



Secretaria
de Vigilância em Saúde

Extraído do
Boletim Eletrônico
ANO 03, N° 03
10/11/2003
Pag. 4 a 6

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Edifício Sede - Bloco G - 1º Andar
Brasília-DF
CEP: 70058-900
Fone: (0xx61) 315.3777

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLOGICO

Reações adversas ao ferro III endovenoso

REAÇÕES ADVERSAS DEPOIS DA ADMINISTRAÇÃO DO SACARATO DE HDRÓXIDO DE FERRO III ENDOVENOSO EM UNIDADES DE HEMODIÁLISE, FORTALEZA-CE, 2002 - RESULTADOS PRELIMINARES

Introdução

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem como uma das suas atribuições dispor de forma gratuita, à população brasileira, intervenções relacionadas às pessoas com insuficiência renal crônica (IRC), incluindo as sessões de hemodiálise. Nos pacientes com IRC, a anemia grave é comum, já que a produção de hormônio (i.e. eritropoetina) responsável pelo estímulo da produção de células vermelhas do sangue (CVS) é reduzida. A eritropoetina de engenharia genética é uma ferramenta usada para auxiliar a resposta da medula óssea.

A administração de diferentes formulações de ferro (Fe) oral ou parenteral atua em sinérgica com a eritropoetina na produção de CVS. Na última década, o uso de formulações de Fe endovenoso tem sido cada vez mais comum, mas as reações adversas (RAs) de várias formas, a exemplo da anafilaxia, têm sido relatadas como um problema particularmente relacionado a formulação do ferro dextrose (DEXTRANÒ). A partir de situações como essa, recentemente, os clínicos passaram a fazer uso do sacarato de hidróxido de ferro III (Fe+3), em função de não terem sido relatadas Ras de forma freqüente, a partir da sua administração.

No Brasil, o sacarato de hidróxido de ferro III é a droga autorizada pela Anvisa para uso endovenoso, como fonte de ferro suplementar; e para estimular a medula óssea na produção de CVS junto com o uso de eritropoetina de engenharia genética.

No país, até o presente momento, não foram descritos relatos sobre RAs relacionadas à administração desse medicamento em pacientes sob hemodiálise.

Antecedentes

Em 10 de setembro de 2002, o CENEPI(1) foi notificado pela Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Ceará (VE-SES) para apoiar a investigação de reações adversas potenciais observadas em alguns pacientes de hemodiálise nas clínicas especializadas nesse serviço, sem ocorrência de óbito A e B em Fortaleza-CE.

Objetivos da investigação

- Caracterizar as RAs por tempo, lugar e pessoa.
- Identificar a causa(s) das RAs e/ou determinar a existência de contaminante(s)- bactéria, endotoxina ou resíduos - responsável pelas RAs.
- Recomendar medidas de prevenção e controle.

Métodos

Uma busca ativa de RAs potenciais nos pacientes de hemodiálise foi conduzida nas clínicas de hemodiálise A e B em Fortaleza-CE. Foram utilizadas as seguintes fontes de dados: sistema de informação computadorizado (DIALSIST®) das clínicas; prontuários; e medicamentos administrados. As RAs foram definidas como um ou mais dos seguintes sintomas, entre dia 01 de junho de 2003 e 31 de agosto de 2003, nos pacientes que realizaram hemodiálise nas clínicas A ou B:

- rubor facial
- hiperemia de esclera
- sensação de calor súbito

As seguintes informações foram coletadas: sexo; idade; sinais clínicos; equipamento de hemodiálise; tipo dos capilares e medicamentos utilizados. Um estudo epidemiológico de tipo coorte retrospectiva foi conduzido utilizando informações sobre todos os pacientes, para avaliar o risco associado com exposições. Um banco de dados computadorizado foi produzido a partir do *software* Epi Info versão 6,04d, auxiliando nos cálculos da taxa de ataque, Risco Relativo (RR) e valor de p, usando para variáveis categóricas o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (se o valor esperado para cada célula fosse menor de cinco); e para variáveis contínuas, o teste t-Student ou Kruskal-Wallis.

Realizou-se um estudo laboratorial, onde foram encaminhadas amostras das ampolas do medicamento para análise microbiológica, tóxica e físico-química nos laboratórios do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz/RJ e do CDC-Atlanta.

Resultados

Entre o total de 214 pessoas sob hemodiálise, 14 pacientes tiveram RAs (taxa de ataque 6,5%). As características das RAs esta sumarizadas na Tabela 1. Todas (100%) as RAs aconteceram em menos de cinco minutos após a administração endovenosa do sacarato de hidróxido de ferro III, e os sintomas apresentados cessavam rapidamente, sempre quando interrompida a sua administração. Não houve óbito durante o período desse estudo.

Sinal	Número de casos	%
Rubor facial	13	92,9
Hiperemia ocular	7	50,0
Mal estar	5	35,7
Baixo frêmito da fistula artério-venosa	4	28,6
Calor súbito	3	21,4
Hipotensão	2	14,3
Cefaléia	3	14,3
Dispneia	1	7,1

Tabela 1 - Sinais clínicos apresentados e respectivos percentuais relacionados aos casos (n=14). Fortaleza-CE, 2002

A idade foi uma variável estatisticamente significativa ($p < 0,0017$, Kruskal-Wallis), pois as pessoas expostas ao ferro endovenoso que desenvolveram RAs foram mais jovens (mediana de idade: 33 anos; intervalo: 19 a 43) que as pessoas que não apresentaram RAs (mediana de 47 anos; intervalo: 4 a 83).

Entre as pessoas que foram expostas ao ferro endovenoso e que desenvolveram RAs, 64% (9/14) realizaram a hemodiálise na unidade A e 36% (5/14) na unidade B; e dessas pessoas 71% (10/14) das RAs aconteceram em pessoas do sexo feminino, apesar de que não houve diferença estatística significativa para estas duas variáveis ($p > 0,05$, qui-quadrado).

Todas as RAs foram detectadas logo após a administração do sacarato de hidróxido de ferro III, e pacientes que receberam esta droga tiveram, significativamente, mais risco de apresentar RAs ($p = 0,0002$), Tabela 2. O captopril também esteve associado a um incremento do risco ($p = 0,04$), mas somente 36% dos pacientes com RAs tiveram exposição a ferro (Tabela 2).

Medicamento	Nº de casos	%	RR	IC _{95%}	Valor de p
Ferro endovenoso	14	100,0	α	Indeterminado	0,002
Captopril	5	35,7	3,2	1,1 a 9,8	0,04
Eritropoetina subcutânea	14	100,0	α	α a α	0,30
Carbonato de cálcio	8	57,1	0,8	0,3 a 2,3	0,73
Calcitriol	4	28,6	0,6	0,2 a 1,9	0,37
Hidróxido de alumínio	2	14,3	3,1	0,8 a 12,1	0,15
Ácido fólico	2	14,3	1,7	0,4 a 7,1	0,36
Propranolol	2	14,3	3,4	0,9 a 13,1	0,13
Sevelamer	2	14,3	0,8	0,2 a 3,4	0,55
Metildopa	2	14,3	1,7	0,4 a 7,1	0,36
Kefazol	2	14,3	1,6	0,4 a 6,7	0,38
Vancomicina	1	7,1	1,6	0,2 a 10,8	0,50
Amicacina	1	7,1	2,0	0,3 a 13,3	0,42

Tabela 2 - Frequência dos medicamentos referidos como utilizados nos casos (n=14), taxas de ataques e respectivos graus de associação. Fortaleza-CE, 2002

Variáveis como sexo, número de hemodíalises realizadas, outros medicamentos administrados, anos sob diálise, unidade de saúde, modelo de máquina e capilar não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Todas as amostras processadas nos testes microbiológicos, toxicológicos e físico-químicos realizados no INCQS-Fiocruz/RJ estavam em condições satisfatórias.

Conclusão

Ocorreram RAs caracterizadas após a administração endovenosa de sacarato de hidróxido de ferro III em duas clínicas de hemodiálise em Fortaleza-CE.

Os principais sinais clínicos apresentados (rubor facial, hiperemia de esclera, calor súbito e dispnéia) não são compatíveis com aqueles até hoje citados na literatura para RAs, relacionadas a reposição de ferro endovenoso para pacientes com insuficiência crônica. Após a suspensão do uso do ferro endovenoso, cessaram as RAs.

Nos testes laboratoriais, não foi demonstrada contaminação ou alterações físico-químicas no lote de sacarato de hidróxido de ferro III coletado e analisado.

A velocidade de infusão endovenosa do ferro pode ter contribuído para o aparecimento das RAs. As pessoas mais jovens apresentaram maior risco de desenvolver a RA, e o aprofundamento dos estudos. Sugere as seguintes hipóteses: (i) que as pessoas mais novas tinham menor peso corpóreo e, portanto, ao receber o FE endovenoso de forma pouco criteriosa (uma ampola por pessoa), levaram a desenvolver uma superexposição desnecessária ao ferro; (ii) e/ou que as pessoas mais jovens não precisavam de reposição do ferro endovenoso como já administrado, o que denota a necessidade de mais estudos para melhor elucidação dos fatos.

Quanto ao aumento de risco levado por exposição a medicamentos, a associação entre ferro endovenoso e captopril em pessoas com IRC já foi descrita em literatura. Essa droga, que é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina utilizada para tratar pressão alta e alguns tipos de falências cardíacas, é também usada para diminuir a progressão de doença renal em pessoas com diabetes. Tal resultado reforça que pessoas sob hemodiálise e em tratamento com captopril

precisam de acompanhamento mais próximo, com critérios mais rígidos, a exemplo da medição da saturação de transferrina e dosagem de ferritina para ser utilizada na rotina de atendimento a pacientes com IRC.

Limitações do estudo

A má qualidade das anotações nos prontuários médicos dos pacientes prejudicou a coleta e análise dos dados. As análises laboratoriais não incluíram avaliação de outros medicamentos utilizados nos pacientes sob hemodiálise, o que não descarta a possibilidade de outros medicamentos estarem também envolvidos. A cromatografia líquida de alta performance (HPLC) teria sido um teste sensível para ser utilizado com a perspectiva de detectar contaminantes em concentrações muito baixas, mas factíveis de promoverem as RAs.

Recomendações

- Implementação da farmacovigilância para RAs a medicamentos em unidades de hemodiálise em todo o Estado, a ser proposta pela SES-Ceará em convênio com o Ceface e sob o acompanhamento da Coordenação Geral de Vigilância de Agravos e Doenças não Transmissíveis/SVS/MS e da Anvisa.
- Atendimento às recomendações internacionais para administração endovenosa, minimizando a possibilidade de RAs durante tratamento. Não foram encontradas na literatura informações sobre a segurança da administração mais rápida do sacarato de hidróxido de ferro III.
- Melhoria na qualidade das informações anotadas nos prontuários médicos relacionadas às anormalidades e intercorrências antes, durante e após as sessões de hemodiálise, incluindo os resultados laboratoriais referentes a hematócrito, últimas dosagens de transferrina ou ferritina utilizadas na base de cálculo para a reposição do sacarato de hidróxido de ferro III.
- Reavaliação dos critérios para reposição do sacarato de hidróxido de ferro III em pacientes com insuficiência renal crônica, inclusive com o cumprimento fiel das

prescrições recomendadas nas bulas desse medicamento comercializado.

Referências bibliográficas

1. J.Yee, A Besarab. In-Depth Review; Iron Sucrose: the oldest therapy becomes new. American Journal of Kidney Diseases 2002; 40(6):p. 1111-1121.
2. RA Zager, ACM Johnson et.al. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. American Journal of Kidney Diseases 2002; 40(1):p. 90-103.
3. S. Fishbane, EA Kowalski. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. Seminars in Dialysis, 2000;13 (6): p.381-384.

Wildo Navegantes Araújo - SVS/MS

Wanderson Kleber Oliveira - SVS/MS

Eliane Félix Barreto - Universidade Federal do Ceará/CE

Maria do Socorro R. Ponte - SES/CE

Iva Melo Lima Araújo- SES/CE

Maria Augusta Drago Ferreira - Univ. Federal do Ceará/CE

Marta Maria Fonteles - Universidade Federal do Ceará/CE

Dina Cortez Lima Vilar- SES/CE

Mirtha S. Tanaka - Anvisa/MS

Douglas Hatch - CDC/Atlanta/USA