hemodiálise. Acomete moderada ou gravemente 75% dos pacientes adultos e a quase totalidade das crianças. Embora a associação entre anemia e IRC tenha sido descrita por Richard Bright há mais de 150 anos, somente com o advento da EPO tornou-se possível entender o papel do rim e da EPO na sua fisiopatogenia (MIYAKE, 1977; STABILE *et al*, 1991; ROSSERT *et al*, 2002). Ao longo destes últimos anos, a EPO vem sendo amplamente utilizada, mostrando-se eficaz em cerca de 95% dos casos (LUVIZZOTO *et al*, 1999). Todavia, a deficiência de ferro é a principal causa de resposta inadequada a terapia com EPO. Assim, o tratamento com ferro tem sido recomendado para todos os pacientes tratados com EPO, exceto aqueles que apresentarem sobrecarga de ferro (LYNCH, 1995).

Então, para avaliar o tratamento da anemia nestes pacientes é de fundamental importância estabelecer-se um balanço de ferro preciso e confiável. Porém, os parâmetros analisados durante a pesquisa foram medidas indiretas dos estoques deste elemento no organismo. Segundo Araújo (1999), o balanço do ferro para ser preciso e confiável deve ser definido a partir da avaliação do ferro medular. Contudo, devido ao custo associado a esta técnica não possível a sua realização. Com isso, a principal limitação do estudo foi o fato de não podermos avaliar com precisão os estoques de ferro no organismo.

Neste estudo pôde-se constatar que as doenças de base que apresentaram maior prevalência em ordem decrescente foram: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e glomerulonefrite. A hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus são exemplos de doenças sistêmicas que direta ou indiretamente podem comprometer a função renal. Por outro lado, a

glomerulonefrite consiste em doença própria dos rins, podendo ter origem imunológica, congênita ou infecciosa.

Aproximadamente 70% dos pacientes avaliados faziam uso de sulfato ferroso oral. Alguns estudos sugerem que no renal crônico a absorção do ferro oral poderá estar normal ou diminuída. De fato, a suplementação oral apresenta absorção limitada em decorrência de determinados fatores gastrintestinais, tais como: azia, náuseas e diarreia, cuja incidência é 25% (Fishbane *et al* 1997). Apenas 10% dos pacientes avaliados faziam uso do sacarato de hidróxido de ferro III. Estudo comparativo com ferro oral e endovenoso, mostrou que apenas o ferro endovenoso foi capaz de fornecer quantidades adequadas de ferro durante o tratamento com EPO. Singh *et al* (2002) mostraram que mais de 30% do ferro endovenoso administrado ao paciente com IRC fica estocado nas células do sistema reticuloendotelial, tornando-o indisponível para a eritropoese. Assim, o paciente tratado com ferro endovenoso pode apresentar durante avaliação laboratorial deficiência de ferro, apesar de possuir ferro em estoque.

Em adição, cerca de 20% dos integrantes do estudo usaram ambas as formas de tratamento com ferro. Os pacientes deste grupo começaram tomando ferro oral e depois houve necessidade de substituição para o tratamento com ferro endovenoso. A intolerância gastrintestinal foi referida em cerca de 30% destes pacientes. Enquanto que 70% mudaram o tratamento devido ao fato de serem hiporresponsivos ao ferro oral, tendo que receber terapia endovenosa.

De uma forma geral, os pacientes apresentaram Hct de 32% e Hb de 11 g/dL. Diante destes valores observa-se que estes pacientes responderam satisfatoriamente ao tratamento com ferro e EPO, conseguindo atingir o alvo estabelecido pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento de reposição e manutenção dos estoques de ferro em IRC da Secretaria Estadual de Saúde do Ceará (SESA-CE).

Os parâmetros utilizados para avaliar os estoques de ferro foram os seguintes: FeS, CLLFe, CTLFe, FS e o IST.

O FeS representa o ferro quelado à transferrina biologicamente disponível para ser fixado pelo tecido eritropoético e incorporado ao heme. Na IRC não é um parâmetro confiável pois, a interleucina-1 diminui a síntese de transferrina, reduzindo seus níveis (LORENZI, 1999). Neste estudo, 76,4% dos pacientes apresentaram FeS baixo e 23,6% normal.

A CLLFe consiste na capacidade residual da transferrina de ligar-se ao ferro, ou seja, é a capacidade total da transferrina de ligar-se ao ferro, subtraída do ferro já à ela quelado (CARVALHO, 1996). Em geral, 3,45% dos integrantes da pesquisa apresentaram CLLFe diminuída, 75,86% normal e 20,69% aumentada.

Em adição, a CTLFe refere-se ao somatório do ferro quelado à transferrina e da capacidade residual da transferrina de ligar-se ao ferro (CARVALHO, 1996). Assim, nesta pesquisa 31,03% dos participantes apresentaram CTLFe diminuída e 68,97% aumentada.

Dois parâmetros comumente utilizados para avaliar os estoques de ferro na IRC são a FS e o IST. Como a ferritina é uma proteína de fase aguda do estado inflamatório, seus níveis podem aumentar diante uma infecção e/ou inflamação e na uremia. Níveis de ferritina abaixo de 100 ng/mL representam deficiência absoluta de ferro em pacientes com IRC em hemodiálise. Todavia, alguns estudos demonstraram valores de Fs acima de 300 ng/mL coexistindo com deficiência de ferro. Em adição, o IST não necessariamente reflete os estoques de ferro, uma vez que está sujeito às grandes flutuações do FeS e da transferrina plasmática.

Dos 89 participantes do estudo, 62 tomaram exclusivamente ferro oral. A média do Hct foi maior que 32% e da Hb foi maior que 10 g/dL. Observa-se que estes pacientes alcançaram os valores de Hct e Hb estabelecidos pelo

protocolo da SESA-CE para o tratamento da anemia em pacientes com IRC. Assim, pôde-se constatar que para o tratamento da anemia da IRC o ferro oral pode ser tão efetivo quanto o endovenoso. Além disso, o tratamento por via oral apresenta vantagens como baixo custo, facilidade de administração e a não ocorrência de reações adversas de hipersensibilidade. No entanto, alguns pacientes podem apresentar intolerância gástrica ao ferro oral, o que pode limitar seu uso no renal crônico. É importante destacar ainda que, durante a ferroterapia na IRC é imprescindível avaliar o custo/benefício em cada paciente. Diante do exposto, fica claro que o ferro oral deve ser o tratamento de escolha para os pacientes renais em hemodiálise, devendo-se optar pela via parenteral somente na vigência de intolerância gástrica ou diante de deficiência absoluta ou função de ferro confirmada através da avaliação do ferro medular.

Metade dos pacientes do grupo I apresentaram níveis de ferritina sérica entre 100 e 800 ng/mL. Em contraste, a grande maioria dos pacientes deste grupo (67,21%) apresentaram IST < 20%, não satisfazendo o objetivo da ferroterapia, que é manter este parâmetro entre 20 e 50%. Assim, observa-se que apesar dos integrantes deste grupo terem apresentado níveis ótimos de Hct e Hb, a avaliação dos estoques de ferro não revelou bons resultados.

Dos 89 participantes do estudo apenas nove fizeram uso exclusivo de ferro endovenoso. O sacarato de hidróxido de ferro III distribuído pelo Laboratório Althana Farma é a única apresentação de ferro endovenoso registrada e aprovada para uso no Brasil. As reações anafiláticas com o uso do sacarato ocorrem raramente e estima-se que a frequência seja proporcional à dose administrada (DEFERRARI *et al*, 2002).

Os valores de Hct e Hb encontrados neste grupo foram, respectivamente: 31% e 10g/dL. Analisando-se estes parâmetros pode-se observar que esta modalidade de tratamento alcançou os objetivos propostos no protocolo clínico para o tratamento da anemia da IRC. Por outro lado, os parâmetros utilizados para avaliar os estoques de ferro não apresentaram bons

resultados, uma vez que, o IST em cerca de 80% dos integrantes deste grupo foi menor que 20%, ficando aquém dos valores estabelecidos pela SESA-CE.

Dezoito participantes desta pesquisa tomaram ferro oral e endovenoso. Estes pacientes iniciaram o tratamento da anemia com ferro oral e depois passaram a fazer uso de suplementação endovenosa. Os integrantes deste grupo apresentaram 30% de Hct e 9,92g/dL de Hb. Então, diante destas observações, pode-se concluir que o ferro endovenoso foi decisivo para otimizar o tratamento da anemia nesse grupo de pacientes. Sabe-se, no entanto, que o ferro endovenoso é o tratamento mais efetivo para correção da anemia associada à IRC em pacientes em hemodiálise. Porém, as reações adversas de hipersensibilidade podem ocorrer com o uso do ferro endovenoso, o que não se aplica ao ferro oral.

Os resultados deste estudo indicam que o uso do ferro para a correção da anemia em pacientes com IRC em Fortaleza, Ceará está sendo efetivo independentemente da formulação farmacêutica empregada. Porém, para otimizar o tratamento é necessário monitorar rotineiramente os estoques de ferro e tratar adequadamente sua deficiência.

CONCLUSÃO

1. Constatou-se que o tratamento da anemia em pacientes com IRC em hemodiálise obedece aos critérios clínicos estabelecidos pela SESA-CE para estes pacientes. Assim, o tratamento da anemia vem sendo feito de maneira racional e sistemática, priorizando manter níveis adequados de Hct e Hb.
2. Analisando-se os grupos pode-se concluir que a anemia encontra-se bem controlada e estabilizada independente da via de administração do ferro.
3. Com este estudo descritivo pôde-se observar que a grande maioria dos pacientes foi responsiva ao tratamento com ferro oral, contrariando um grande número de pesquisas que apontam esta forma de tratamento como ineficaz para o paciente renal crônico em hemodiálise.

ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M.Z. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In:_____. **Epidemiologia e Saúde**. 5 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. p. 149-170.

AMAR, D. *et al*. Correção da anemia da insuficiência renal crônica pela eritropoetina humana recombinante liofilizada por via subcutânea. **Rev Assoc Bras Med**, v. 40, n. 2, p. 101-107, 1994.

ARAÚJO, A. A. L. B. Metabolismo do ferro nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica em uso de eritropoetina recombinante humana. **Dissertação de mestrado do departamento de medicina clínica da Universidade Federal do Ceará, 1999.**

BAILIE, G.R. *et al* .Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. **Am J Kidney Dis**, v. 35, n. 1, p. 1-12, jan. 2000.

BANDEIRA, M.F.S. Conseqüências hematológicas da uremia. In: RIELLA, M.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 477-486.

BELL, H. *et al*. The clinical expression of hemochromatosis in Oslo. **Scand J Gastroenterol**, n. 12, 2000.

BESARAB, A *et al* . Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. **Am J Nephrol**, v. 11, p. 530-538, 2000.

BOLAÑOS, L. *et al*. Contínuos intravenous sodium ferric gluconate improves efficacy in the maintenance phase of EPOrHu administration in hemodialysis patients. **Am J Nephrol**, v. 22, p. 67-72, 2002.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos**. Resolução 196. Brasília: CNS, 1996.

CADET, E. *et al.* A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. **J Intern Med**, v. 253, p. 217-224, 2003.

CANÇADO, R.D. *et al.* Anemia de doença crônica. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 24, n. 2, p. 127-136, 2002.

CARVALHO, W.F. **Técnicas médicas de hematologia e imunohematologia**. 3 ed. Belo Horizonte: Cultura Médica, 1996. p. 270-282.

CAZZOLA, M. Red cell ferritin as a diagnostic tool. **Br J Haematol**, v. 62, p. 209-213, 1986.

CHURCHILL, D.N. *et al.* Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. **Am J Kidney Dis**, v. 39, n. 2, p. 376-382, 2002.

COGSWELL, M.E. *et al.* Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. **Ann Intern Med**, v. 129, n. 11, p. 971-979, 1998.

CONRAD, M.E. *et al.* Iron absorption and transport. **Am J Med Sci**, v. 318, n. 4, p. 213-229, 1999.

DEFERRARI, R. *et al.* Suplementação de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise: um ensaio clínico. **Rev Hosp Clin Porto Alegre**, v. 20, n. 3, p. 202-212, 2002.

DELEAU, J. *et al.* Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. **Ped Nephrol**, n. 8, p. 472-476, 1994.

EATON, J.W.; QIAN, M. Molecular bases of cellular iron toxicity. **Free Rad Biol & Med**, v. 32, n. 9, p. 833-840, 2002.

ESCHBACH, J.W. *et al.* Iron balance in hemodialysis patients. **Ann Intern Med**, v. 87, p. 710-713, 1977.

FEIMAN, R.; CASTRO, E.M.; PANIAGUA, G.G. La anemia em la insuficiência renal crônica. **Bol Med Hosp Infant México**, v. 38, n. 2, p. 231-241, mar. 1981.

FELDMAN, H.L. *et al.* Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. **Am J Soc Nephrol**, v. 15, p. 1623-1632, 2004.

FISHBANE, S. *et al.* Iron management in end-stage renal disease. **Am J Kidney**, v. 29, p. 319-333, 1997.

HERRMANN, F. *et al.* Treatment of patients with anemia of malignancy with recombinant human erythropoietin. **Contrib Nephrol**, v. 88, p. 238-247, 1991.

HERRUZO, J.A S. Actitud a seguir ante um estado de sobrecarga de hierro. **Rev Esp Enferm Digest**, v. 95, n. 5, p. 343-350, 2003.

HIMMELMANN, A . *et al.* Cloning of the hereditary hemochromatosis gene: implications for pathogenesis, diagnosis, and screening. **J Lab Clin Med**, v. 133, n. 3, p. 229-236, 1999.

JACOBS, A; PATH, F.R.C.; WORWOOD, M. Ferritin in serum. **New Engl J Med**, v. 292, n. 18, p. 951-956, maio 1975.

JUNGERS, P. *et al.* Beneficial influence of recombinant human erythropoetin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 16, p. 307-312, 2001.

KALANTAR-ZADEH, K. *et al.* Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v. 37, n. 3, p. 564-572, mar. 2001.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. **Am J Kidney Dis**, v. 39 (Suppl 2): S1-S246, 2002.

KIRSCHBAUM, B. Hypotransferrinemia of chronically hemodialyzed patients. **Artificial Organs**, v. 23, n. 12, p. 1047-1054, 1999.

_____. Serial ferritin concentrations in hemodialysis patients receiving intravenous iron. **Clinic Nephrol**, v. 57, n. 6, p. 452-456, 2002.

KLAG, M.J. *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. **New Engl J Med**, n. 334, p. 13-18, 1996.

KLETZMAYR, J.; SUNDER-PLASSMANN, G.; HÖRL, W.H. High dose intravenous iron: a note of caution. **Nephrol Dia Transplant**, v. 17, p. 962-965, 2002.

KONIJN, A M.; HERSHKO, C. Ferritin syntesis in inflammation. **Br J Haematol**, v. 37, n. 7, 1977.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A.; **Técnicas de pesquisa**: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados. 5 ed. São Paulo: Atlas, 2002. p. 272-286.

LEE, G.R. *et al.* As anemias normocíticas, normocrômicas. In: Wintrobe, M.M. *et al.* **Clin Hematol**, v. I. 1 ed. São Paulo: Editora Manole, 1998. p. 968-995.

LEVIN, A. Anaemia in the patient with renal insufficiency: documenting the impact and reviewing treatment strategies. **Nephrol Dial Transplant**, v. 14, n. 2, p. 292-295, 1999.

LINH, T.L. *et al.* Effectiveness of a pharmacist-implemented anemia management protocol in an outpatient hemodialysis unit. **Am J Pharmac Health-System**, v. 58, n. 21, p. 2061-2065, nov. 2001.

LIN, J.L. *et al.* Short-term small-dose intravenous iron trial to detect functional iron deficiency in dialysis patients. **Am J Nephrol**, v. 21, p. 91-97, 2001.

LIPSCHITZ, D.A.; COOK, J.D.; FINCH, C.A. . A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. **New Engl J Med**, v. 290, n. 22, p. 1213-1216, maio 1974.

LORENZI, T.F. Anemias. In:_____. **Manual de Hematologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. p.217-326.

LUVIZZOTO, M.L. *et al.* Eficácia da eritropoetina administrada por via intravenosa em doses baixas na anemia associada à insuficiência renal crônica. Estudo de 20 pacientes em hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 21, n. 2, p. 59-63, 1999.

LYNCH, S.R. Iron overload: prevalence and impact on health. **Rev Nutr**, v. 53, n. 9, p. 255-260, set. 1995.

MACDONNELL, S.M. *et al.* Strategies to increase detection of hemochromatosis. **Ann Intern Med**, v. 129, n. 11, p. 987-992, 1998.

MARKOWITZ, G.S. *et al.* An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. **Clin Nephrol**, v. 48, n. 1, p. 34-40, 1997.

MAZZUCHI, N. *et al.* Incidência y prevalência del tratamiento de la insuficiéncia renal extrema en Latinoamérica. **Nefrologia Latinoam**, n. 9, p. 191-195, 2002.

MILLER, O; GONÇALVES, R. R. Doenças dos rins e vias urinárias. In: _____. **Laboratório para o clínico**. 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 519-532.

MORGAN, H.E.G.; GAUTAM, M.; GEARY, D.F. Maintenance intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients. **Ped Nephrol**, v. 16, p. 779-783, 2001.

MIYAKE, T.; KUNG, C.K.H.; GOLDWASSER, E. Purification of human erythropoietin. **J Chemic Biology**, v. 252, p. 5558-5564, 1977.

PIPERNO, A. Classification and diagnosis of iron overload. **Haematologica**, v. 83, p. 447-455, 1998.

POWELL, L.W. *et al.* Diagnosis of hemochromatosis. **Ann Intern Med**, v. 129, n. 11, p. 925-931, 1998.

_____. Haemochromatosis in the new millenium. **J Hepatol**, v. 32, n. 1, p. 48-62, 2000.

RICHARD, R. Anemia por deficiência de fatores. In: _____. **Laboratório Clínico**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 20-30.

RIELLA, M.C. Fisiopatologia da uremia. In: _____. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 456-476.

RIYUZO, M.C. *et al.* Insuficiência renal na criança. **J Bras Nefrol**, v. 25, n. 4, p. 200-208, 2003.

RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, A .M. *et al.* Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. **Am J Kidney Dis**, v. 34, n. 3, p. 508-513, set. 1999.

ROMÃO JÚNIOR, J.E. Insuficiência renal crônica. In: CRUZ, J. **Nefrologia**. São Paulo: Sarvier, 1995. p. 187-200.

ROMÃO JÚNIOR, J.E. *et al.* Censo Sociedade Brasileira de Nefrologia 2002: Informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. **J Bras Nefrol**, v. 25, p. 188-199, 2003.

ROSSERT, J.A. *et al.* Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 17 (Suppl 1), p. 19-28, 2002.

SCHÜMANN, K. Safety aspects of iron in food. **Ann Nutr & Metabol**, v. 45, p. 91-101, 2001.

SCHENA, F.P. Epidemiology of end-stage renal disease. International comparisons of renal replacement therapy. **Kidney Int**, v. 57: S39-S45, 2000.

SILVERBERG, D.S. *et al.* The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. **Clin Nephrol**, v. 55, n. 3, p. 212-219, 2001.

SINGH, N.P. *et al.* Current recommendations on iron therapy in anaemia of chronic renal failure. **JAPI**, v. 50, p. 1295-1302, out. 2002.

SOARES, C.M.B. *et al.* Curso clínico da insuficiência renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 23, n. 3, p. 117-125, 2003.

STABILE, C. *et al.* Eritropoetina recombinante para o tratamento da anemia do paciente renal crônico em hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 13, n. 2, p. 45-54, jun. 1991.

STIGANT, C. *et al.* Strategies for the care of adults with chronic kidney disease. **Am J Canadian Med Association**, v. 168, n. 12, p. 1553-1560, jun. 2003.

TAPOLYAI, M. *et al.* r.hu-Erythropoietin (EPO) treatment of pre-ESRD patients slows the rate of progression of renal decline. **Cent Biomed Nephrol**, v. 4, n. 1, p. 1007-1010, jun. 2003.

WILKENS, K.G. Cuidado nutricional na doença renal. In: MAHAN, L.K. **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 9. ed. São Paulo: Roca, 1998. p. 787-822.

WILLIAMS, S.R. Minerais. In: _____. **Fundamentos de nutrição e dietoterapia**. 6. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p. 144-173.

ZATS, R. *et al.* Nephrology in Latin América, with emphasis on Brazil. **Kidney Int**, v. 83: S131-S134, 2003.