



Congresso Nacional do DCC-SBC **Atualização em Insuficiência Cardíaca**



A abordagem da anemia e deficiência de ferro no paciente com IC

Ricardo Mourilhe Rocha, MD, PhD, FACC, FESC

Coordenador da Clínica de IC e Cardiomiopatias – HUPE/UERJ

Médico da Rotina da UCor - Hospital Pró-Cardíaco

CRM RJ 52882-8



ricardomourilhe@gmail.com



Declaração de Potencial Conflito de Interesse

Ricardo Mourilhe Rocha, MD, PhD, FACC, FESC

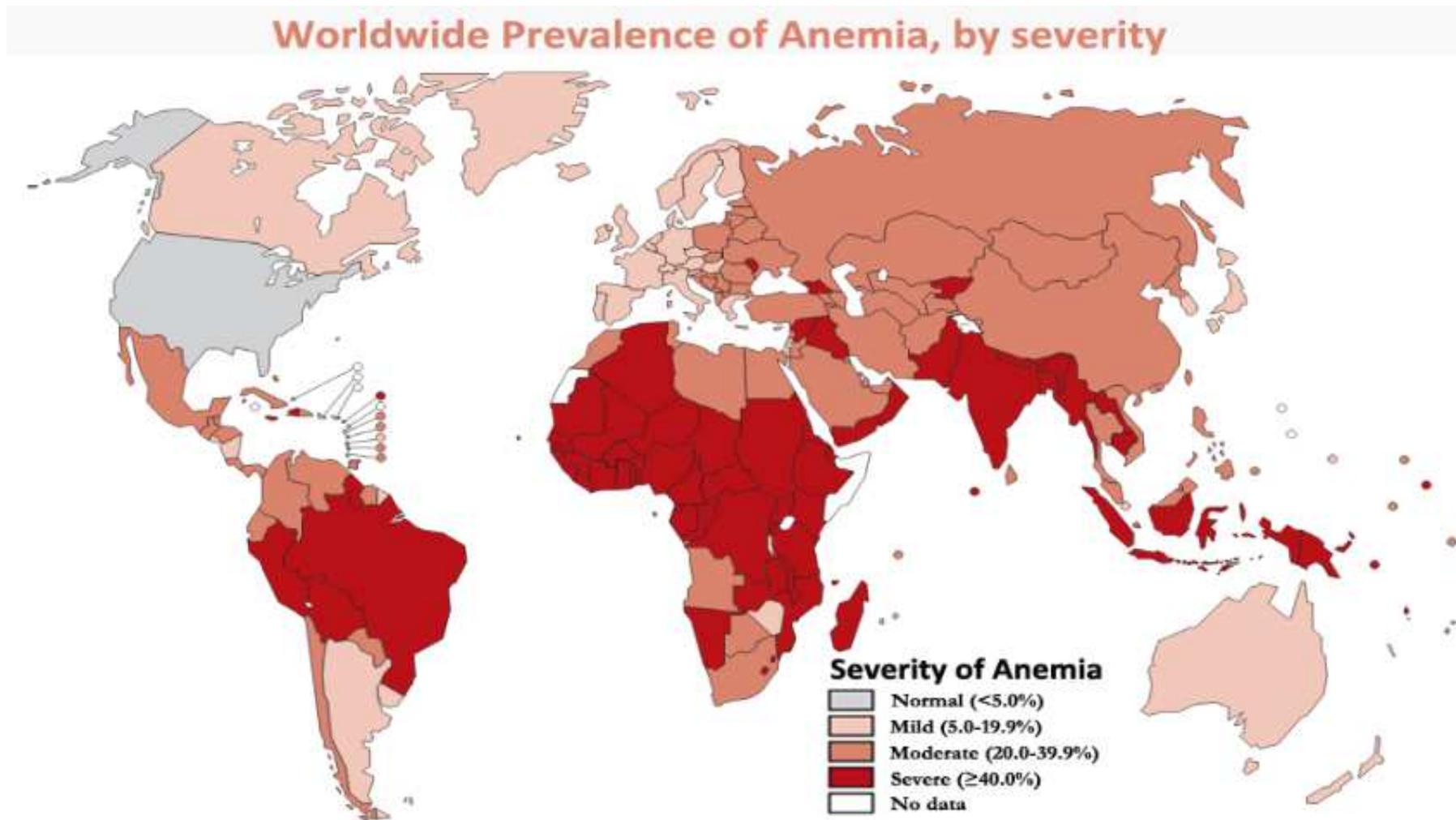
De acordo com a Resolução 1595 / 2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96 / 2008 da ANVISA, declaro que:

- Recebimento de honorários de consultoria/palestras/textos: **AstraZeneca, Boehringer, Novartis, Servier, Takeda**
- Participação em projetos de pesquisa: **AHA, Boehringer, FAPERJ, PROADI, SBC, Servier**
- **NÃO** sou funcionário, ou proprietário, ou sócio, ou cotista, ou possuo ações de empresas farmacêuticas ou de equipamentos médicos

Epidemiologia

Problema de saúde mundial

Anemia continua sendo muito comum (acomete 1/4 da população mundial)



Adaptado de: Benoist, B. et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia [Internet]. Switzerland: WHO, 2008 [cited 2015 Oct 05]. Available from: <http://goo.gl/CJjQBB>.

Prevalência Mundial de Anemia

segundo etiologia, 1990 e 2010

- Prevalência global (2010)

- ✓ **32,9%**

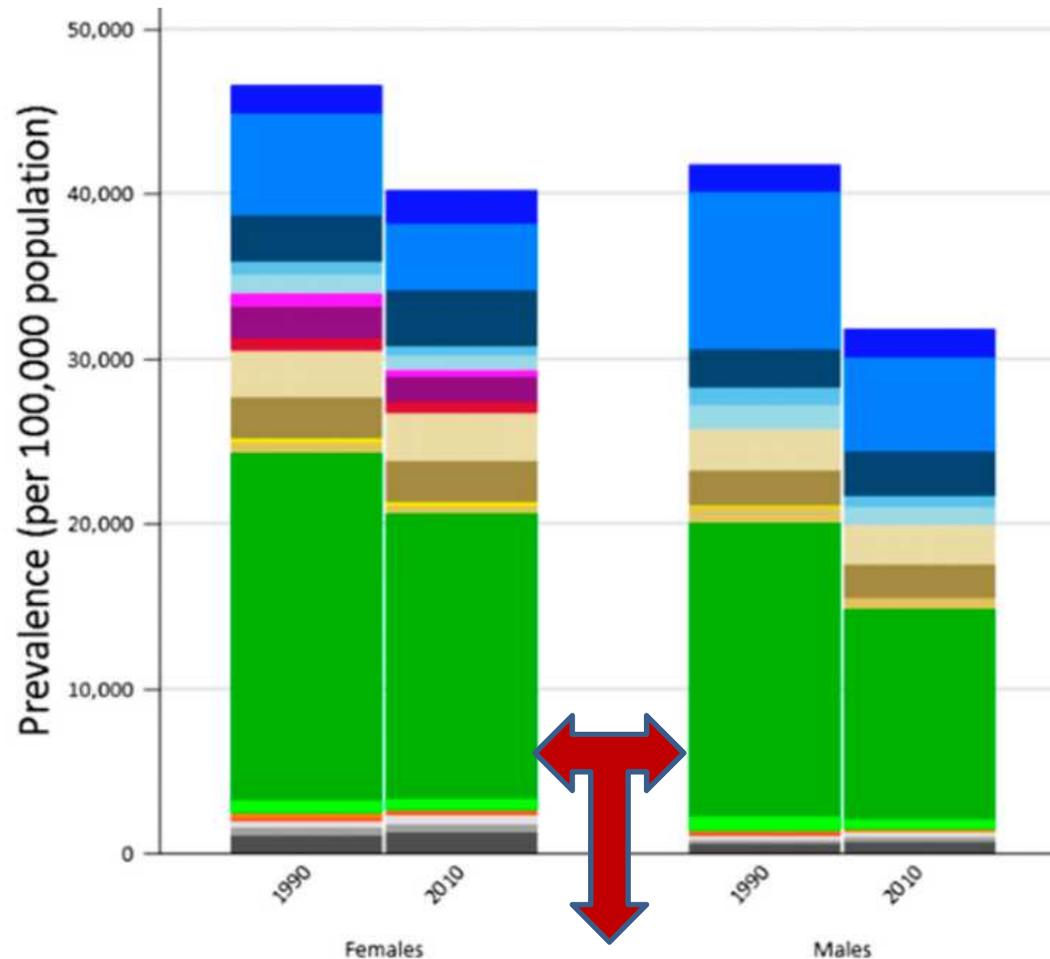
- Principal causa

- ✓ **Ferropriva**

- Maiores riscos

- ✓ **Crianças <5 anos**

- ✓ **Mulheres**



Anemia por deficiência de ferro

Anemia por deficiência de ferro - líder global em incapacidade

4

ADF é a **quarta** causa principal de incapacidade¹

+

13

DF é o **décimo terceiro** principal fator de risco de DALYs²

=



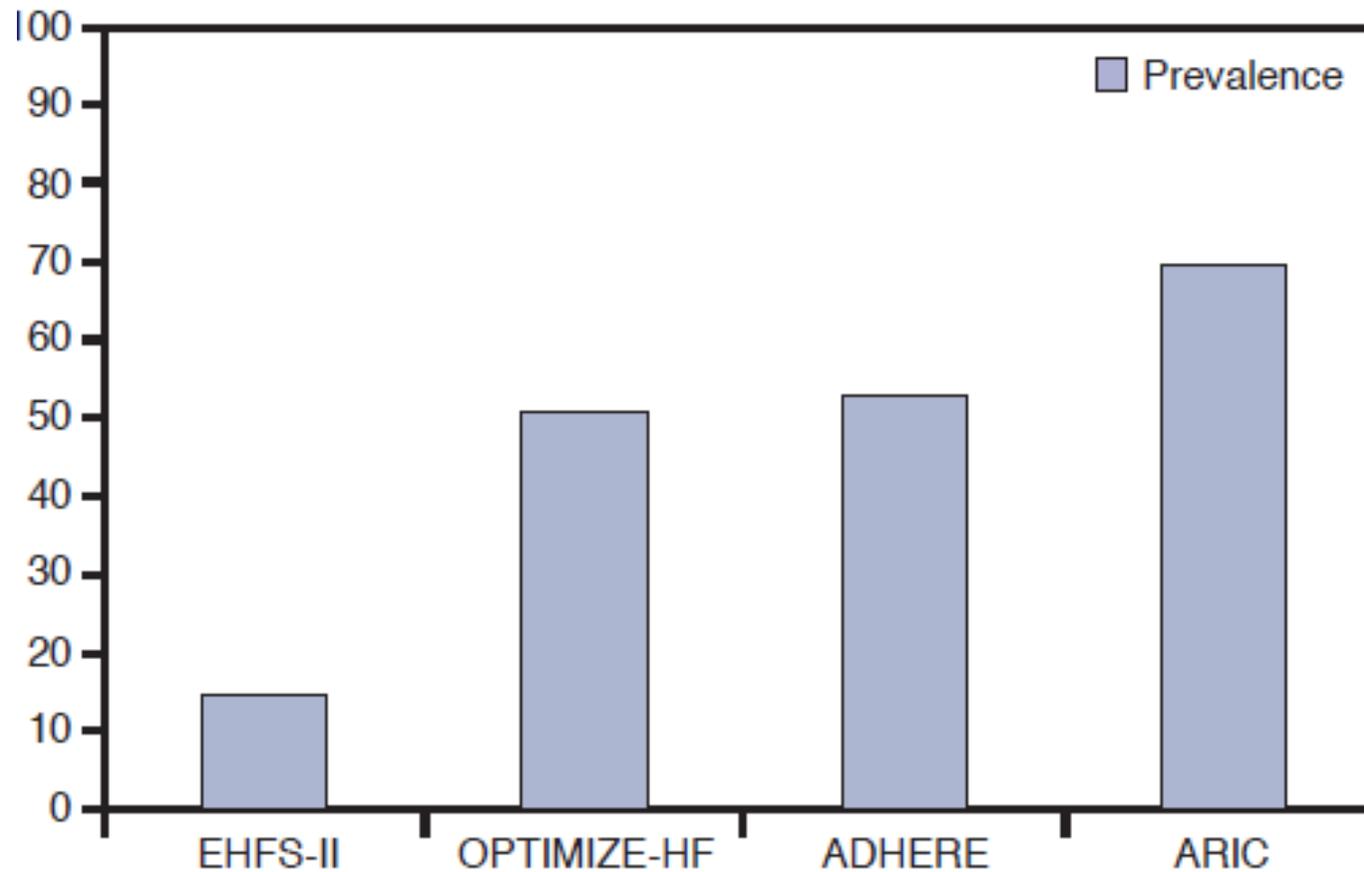
A alta prevalência de ADF tem importantes consequências econômicas adversas^{3,4}

ADF: Anemia por deficiência de ferro
DALY: anos de vida ajustados com incapacidade

“A deficiência de ferro e a anemia reduzem a capacidade de trabalho de indivíduos e populações inteiras, trazendo sérias consequências econômicas e obstáculos ao desenvolvimento nacional”⁵

1. GBD 2015 Disease. *Lancet* 2016;388:1545–1602; 2. Murray CJ *et al.* *NEJM* 2013;369:448–57; 3. Hunt JM. *J Nutr* 2002;132:794S–801S; 4. Horton S & Ross J. *Food Policy* 2003;28:51–75; 5. WHO. *Micronutrient deficiencies*. 2013. <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>

Prevalência de anemia em IC aguda

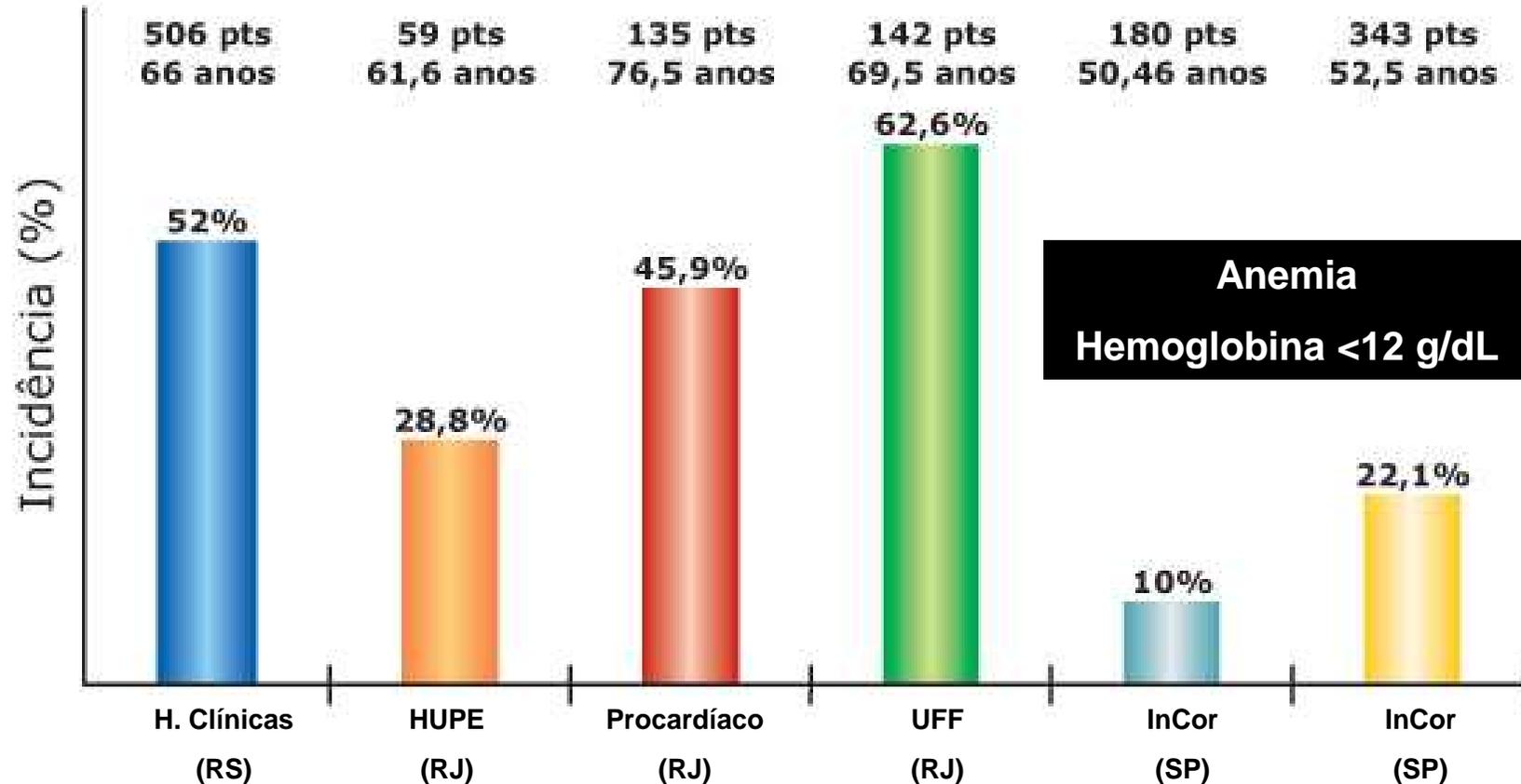


Prevalência de anemia em IC estável

Estudo	N	Definição da Anemia	Prevalência
Androne	196	Hct <41% M, <38% F	61%
Silverberg	142	Hgb <12 g/dL	56%
STAMINA-HFP	982	Hgb <12 g/dL F, Hgb <13 g/dL M	33%
UCLA Study	1.061	Hgb <12 g/dL F, Hgb <13 g/dL M	30%
Val-HeFT	5.010	Hgb <12 g/dL F, Hgb <13 g/dL M	23%
PRAISE	1.130	Hct <37,6%	20%
RENAISSANCE	912	Hgb ≤12 g/dL	20%
COPERNICUS	2.286	Hgb <12,5 g/dL	19%
ELITE II	3.044	Hgb <12,4 g/dL	17%
Szachniewicz	176	Hgb <12 g/dL	17%
IN-CHF	2.411	Hgb <11 g/dL F, <12 G/dL M	16%
Tanne	193	Hgb <12 g/dL	15%

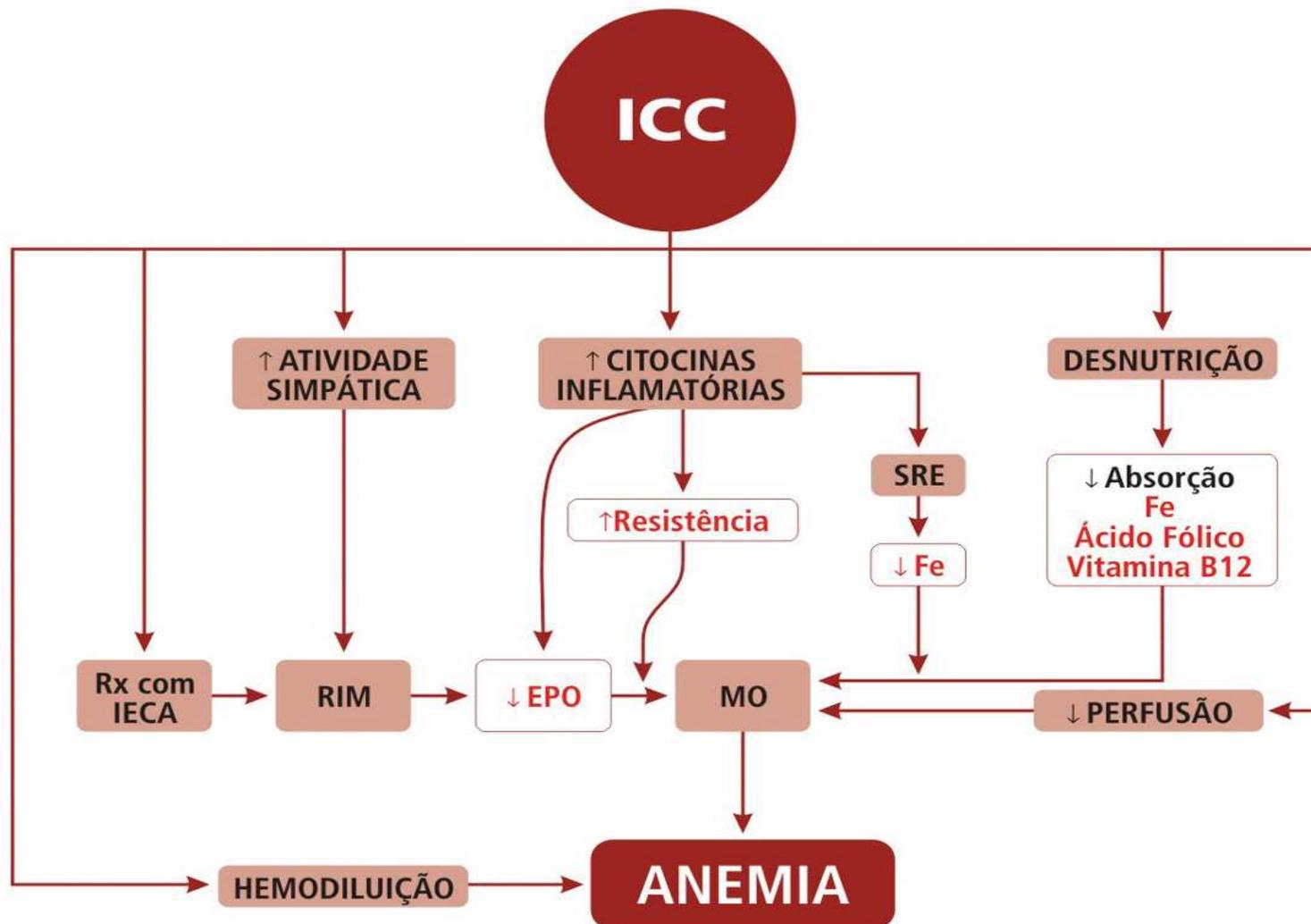
Androne AS. Circulation. 2003;107:226-229; Silverberg DS. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1737-1744; Adams KF. ACC Annual Meeting 2004; Anand I et al (in press); Herzog CA. Circulation. 2002;106(suppl):2333A. Mozaffarian D. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1933-1939; Anker SD. J Am Coll Cardiol. 2004;43(suppl A):842-2; Sharma. Eur Heart J. 2004;25:1021-1028; Szachniewicz J. Int J Cardiol. 2003;90:303-308; Maggioni. ESC Congress 2002; Tanner H. Int J Cardiol. 2002;86:115-121; Anand I. Circulation. 2004;110:149-154; Cohn JN. Engl J Med. 2001;345:1667-1675; Anand I et al. Circulation. 2005.

Anemia e IC no Brasil

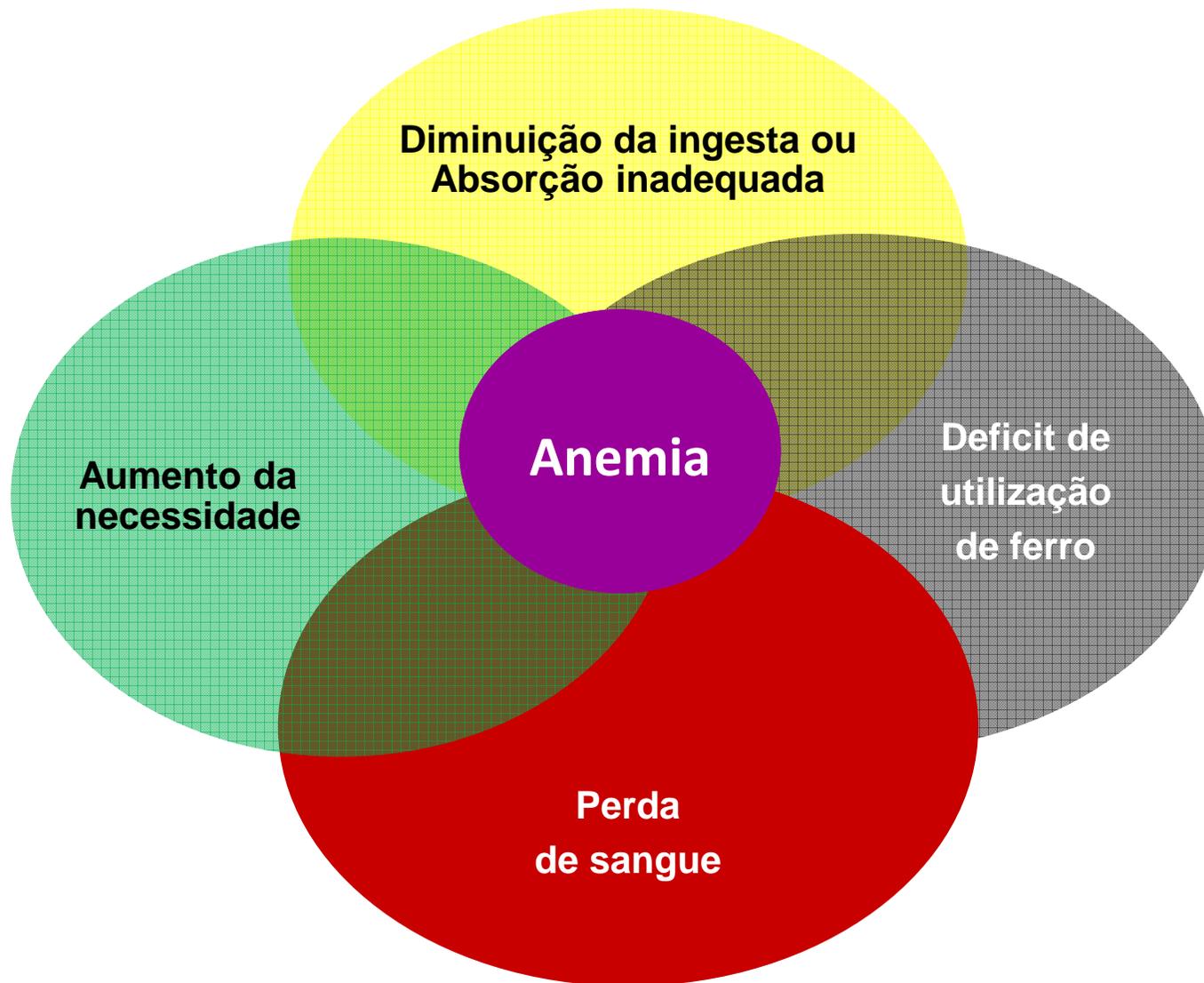


Etiologia

Causas de anemia na IC

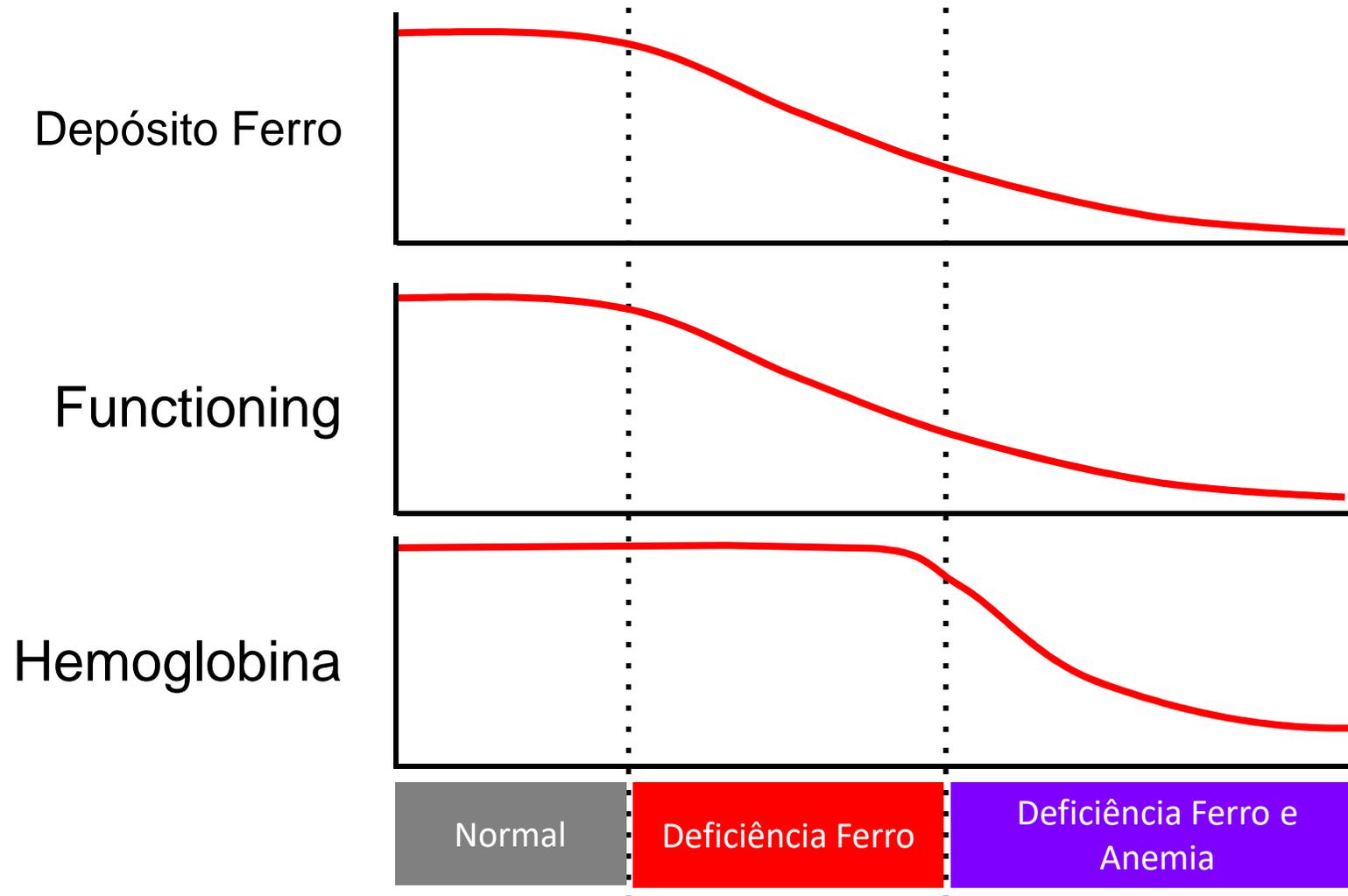


Causas de Deficiência de Ferro

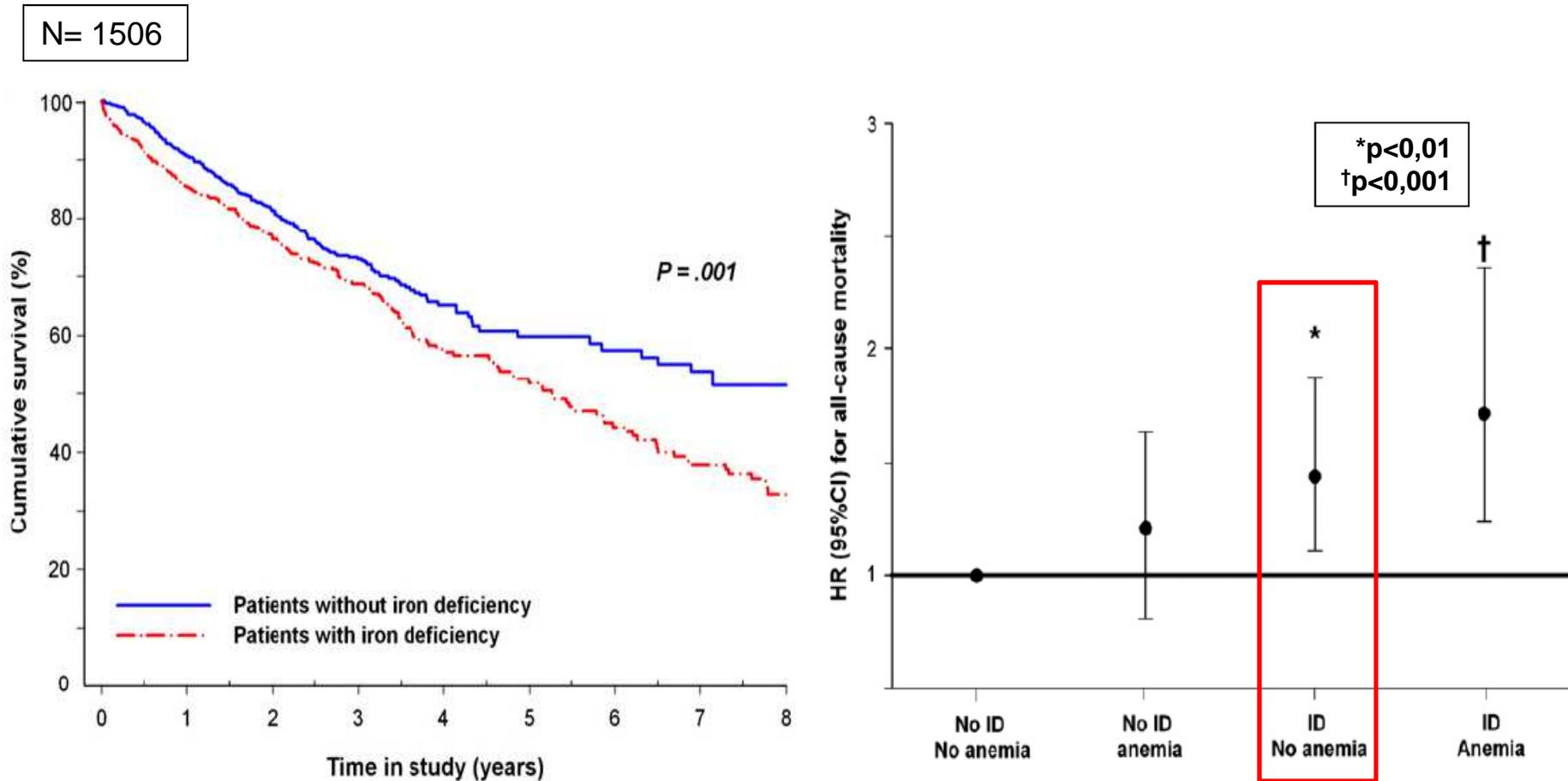


Prognóstico

Declínio Funcional na Deficiência de Ferro antes da Anemia Ocorrer



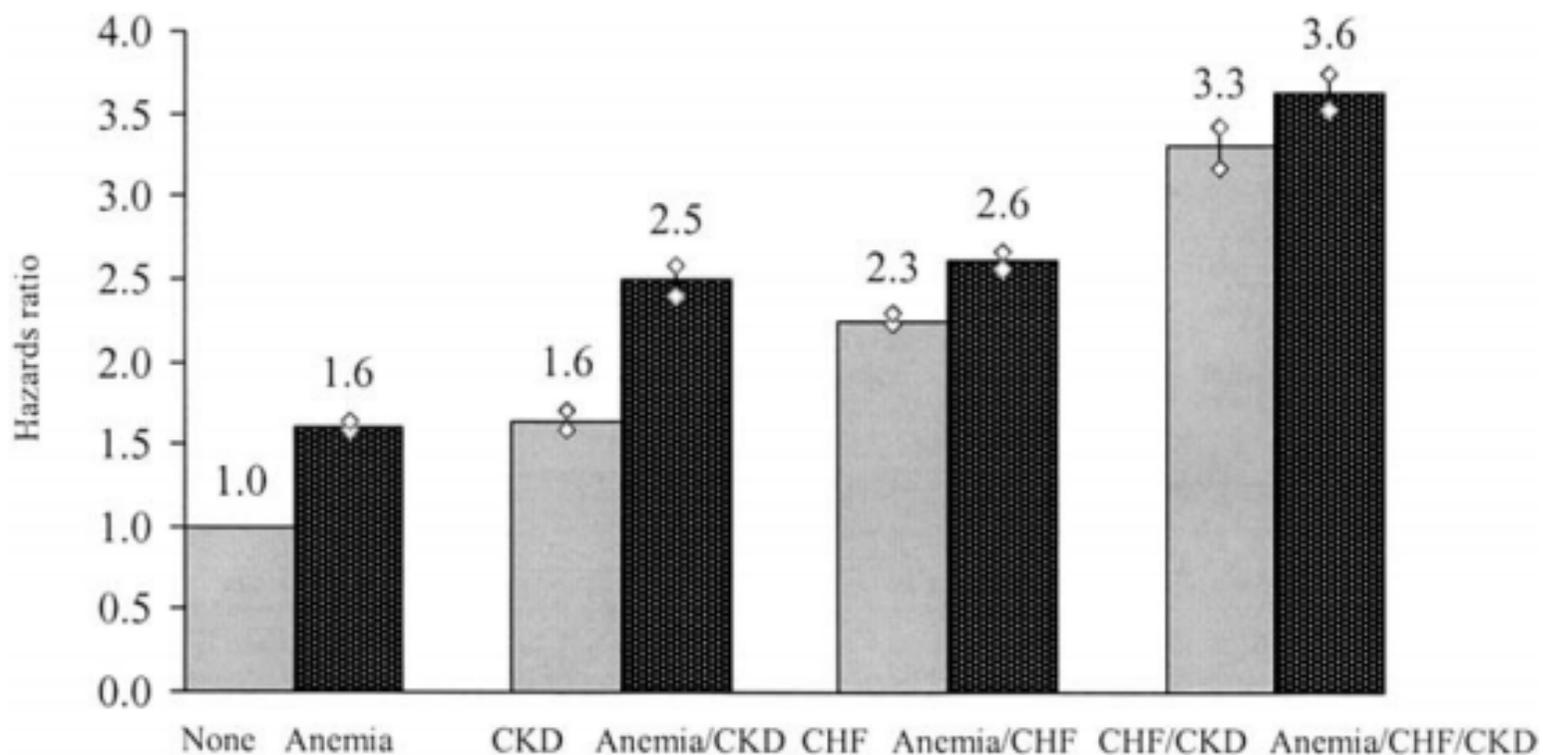
Deficiência de Ferro, mas não anemia está associada com pior evolução na IC



Deficiência de Ferro determina pior prognóstico do que Anemia

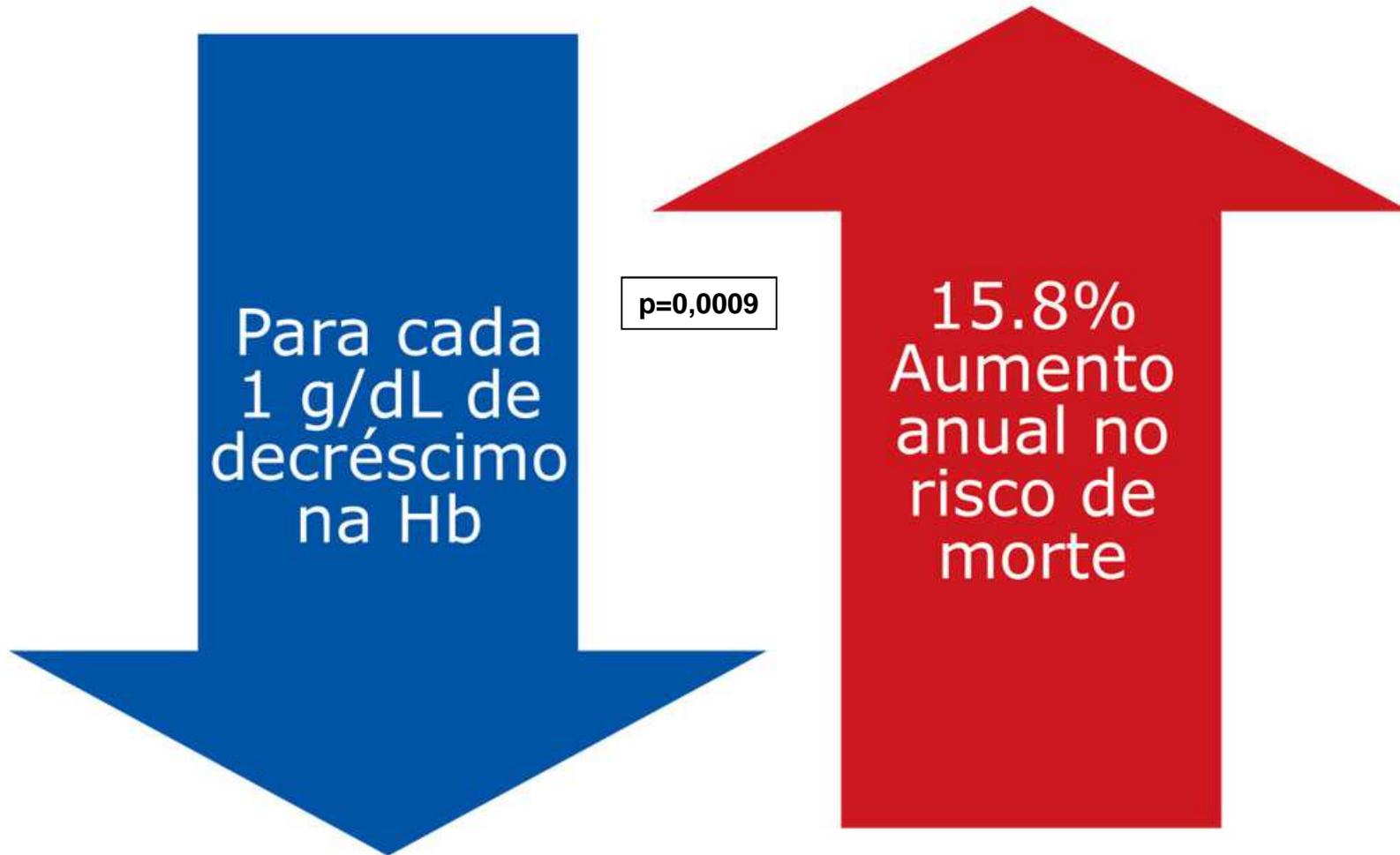
Anemia e risco de morte

Sistema Medicare



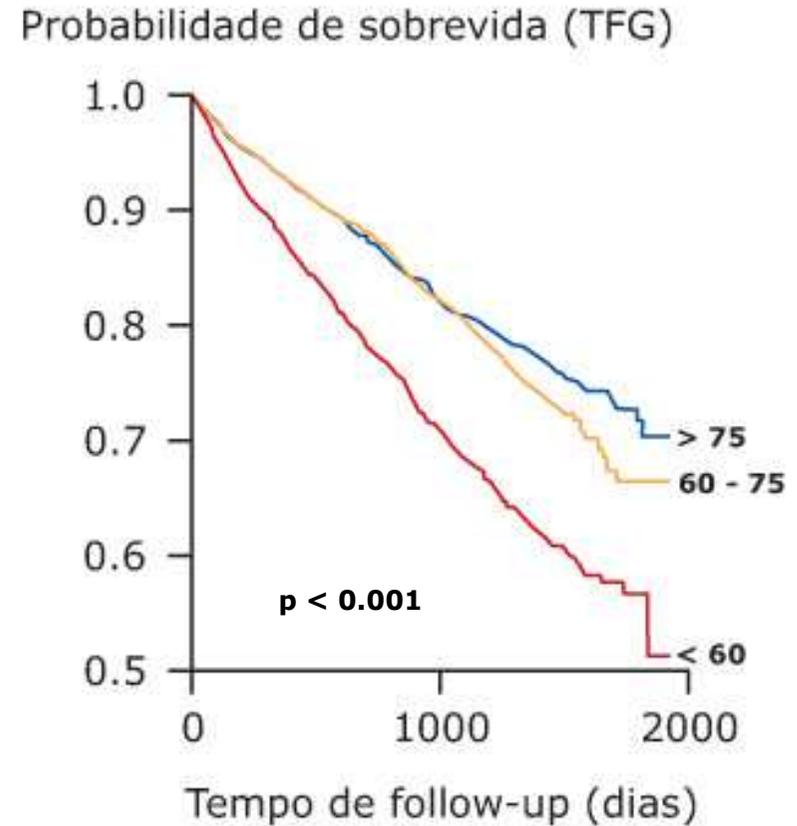
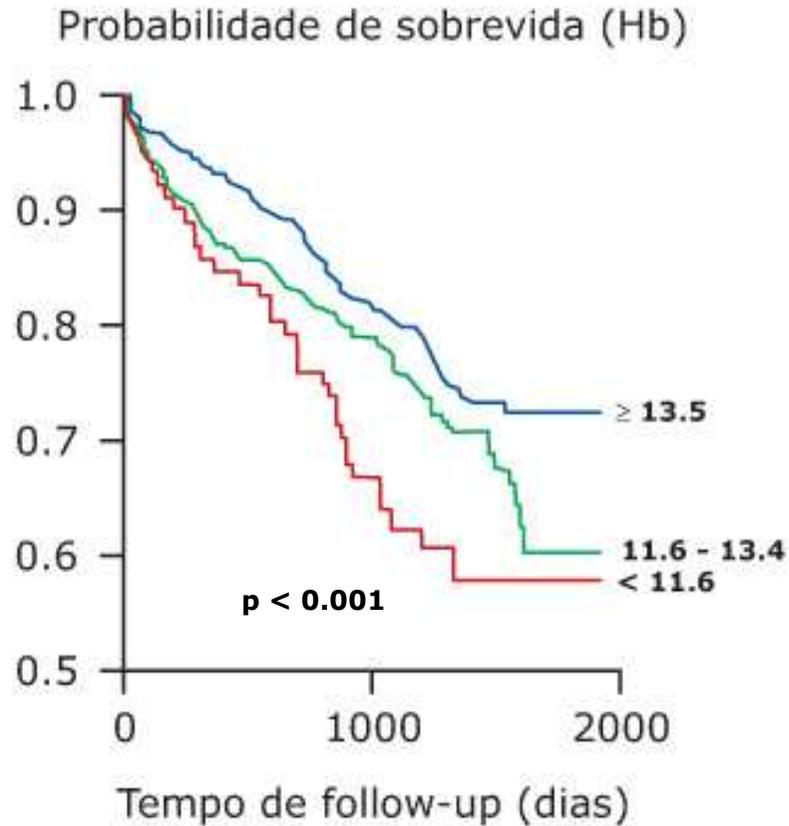
Amostra Medicare 1,1 milhão de pacientes (5%), seguimento de 2 anos dos pacientes com mais de 65 anos, ajustados para idade, sexo e raça

Hemoglobina em pacientes com IC

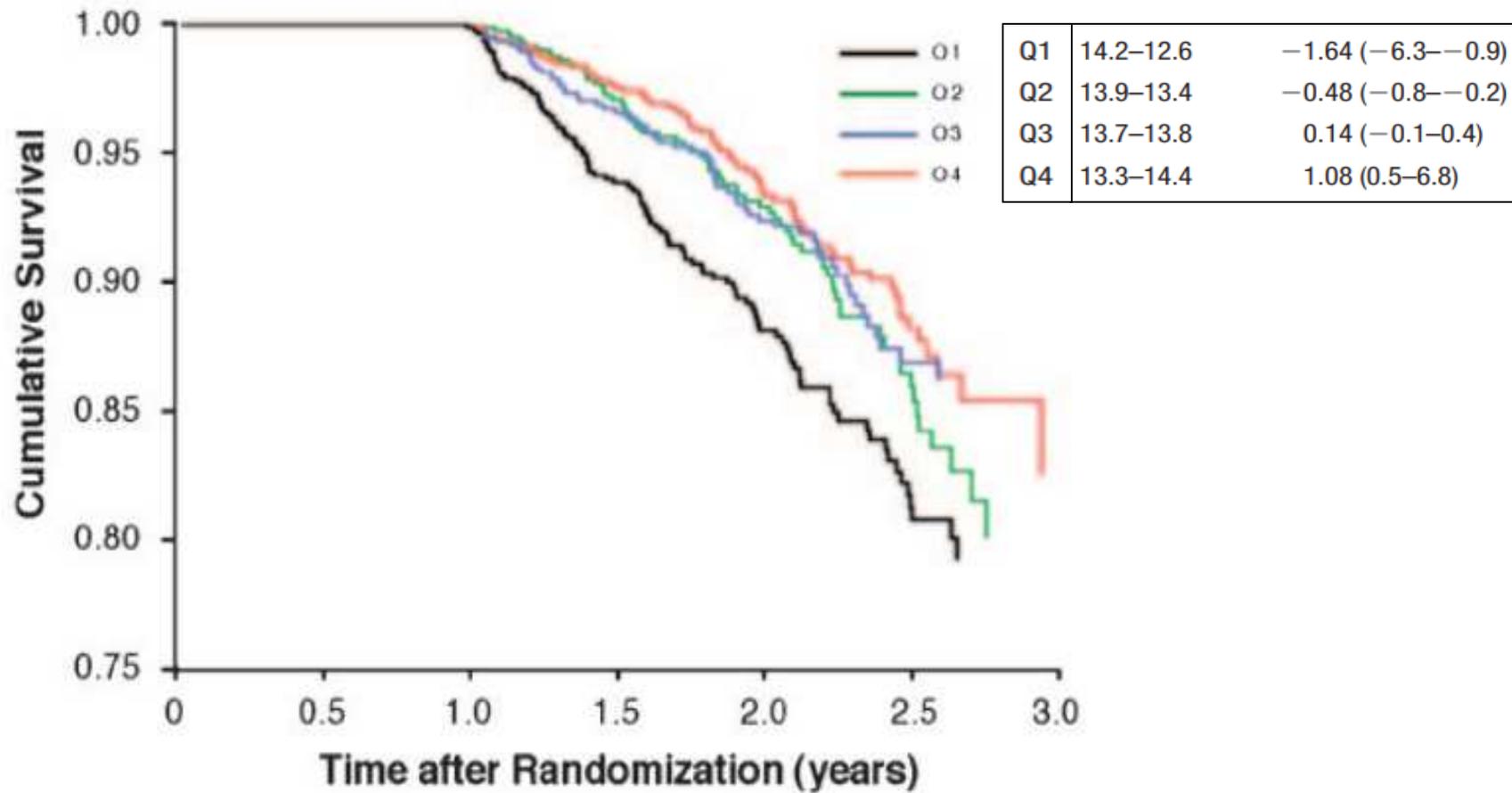


Evidências Clínicas
na Cardiologia de
Anemia e IC

SOLVD: Hb e TFG

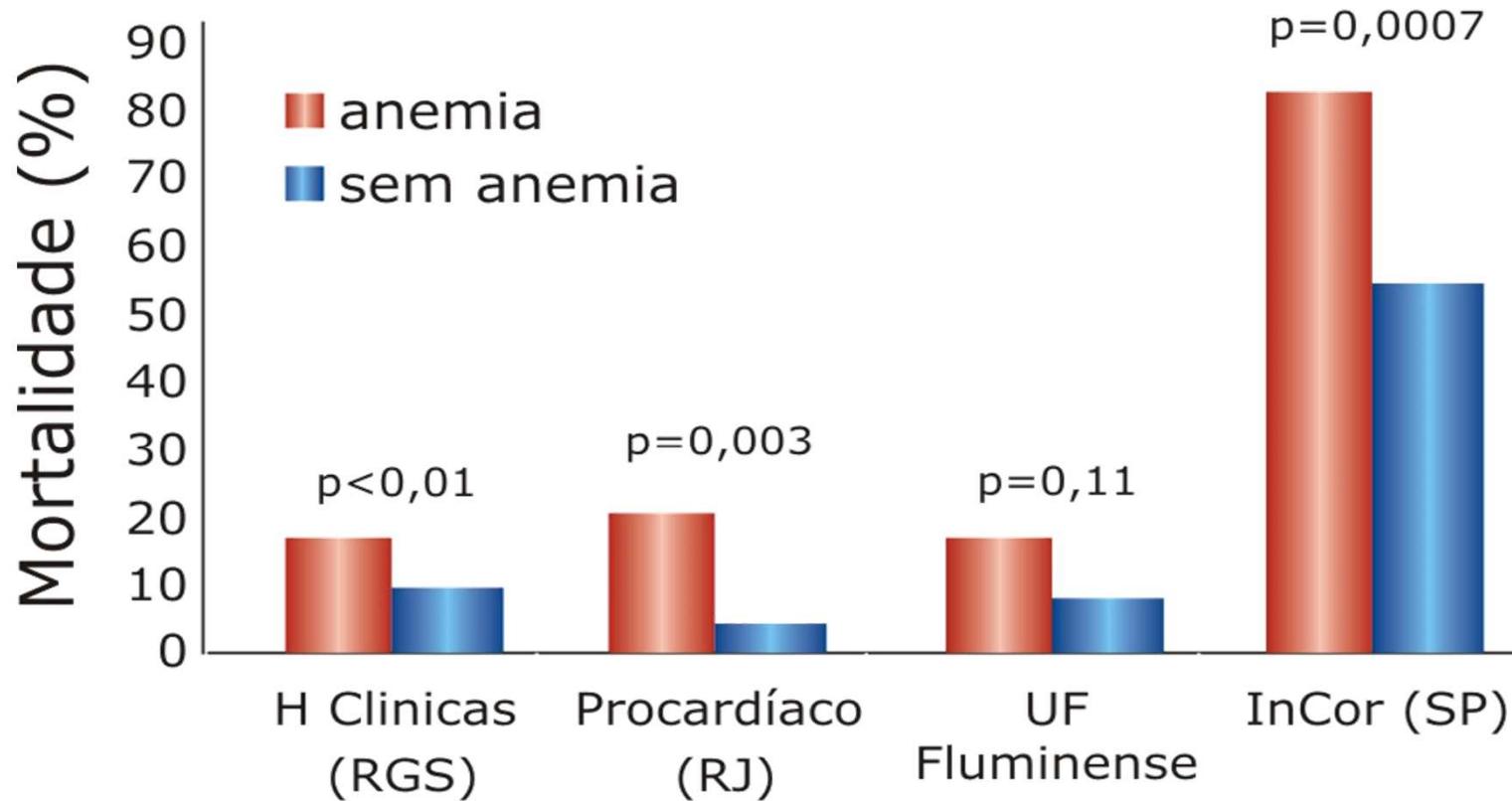


Val-HeFT: Hb e desfechos

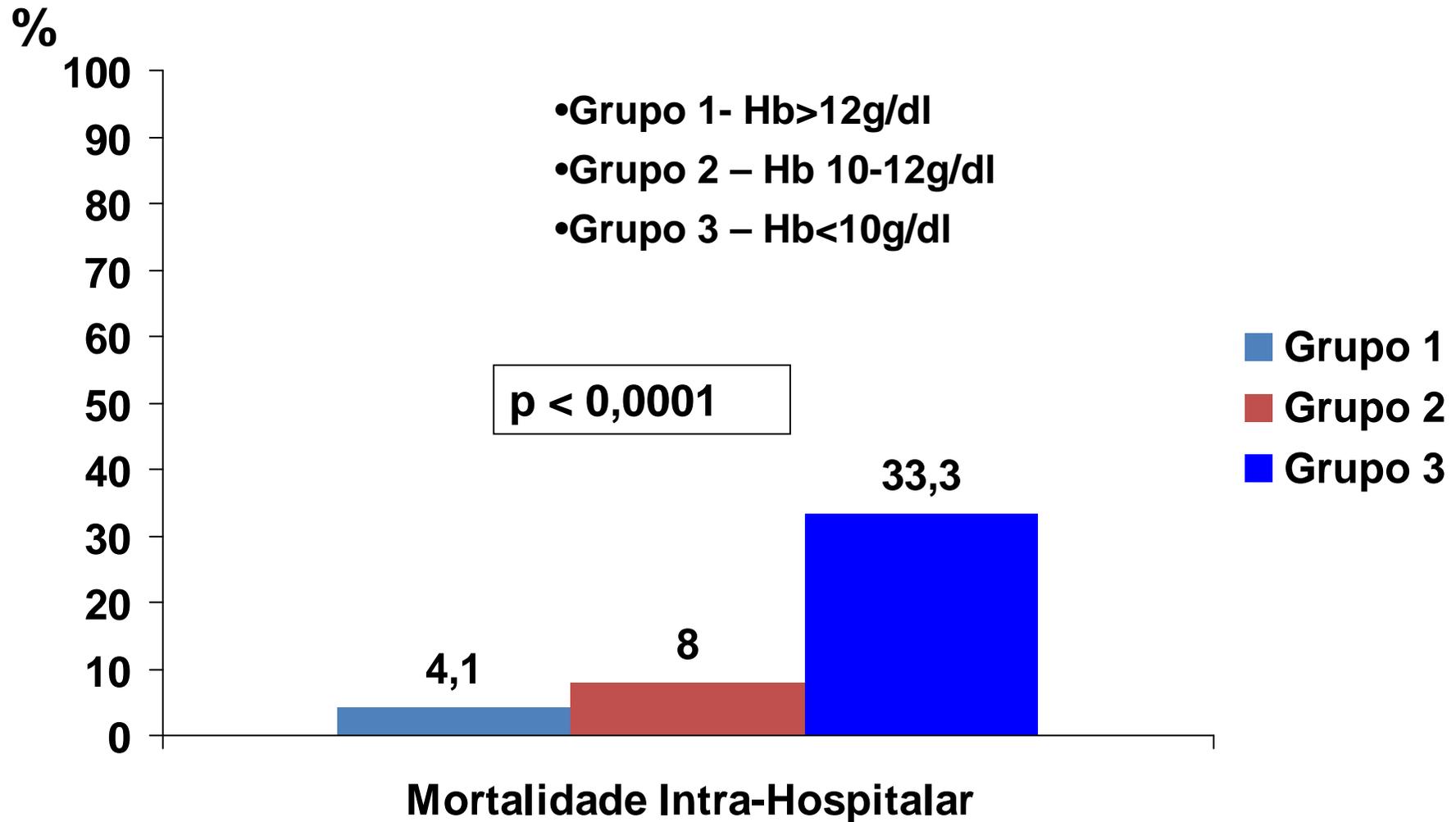


Anemia e Mortalidade

Mortalidade de acordo com a presença ou não de anemia (Hb < 12 g/dl)

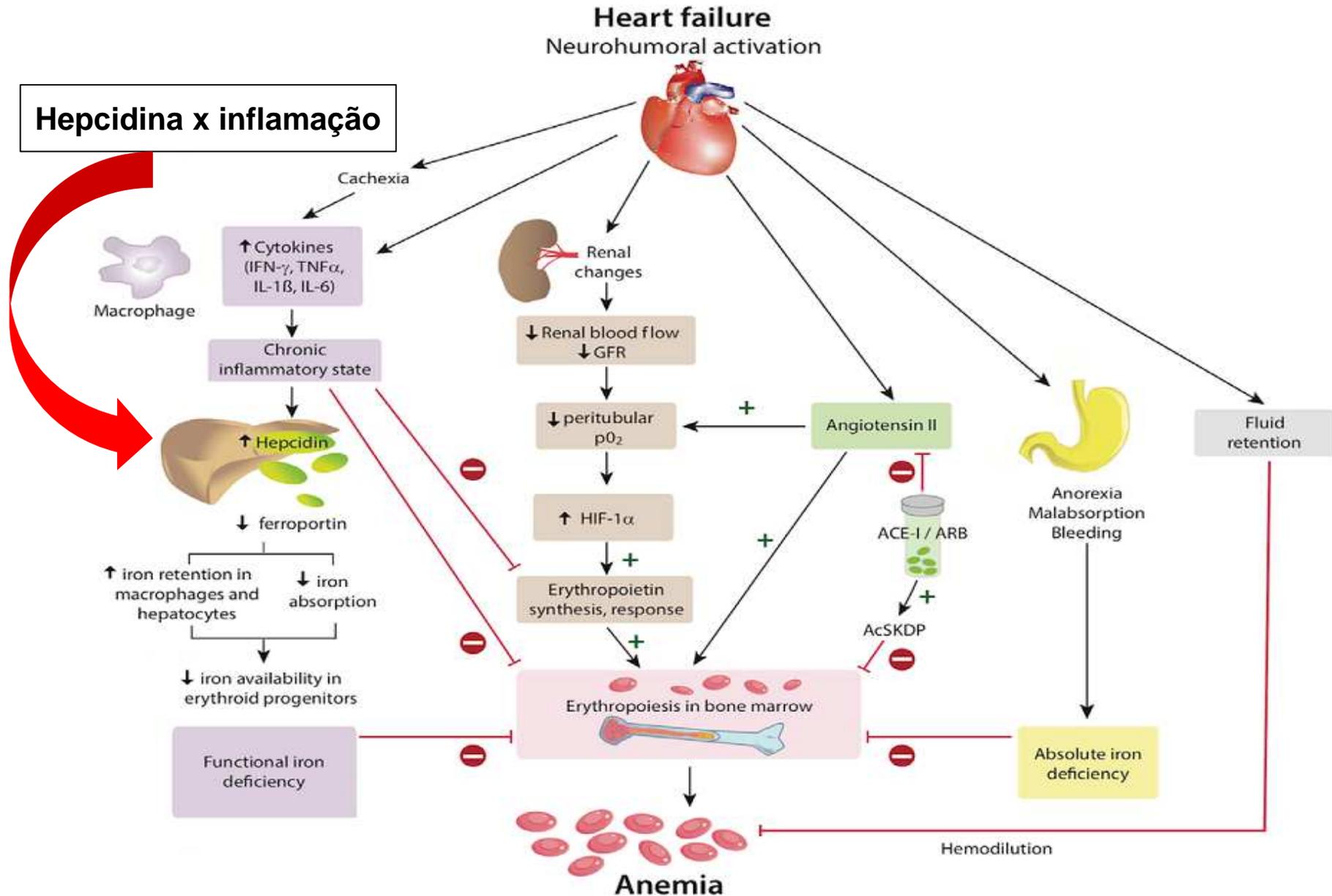


Anemia e Mortalidade

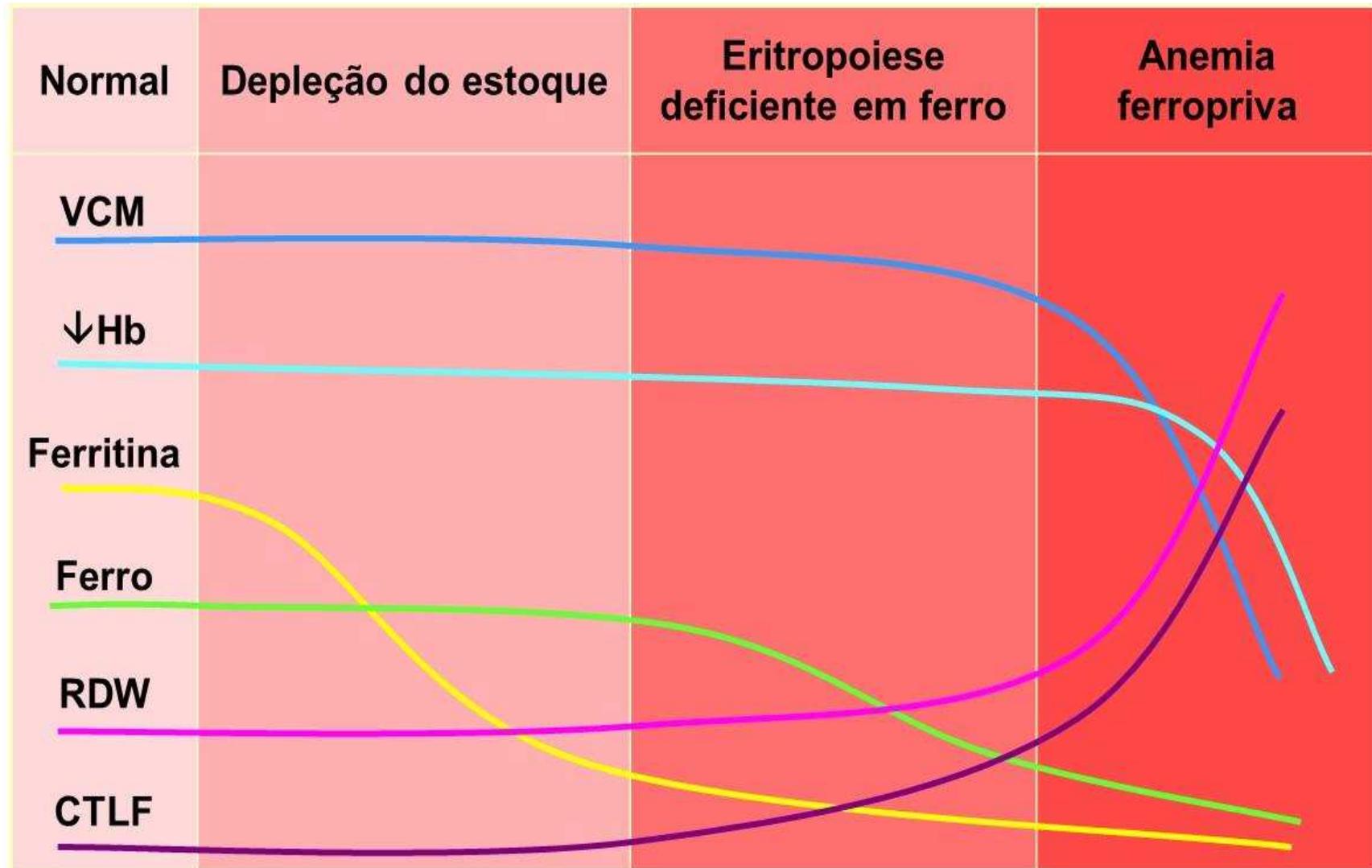


Absorção e Metabolismo

Deficiência de Ferro - Patogênese da Anemia



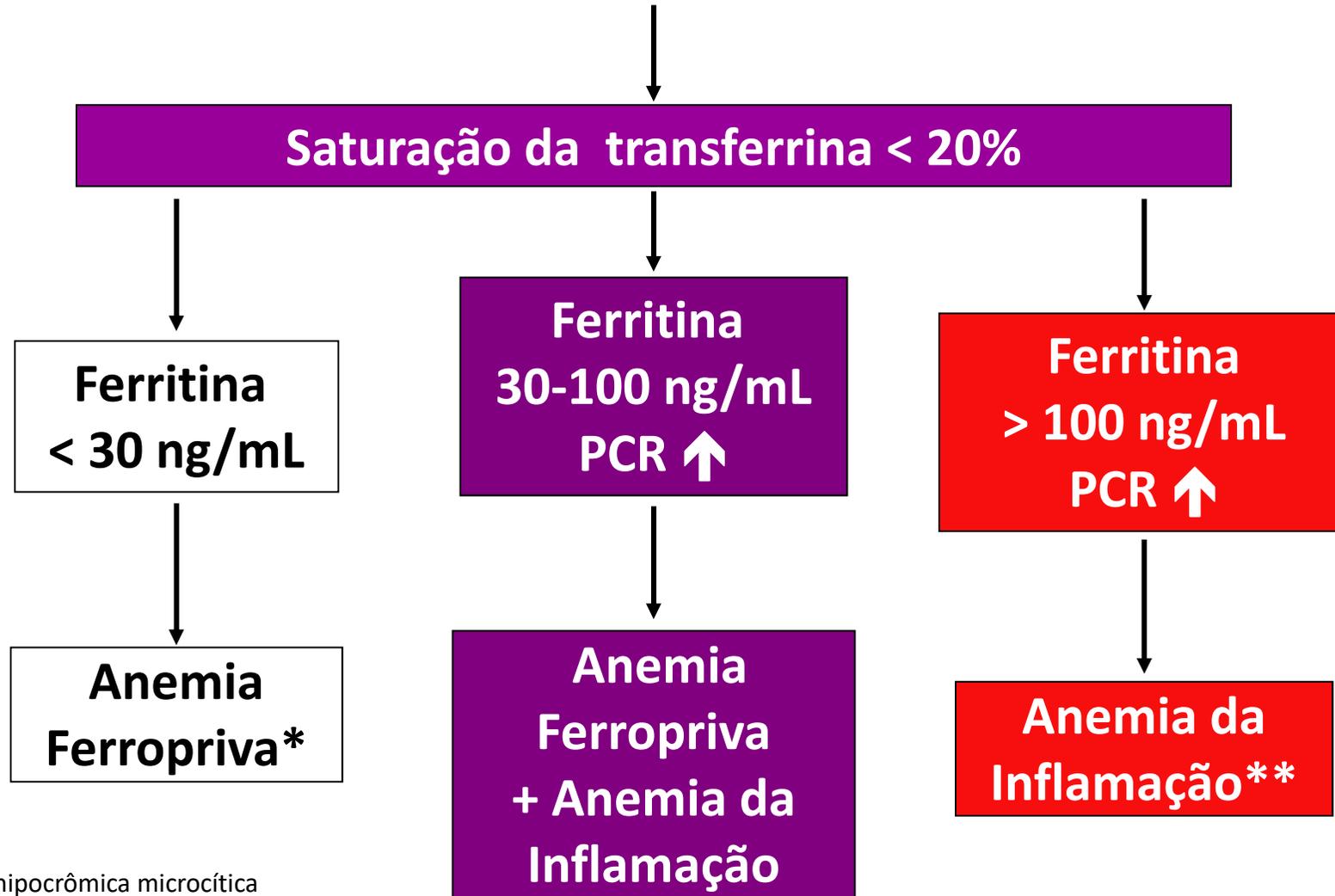
Sequência na deficiência de ferro



Diagnóstico

Diagnóstico diferencial da anemia

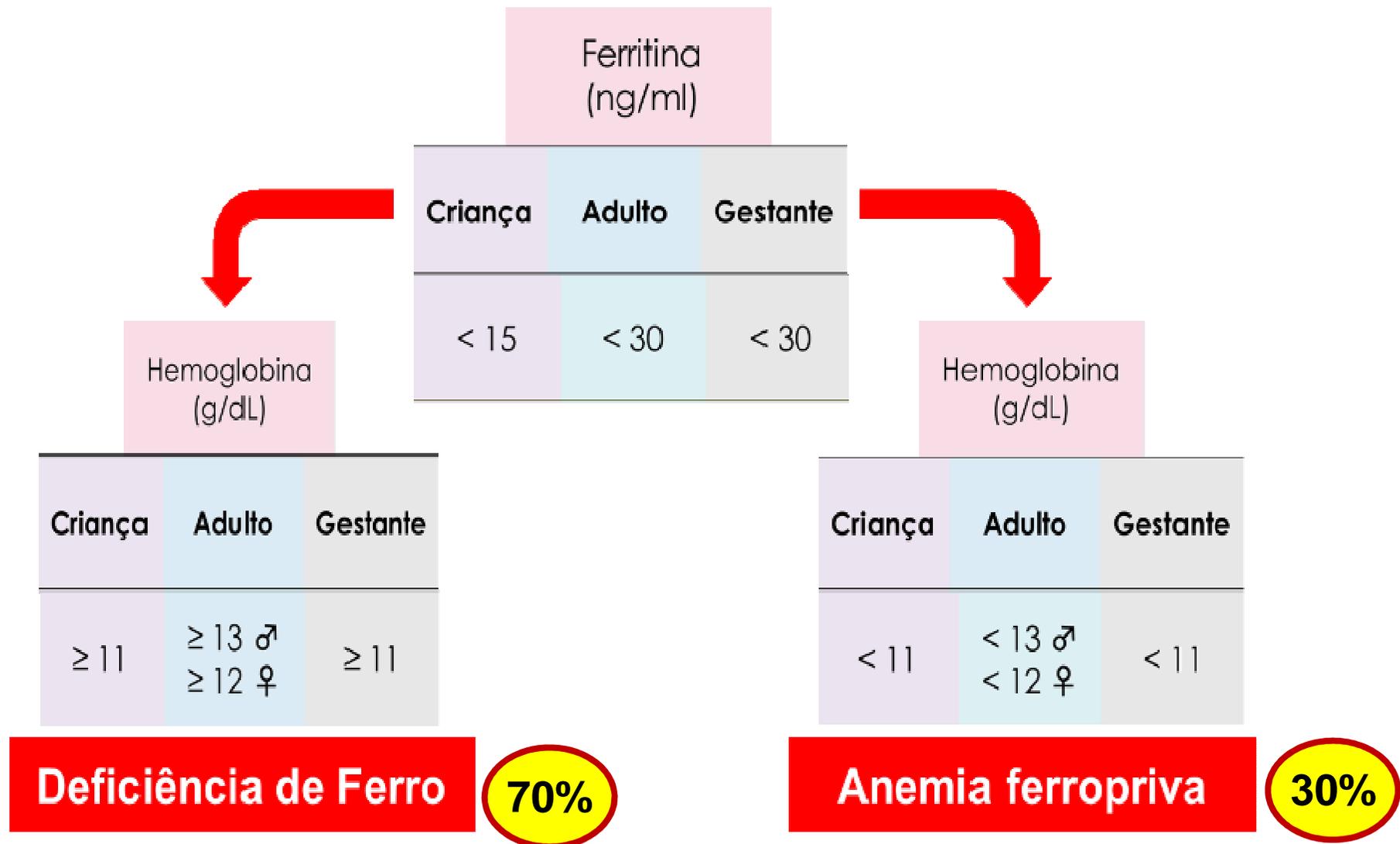
Paciente com Anemia
(Hb <13 g/dL ♂ ou <12 g/dL ♀)



* Anemia hipocrômica microcítica

** Anemia normocrômica normocítica

Os espectros da deficiência de ferro



Cançado RD, Chiattonne CS. Rev Bras Hematol Hemoter, 2010; 32:240-246
 Cook JD. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:319-332

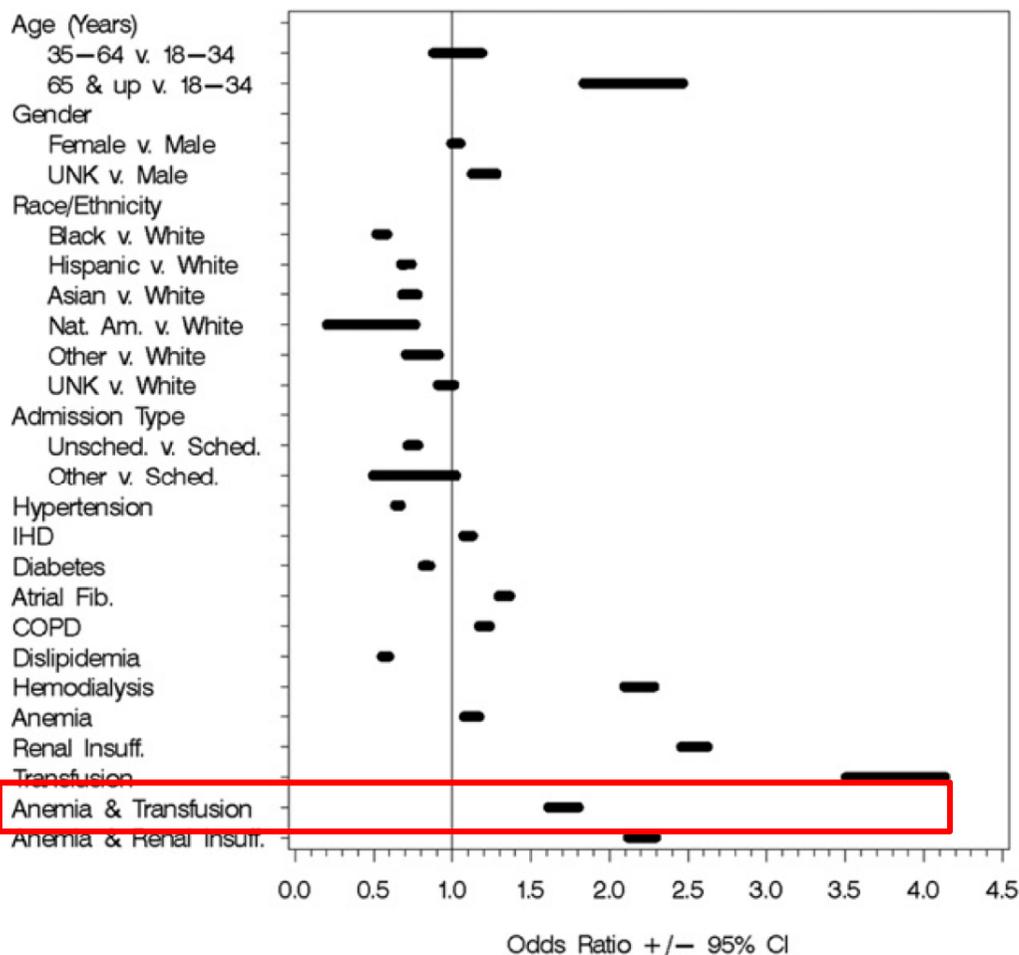
WHO, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2). Available at: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf

Tratamento

Opções atuais para o tratamento

- ✓ **Transfusão de sangue**
- ✓ **Ferro oral**
- ✓ **Eritropoetina**
- ✓ **Ferro intravenoso**

Transfusão de sangue é associada ao aumento da mortalidade e maior tempo de Hospitalização



Feature (ICD-9-CM code)	Mortality (%)	Unadjusted OR (95% CI)	LOS (Days), Median (Q1-Q3)
All	4.23%	—	4 (2-6)
Men	4.24%	—	4 (2-6)
Women	4.10%	0.96 (0.94-0.99)	4 (2-6)
White	4.86%	—	4 (2-6)
Hispanic	3.07%	0.62 (0.59-0.65)	4 (2-6)
Black	2.08%	0.42 (0.39-0.44)	3 (2-6)
Asian	3.76%	0.76 (0.72-0.82)	4 (2-7)
Native-American	1.85%	0.37 (0.19-0.72)	4 (2-6)
Other race	3.58%	0.73 (0.64-0.83)	4 (2-6)
Scheduled admission	5.60%	—	4 (2-8)
Unscheduled admission	4.12%	0.73 (0.69-0.76)	4 (2-6)
Hypertension	3.41%	0.61 (0.59-0.62)	4 (2-6)
Coronary heart disease	4.57%	1.18 (1.15-1.21)	4 (2-6)
Diabetes mellitus	3.75%	0.82 (0.80-0.84)	4 (2-6)
Atrial fibrillation	5.64%	1.60 (1.56-1.64)	4 (2-7)
Renal insufficiency	7.25%	2.45 (2.39-2.52)	5 (3-8)
Anemia	4.96%	1.27 (1.24-1.30)	5 (3-8)
Dyslipidemia	2.67%	0.56 (0.54-0.58)	3 (2-6)
Hemodialysis	7.43%	1.93 (1.85-2.01)	4 (2-8)
Transfusion	8.37%	2.22 (2.13-3.21)	6 (4-11)
Chronic obstructive pulmonary disease	5.35%	1.36 (1.31-1.40)	4 (2-7)
Neither anemia nor renal insufficiency	2.95%	—	3 (2-5)
Anemia and renal insufficiency	6.82%	2.40 (2.32-2.49)	5 (3-9)
Renal insufficiency, no anemia	7.56%	2.69 (2.61-2.78)	4 (2-7)
Anemia, no renal insufficiency	3.58%	1.22 (1.17-1.27)	4 (3-7)
Neither anemia nor transfusion	3.81%	—	3 (2-6)
Anemia and transfusion	7.09%	1.93 (1.84-2.02)	6 (4-10)
Transfusion, no anemia	17.46%	5.34 (4.94-5.78)	10 (6-17.5)
Anemia, no transfusion	4.43%	1.17 (1.14-1.21)	4 (3-7)

Q1 = quartile 1; Q3 = quartile 3.

Fatores associados à mortalidade na regressão logística em pc hospitalizados por IC, 2000-2006 (n=596.456)

Ferro VO: 1^a. linha...

mas apresenta limitações importantes

- **Absorvemos**
 - **10% do Ferro da dieta: 1 a 2 mg/dia**
- **Eventos adversos**
 - **15 a >40%**
 - **inadequado em certas condições (doença renal, doença inflamatória interstinal, gastroplastia, etc)**
- **Terapêutica:**
 - **Comer lentilhas, bife de fígado... Resolve?**
 - **Aumentar 2 a 3 comprimidos/dia. Resolve?**

Tratamento da Anemia Ferropriva com Ferro VO

100 a 300 mg/dia de ferro elementar em adultos¹ e
2,5-5,0 mg/kg/dia de ferro elementar em crianças²

Fases	Objetivo	Duração
1ª Fase ²	Correção da Anemia	1 a 2 meses
2ª Fase ²	Reposição dos estoques de ferro*	2 a 3 meses

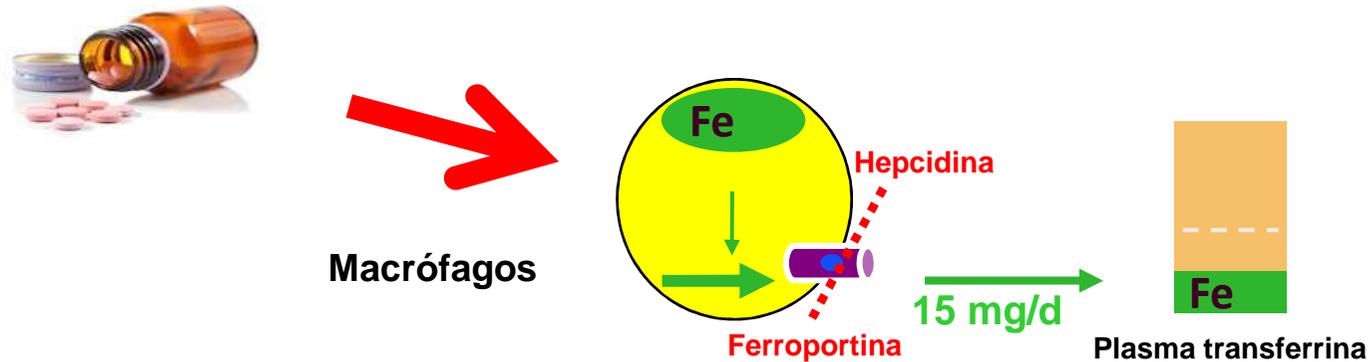
* Até obtenção de ferritina ≥ 15 ng/ml (crianças) e ≥ 30 ng/ml (adolescentes e adultos)²

IC - Reposição de Ferro Oral

Ferro VO não se sobrepõe ao bloqueio da hepcidina

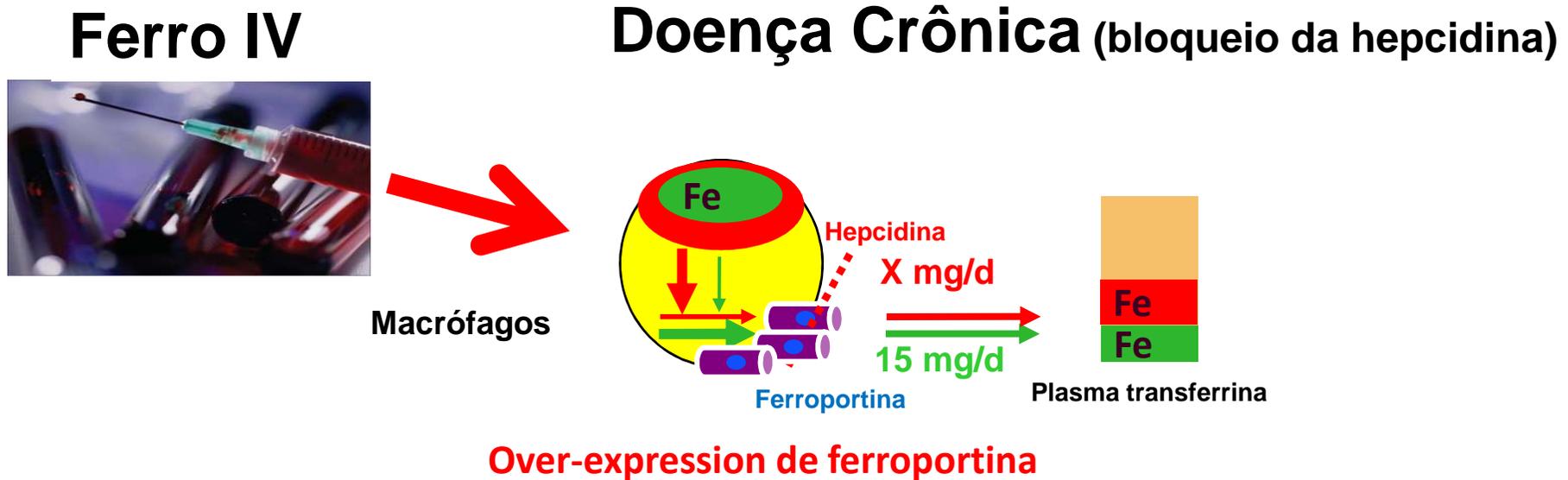
Ferro VO

Doença Crônica (bloqueio da hepcidina)



- Ferro VO não é absorvido, particularmente em pc com IC
- O transporte duodenal do ferro está comprometido na IC

Sobrepondo-se ao bloqueio da hepcidina com Ferro IV



- Níveis elevados de Ferro intracelular podem superar o sequestro do ferro mediado pela hepcidina pela ação maior da ferroportina

O que torna um Ferro IV seguro ?



Carboximaltose Férrica *versus* Sacarato Férrico

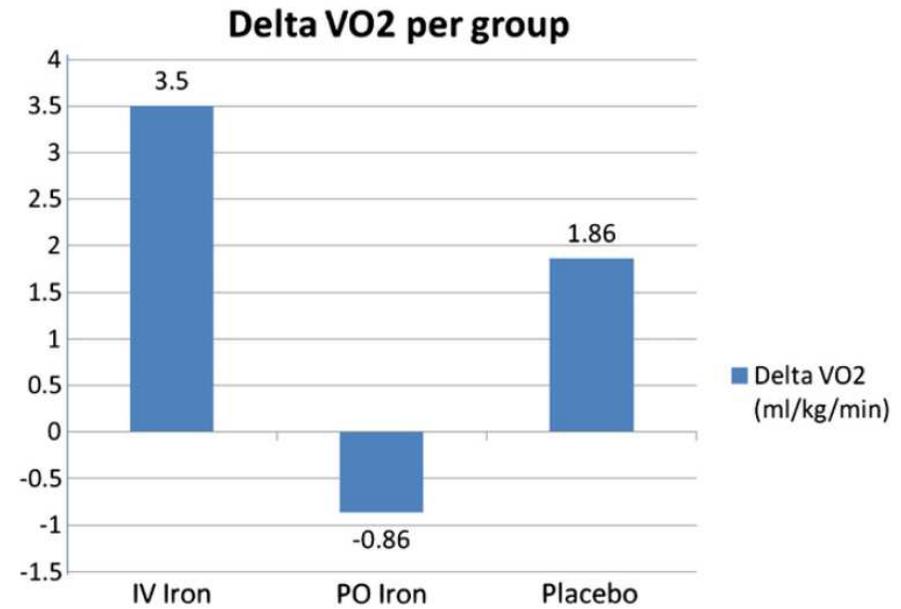
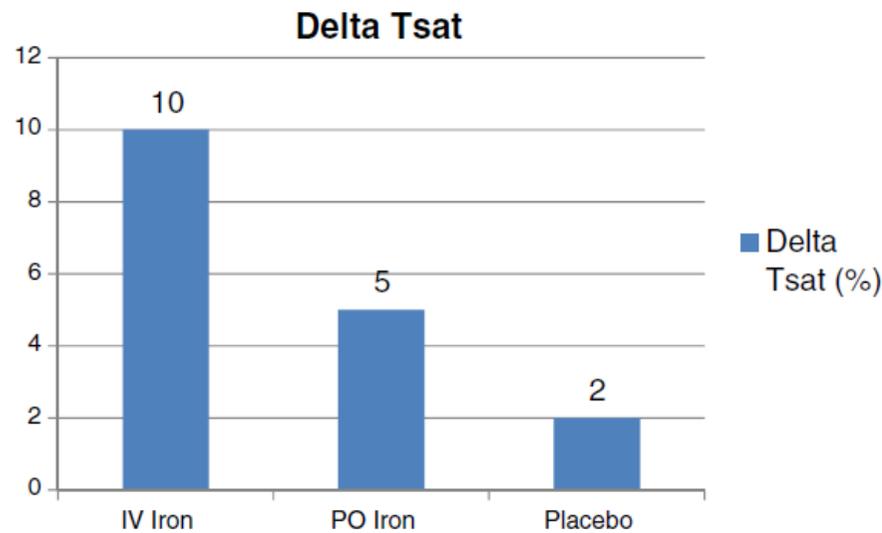
Variável	Carboximaltose férrica	Sacarato férrico
Dose máxima por aplicação	1000 mg 1x/semana	200 mg (máximo 3x/semana)
Velocidade de Infusão EV	1000 mg em 15 min	200 mg em 30-60 min
Nº de visitas / 1000 mg	1	5

**Ensaaios Clínicos de
tratamento da
*Anemia e deficiência
de ferro na IC***

IRON-HF: estudo brasileiro

Ferro oral vs Ferro IV

N=23
ICFER
CF II-III

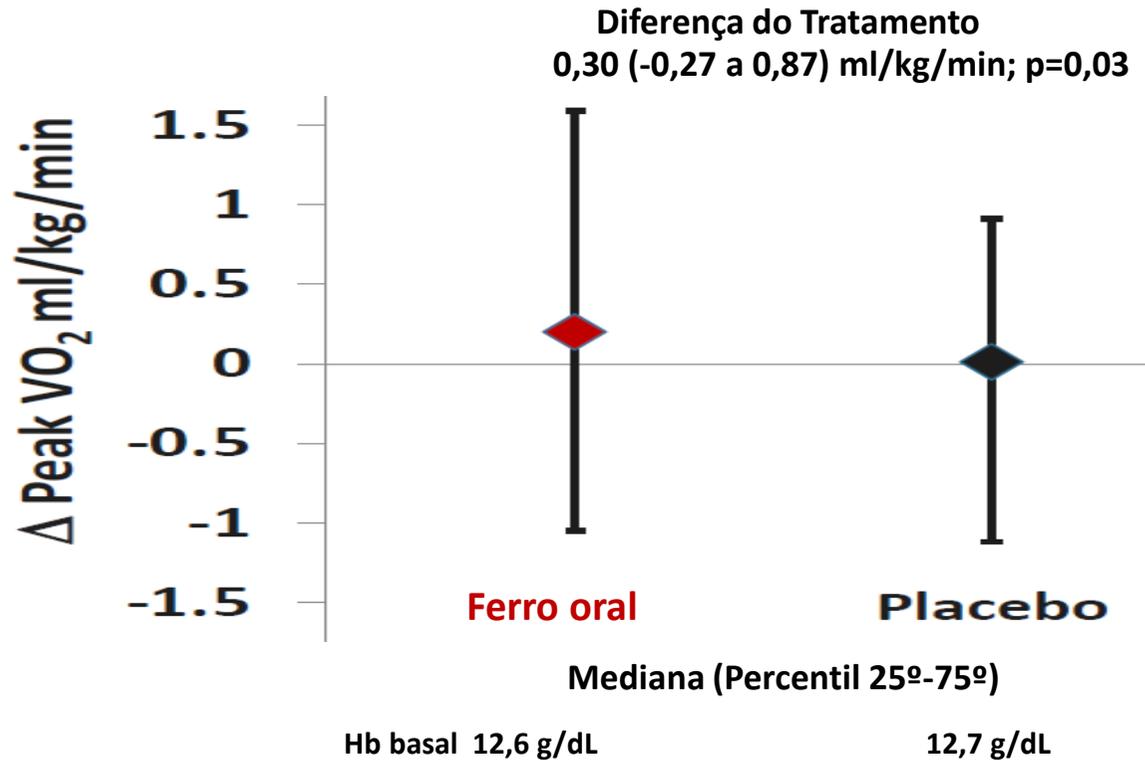




IRONOUT: desfecho primário

N=225
ICFER
FE<40%

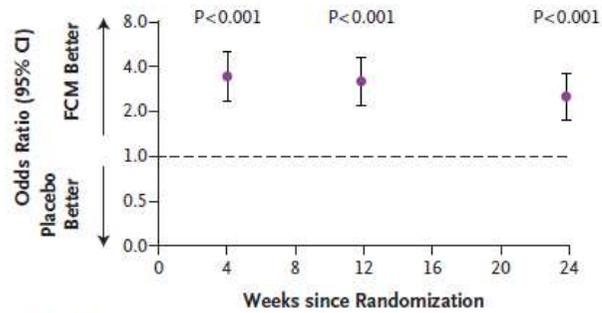
Alta dose de ferro VO não melhorou o pico de VO₂ do basal até semana 16



FAIR-HF: Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

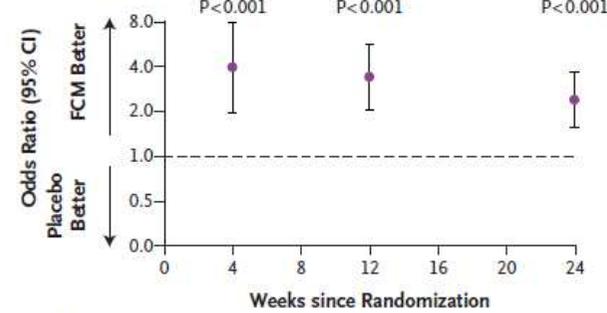
N=459
ICFER
CF II-III

A Self-Reported Patient Global Assessment



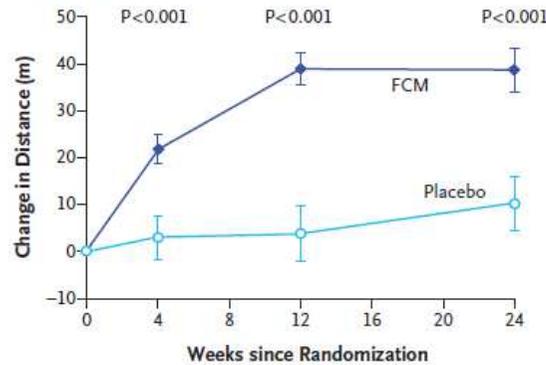
No. of Patients	4	12	24
FCM	282	291	292
Placebo	146	149	149

B NYHA Functional Class



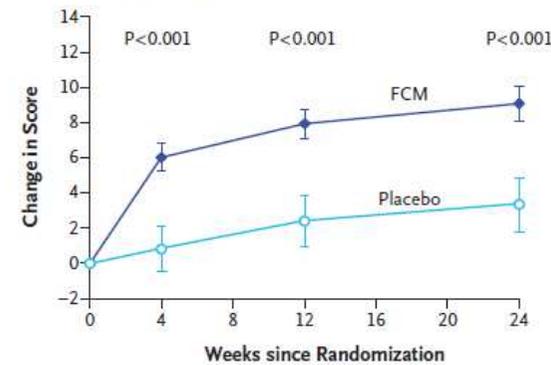
No. of Patients	4	12	24
FCM	304	287	294
Placebo	155	147	150

C 6-Minute-Walk Test



	4	12	24
FCM			
No. of patients	303	284	280
Mean distance (m)	274±6	294±7	312±6
Placebo			
No. of patients	155	144	141
Mean distance (m)	269±9	269±10	272±10
Mean Study-Treatment Effect	21±6	37±7	35±8

D EQ-5D Visual Analog Scale



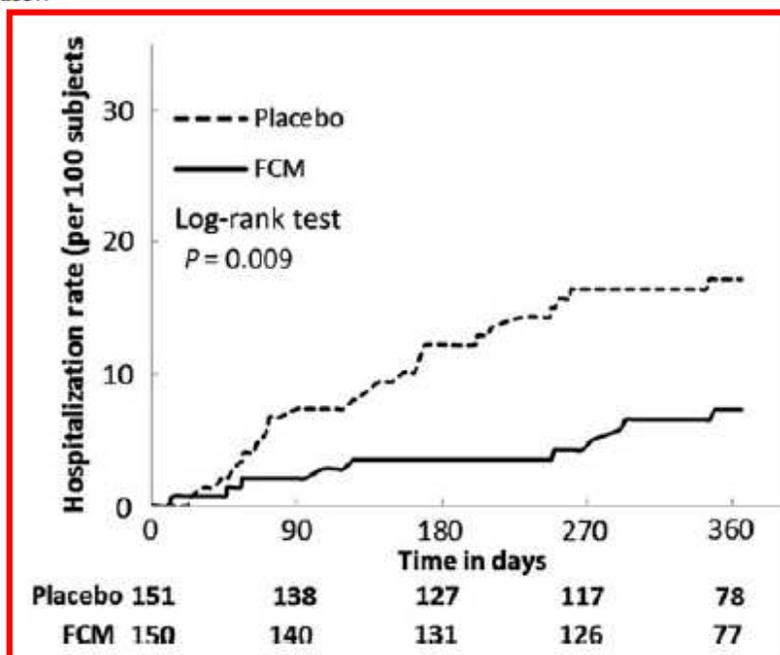
	4	12	24
FCM			
No. of patients	295	274	283
Mean score	54±1	60±1	62±1
Placebo			
No. of patients	152	140	145
Mean score	54±1	54±2	56±2
Mean Study-Treatment Effect	6±1	6±2	7±2

Sem eventos adversos significativos



CONFIRM-HF: long-term reposição de ferro IV com carboximaltose f erica na IC

End-point or event	FCM (n = 150)		Placebo (n = 151)		Time to first event hazard ratio 95% CI	P-value
	Total number of events	Incidence/100 patient-years at risk	Total number of events	Incidence/100 patient-years at risk		
Death	12	12 (8.9)	14	14 (9.9)	0.89 (0.41–1.93)	0.77
Death for any cardiovascular reason	11	11 (8.1)	12	12 (8.5)	0.96 (0.42–2.16)	0.91
Death due to worsening HF	4	4 (3.0)	3	3 (2.1)	1.39 (0.31–6.21)	0.67
Death due to other cardiovascular reason	7	7 (5.2)	9	9 (6.4)	0.81 (0.30–2.17)	0.68
Hospitalizations	46	32 (26.3)	69	44 (37.0)	0.71 (0.45–1.12)	0.14
Hospitalizations for any cardiovascular reason	26	21 (16.6)	51	33 (26.3)	0.63 (0.37–1.09)	0.097
Hospitalizations due to worsening HF	10	10 (7.6)	32	25 (19.4)	0.39 (0.19–0.82)	0.009
Hospitalizations due to other cardiovascular reason	16	13 (10.0)	19	15 (11.0)	0.91 (0.43–1.92)	0.81

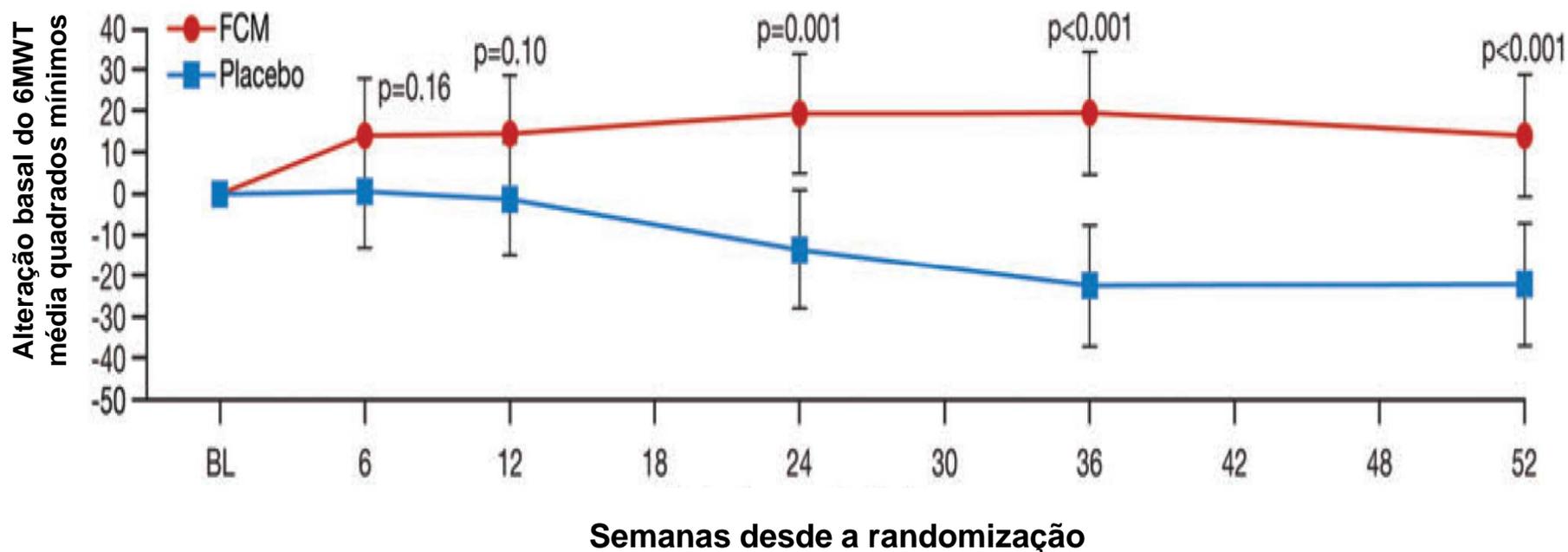




CONFIRM-HF: long-term reposição de ferro IV com carboximaltose férrica na IC

Desfecho primário

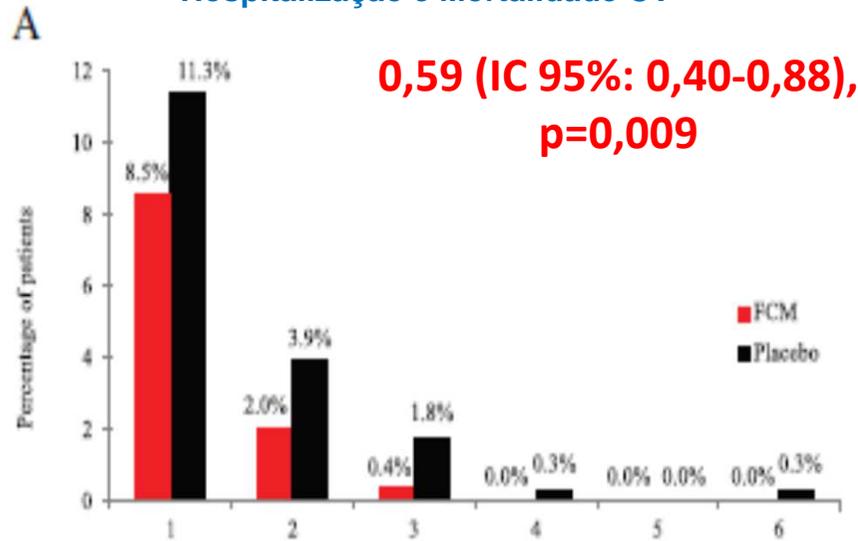
Alteração na distância do TC6M a partir do período basal (metros)



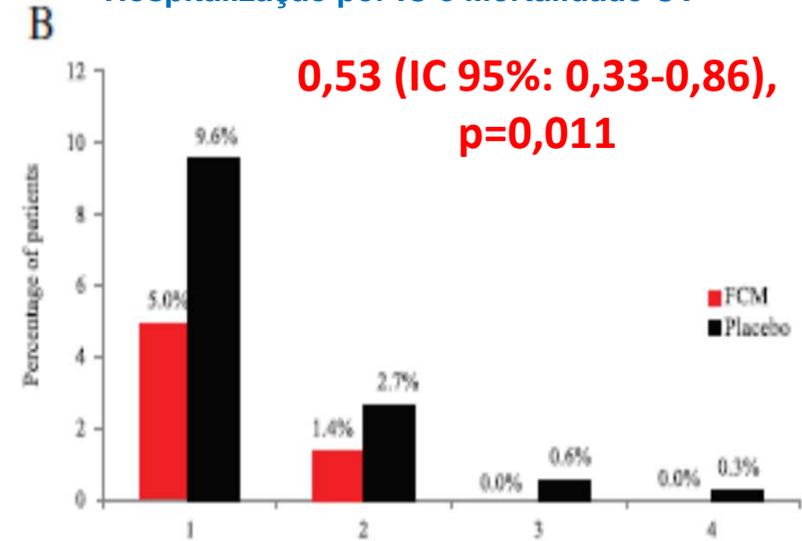
IC - Reposição de Ferro: *meta-análise*

Reposição de ferro com carboximaltose férrico reduz Eventos CV

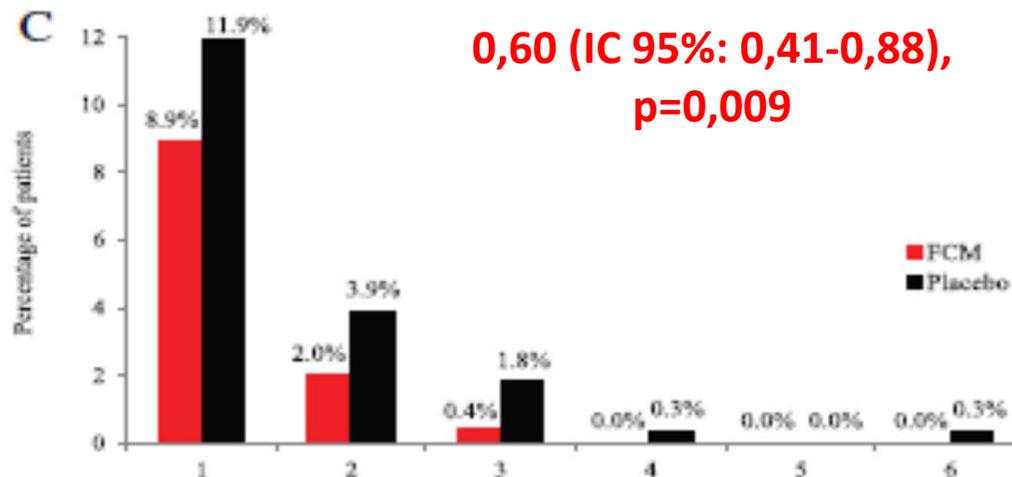
Hospitalização e Mortalidade CV



Hospitalização por IC e Mortalidade CV



Hospitalização CV e Mortalidade por todas as causas



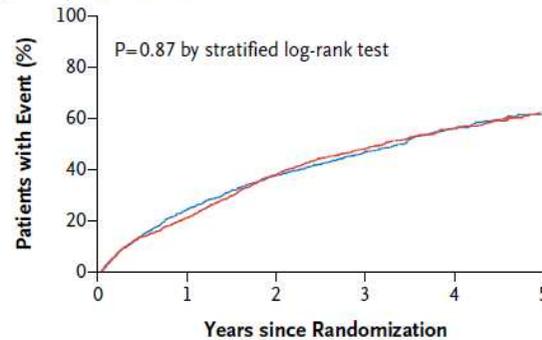
N=839

**Estudos
curtos: 12-52
semanas**

RED-HF: Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic HF

N=2278
ICFER
CF II-III

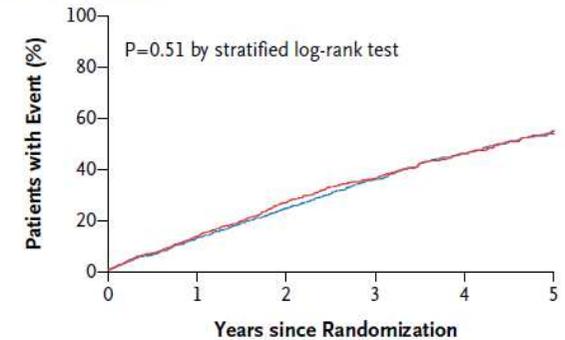
A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	1142	956	818	695	591	497	395	290	211	154	92
Darbepoetin alfa	1136	975	855	712	581	473	385	281	212	161	101

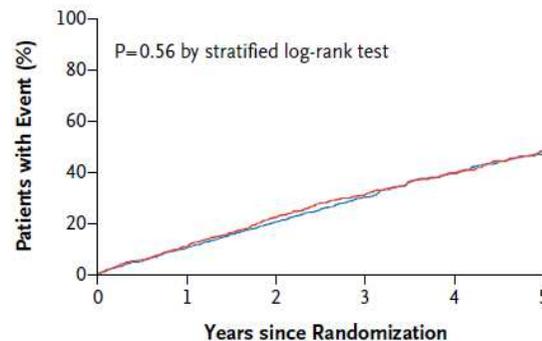
B Death from Any Cause



No. at Risk

Placebo	1142	1055	942	824	715	599	481	352	264	192	118
Darbepoetin alfa	1136	1053	940	816	687	573	474	351	272	201	124

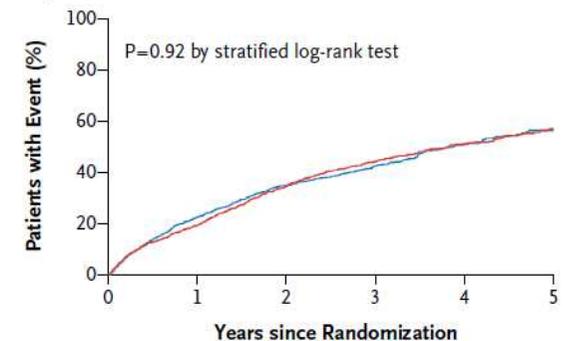
C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

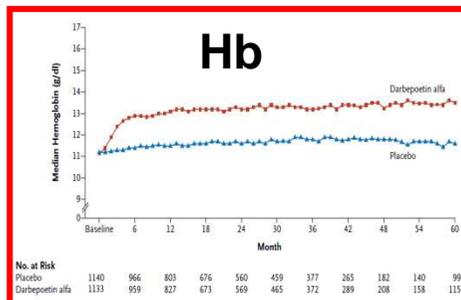
Placebo	1142	1055	942	824	715	599	481	352	264	192	118
Darbepoetin alfa	1136	1053	940	816	687	573	474	351	272	201	124

D Death from Cardiovascular Causes or First Hospitalization for Worsening Heart Failure



No. at Risk

Placebo	1142	956	818	695	591	497	395	290	211	154	92
Darbepoetin alfa	1136	975	855	712	581	473	385	281	212	161	101



**O que dizem as
Diretrizes de IC?**

O que dizem as diretrizes?

ACC/AHA/HFSA

Recomendação	Classe	Nível
Em pacientes com IC classes II e III da NYHA e deficiência de ferro (ferritina <100 ng / mL ou 100 a 300 ng / mL se a saturação de transferrina for <20%), a reposição de ferro IV pode ser razoável para melhorar o estado funcional e a QoL. (173, 174)	IIb	B-R

Yancy et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2017;DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.

ESC

Recomendação	Classe	Nível
A carboximaltose férrica IV deve ser considerada em pacientes sintomáticos com ICfEr e deficiência de ferro (ferritina sérica <100 µg/L, ou ferritina entre 100-299 µg/L e saturação de transferrina <20%) para aliviar os sintomas de IC e melhorar a capacidade de exercício e QoL.	IIa	A

Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J (2016) 37, 2129–2200

O que dizem as diretrizes?

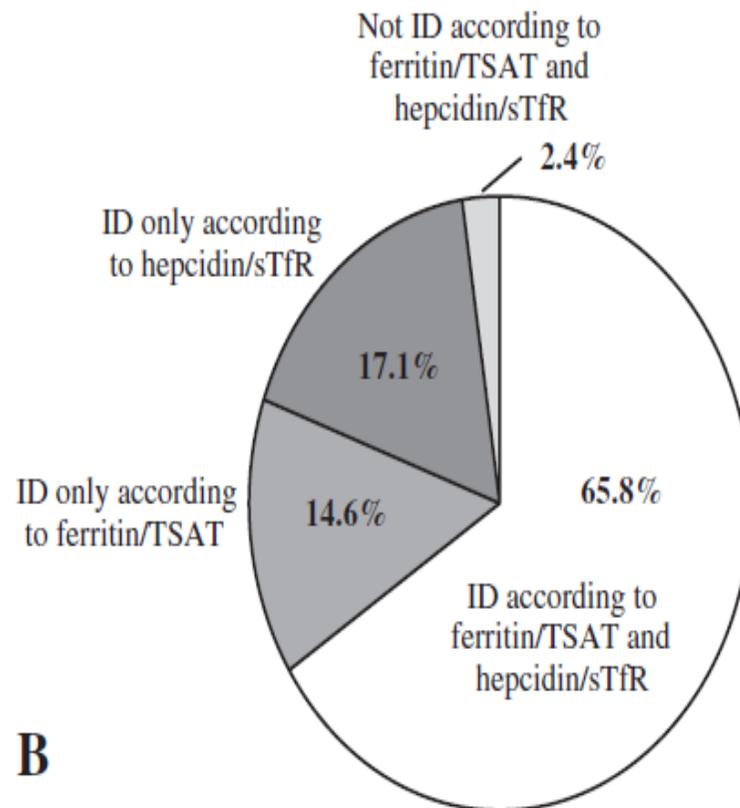
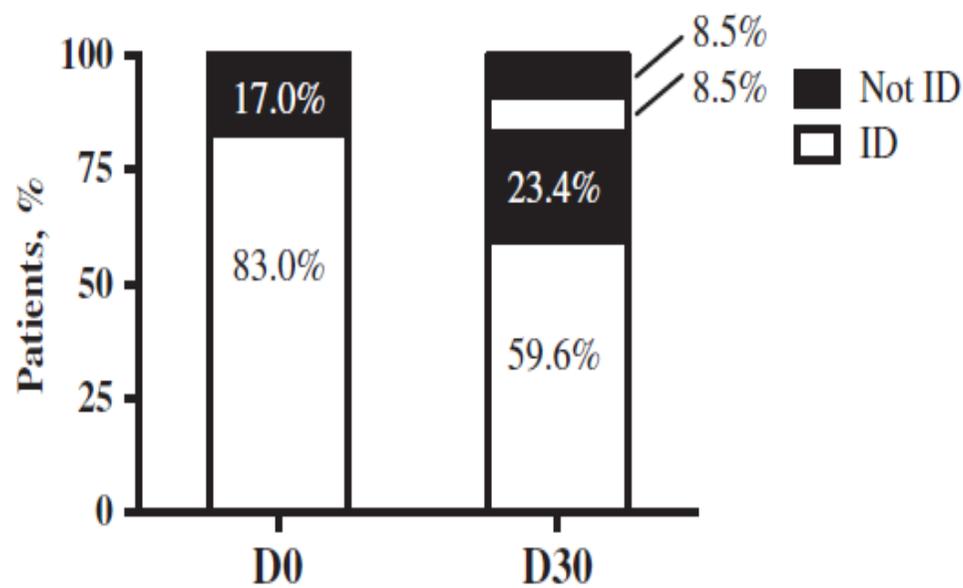
SBC

Recomendação	Classe	Nível
Reposição de ferro IV deve ser indicada para pacientes com deficiência de ferro, mesmo na ausência de anemia, para aliviar sintomas, aumentar capacidade de exercício, melhorar QoL e reduzir hospitalização (62,432,433).	Ila	A

Perspectivas futuras

Perspectivas Futuras

Deficiência de ferro x métodos diferentes



Perspectivas Futuras

N=6614

	FAIR-HF2	Affirm-AHF	HEART-FID	IRONMAN
ClinicalTrials.gov Registration number	NCT03036462	NCT02937454	NCT03037931	NCT02642562
Data de início	07/02/2017	03/04/2017	15/03/2017	08/2016
Data final estimada	10/2020	08/2020	06/2022	02/2021
Duração da IC	crônica	aguda	crônica	crônica
N	1200	1100	3014	1300
Intervenção	Carboximaltose férrica	Carboximaltose férrica	Carboximaltose férrica	Ferro isomaltosídeo 1000
Desfecho primário	Hospitalização pro IC e morte CV	Hospitalização pro IC e morte CV	Morte em 1 ano; Hosp. por IC em 1 ano; Mudança no TC6M em 6m	Hospitalização pro IC e morte CV
Duração do estudo	Pelo menos 1 ano	1 ano	1 ano	Mínimo de 2,5 anos para o último pc incluído

IC – Anemia e Deficiência de Ferro

Considerações finais

- Anemia e deficiência de ferro são prevalentes na IC e tem impacto negativo na QoL do paciente .
- Dados suportam o benefício do uso de carboximaltose férrica em pacientes com anemia e deficiência de ferro e IC.
- As diretrizes de IC da ESC 2016, AHA/ACC/HFSA 2017 e SBC 2018 incluíram a recomendação para diagnóstico da deficiência de ferro em todos os pacientes com IC.
- Novos estudos estão mostrando redução da morbidade e mortalidade nos pacientes com IC tratados com carboximaltose férrica.

Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129–2200

Yancy et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2017;DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de IC Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.

FERINJECT[®] carboximaltose férrica

Indicações: este medicamento é indicado no tratamento da deficiência de ferro quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. O diagnóstico deve basear-se em exames laboratoriais apropriados. **Contraindicações:** Ferinject[®] não deve ser usado: por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao complexo de carboximaltose férrica, à solução de carboximaltose férrica ou a qualquer dos excipientes da formulação; por pacientes com qualquer tipo de anemia não causada por deficiência de ferro (não-ferropênica), por exemplo outra anemia microcítica; nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro. **Precauções e advertências:** preparados intravenosos de ferro devem ser utilizados com precaução em caso de infecção aguda ou crônica, asma, eczema ou alergia atópica. Recomenda-se interromper a administração de FERINJECT[®] em pacientes com bacteremia. Em pacientes com infecção crônica deve-se realizar uma avaliação do risco/benefício, considerando a supressão da eritropoiese decorrente de infecção crônica. Devem-se tomar precauções para evitar o extravasamento venoso durante a administração, pois pode causar no local da injeção uma coloração amarronzada potencialmente de longa duração e irritação da pele. Caso ocorra, a administração deve ser descontinuada imediatamente. FERINJECT[®] contém 0,24 mmol (ou 5,5 mg) de sódio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no caso de pacientes em dieta com controle de sódio. FERINJECT[®] contém no máximo 75 µg de alumínio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no tratamento de pacientes submetidos a diálise.

Preparados de ferro administrados por via intravenosa podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafilactoides, que podem ser fatais. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Reações de hipersensibilidade também foram relatadas após doses anteriores sem eventos de qualquer complexo de ferro parenteral, incluindo carboximaltose férrica. Cada paciente deve ser observado para efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada aplicação de FERINJECT[®]. **Uso na gravidez e amamentação:** Os dados sobre a utilização de FERINJECT[®] em gestantes são limitados. FERINJECT[®] não deve ser utilizado durante a gestação, principalmente durante o primeiro trimestre a menos que seja claramente necessário. Dados de estudos em animais sugerem que o ferro liberado de FERINJECT[®] pode atravessar a barreira placentária, em quantidade controladas, e que a sua utilização durante a gestação pode influenciar o desenvolvimento esquelético do feto caso se administrem doses que causem intoxicação materna. Tratamento em animais grávidas com carboximaltose férrica, em doses maternas não tóxicas, não resultou em efeitos adversos nos embriões ou fetos. Se o benefício do tratamento com FERINJECT[®] for considerado superior ao risco potencial para o feto, recomenda-se que o tratamento seja limitado ao segundo e terceiro trimestres. Estudos clínicos mostraram que a transferência de ferro de FERINJECT[®] ao leite humano é insignificante (≤ 1%). Não existem dados do efeito de FERINJECT[®] sobre a fertilidade humana. A fertilidade não foi afetada após tratamento com FERINJECT[®] em estudos com animais. **Categoria B de risco na gravidez** – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Uso em crianças:** FERINJECT[®] não foi estudado em crianças e, portanto, não é recomendado para estas. Os dados do uso de carboximaltose férrica em crianças são limitados. **Uso em idosos:** FERINJECT[®] foi administrado em mais de 2000 idosos (≥65 anos) de acordo com a posologia aprovada: injeção/infusão ≤1.000 mg de ferro, não mais do que uma vez na semana (estudos de doença renal crônica não-dependente de diálise, doença inflamatória do intestino e insuficiência cardíaca crônica) ou como injeção em bolus de ≤ 200mg de ferro, não mais que 3 vezes por semana (estudos de doença renal crônica dependente de diálise e insuficiência cardíaca crônica). Não se requerem cuidados especiais para administração intravenosa de FERINJECT[®] em pacientes idosos. **Pacientes com doença renal crônica dependente de hemodiálise:** Não exceder uma injeção de dose única máxima diária de 200 mg de ferro, pois não existem dados de segurança para pacientes que receberem doses únicas superiores a 200 mg de ferro. **Pacientes com insuficiência renal:** Em pacientes com insuficiência renal e insuficiência cardíaca crônica, houve elevações de enzimas hepáticas, mas não foram levantadas preocupações gerais de segurança. **Pacientes com insuficiência hepática:** Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. A administração parenteral de ferro deve ser evitada em pacientes com disfunção hepática, em particular a pacientes com porfiria cutânea tardia, na qual a sobrecarga de ferro é um fator precipitante. Sabe-se que FERINJECT[®] pode levar a aumentos transitórios das enzimas hepáticas. É recomendado monitoramento cuidadoso dos níveis de ferro para evitar a sobrecarga de ferro. A administração parenteral de ferro a pacientes com insuficiência hepática só deve ser realizada após cuidadosa avaliação de risco/benefício. Nesses casos, se o ferro for prescrito, a função hepática deve ser monitorada. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** Não há dados disponíveis, porém é improvável que o uso deste medicamento tenha qualquer efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. **Não administrar 20 mL (1.000 mg de ferro) como injeção ou infusão mais de uma vez por semana.** **Interações medicamentosas:** assim como todas as apresentações à base de ferro para uso parenteral, FERINJECT[®] não deve ser administrado concomitantemente com compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral de ferro se reduz. Portanto, se necessária, a terapia oral de ferro não deve ser iniciada por pelo menos 5 dias após a última injeção de FERINJECT[®]. **Reações adversas:** Como todo medicamento, FERINJECT[®] pode causar eventos adversos, embora nem todos os pacientes os apresentem. A reação adversa do medicamento mais comumente relatada é a náusea que ocorre em 2,9% dos pacientes. As reações adversas relatadas em pacientes tratados com FERINJECT[®] (n=8245) de estudos clínicos estão descritas abaixo.

Classe de Sistema de Órgãos	Comum	Incomum	Rara
	(>1/100, <1/10)	(>1/1000, <1/100)	(>1/10.000, <1/1.000)
Distúrbios do sistema imune	-	Hipersensibilidade	Reações anafilactoides
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Hipofosfatemia ¹	-	-
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura	Parestesia, disgeusia	Perda de consciência ² , vertigem ³
Distúrbios cardíacos	-	Taquicardia	-
Distúrbios vasculares	Rubor, hipertensão	Hipotensão	Síncope ³ , pré-síncope ³
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	-	Dispneia	Broncoespasmo ³
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Vômitos, dispepsia, dor abdominal, constipação, diarreia	-
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	-	Prurido, urticária, eritema, erupção cutânea ⁴	Angioedema ³ , palidez ³ , edema da face ² , dermatite ²
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	-	Mialgia, dor nas costas e articulações, dor nas extremidades, espasmos musculares	-

Distúrbios gerais e condições no local da administração	Reações no local da aplicação (injeção/infusão) 5	Febre, fadiga, dor torácica, edema periférico, dor, calafrios	Mal estar, doença semelhante à gripe ³
Laboratoriais	-	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, aumento da fosfatase alcalina sanguínea	-
Transtornos psiquiátricos	-	-	Ansiedade ³

¹ Com base nos achados laboratoriais. ² Reações adversas reportadas exclusivamente no contexto após comercialização. ³ Reações adversas reportadas no contexto após comercialização que também foram observadas no contexto clínico. ⁴ Inclui os seguintes termos preferidos: erupção cutânea (frequência individual da reação adversa determinada como incomum) e erupção cutânea eritematosa, generalizada, macular, máculo-papular e prurítica (as frequências individuais de todas as reações adversas são determinadas como raras).. ⁵ Inclui os seguintes termos preferidos: dor no local da aplicação (injeção/infusão), hematoma, alteração da cor, extravasamento, irritação e reação no local de aplicação (as frequências individuais de todas as reações adversas são determinadas como incomum) e parestesia no local de aplicação (frequência individual da reação adversa determinada como rara).

Posologia e modo de usar: a dose adequada, a forma de administração, a frequência e a duração do tratamento deverão ser estabelecidas pelo médico levando-se em consideração os parâmetros hematológicos de deficiência de ferro. **Determinação da dose cumulativa de ferro:** a dose cumulativa para reposição de ferro por meio de FERINJECT® é determinada com base no peso corporal do paciente e no nível de hemoglobina, não devendo ser excedida. Aplicar a tabela a seguir para determinar a dose cumulativa de ferro:

Hb(g/dL)	Pacientes com peso corporal de 35 kg a < 70 kg	Pacientes com peso corporal ≥ 70 kg
< 10	1.500 mg	2.000 mg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg

Nota: Em pacientes com peso corporal <35 kg, a dose cumulativa de ferro de 500 mg não deve ser excedida. Em pacientes com sobrepeso, a determinação da necessidade de ferro assume a relação entre o peso corporal normal e o volume sanguíneo. Para pacientes com valor de Hb ≥ 14 g/dL, deve-se administrar uma dose inicial de 500 mg de ferro e os parâmetros de ferro devem ser verificados antes de se repetir a dosagem.

Dose única máxima tolerada: Uma dose única de FERINJECT® não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana. **Injeção intravenosa (bolus):** FERINJECT® pode ser administrado por injeção intravenosa de até 1000 mg de ferro por meio da solução não diluída. Para doses até 200 mg de ferro, não há tempo de administração estabelecido. Para doses superiores a 200 mg e até 500 mg de ferro, FERINJECT® deve ser administrado a uma taxa de 100 mg/min. Para doses superiores a 500 mg e até 1000 mg de ferro, FERINJECT® deve ser administrado durante 15 minutos. **Infusão intravenosa:** FERINJECT® pode ser administrado por infusão intravenosa até uma dose única máxima de 1.000 mg de ferro (20 mL). **Modo de usar:** FERINJECT® deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa: em injeção em bolus (não diluído), durante uma sessão de hemodiálise (não diluído, diretamente na linha venosa do dialisador) ou em infusão. Em caso de infusão, FERINJECT® deve ser diluído apenas em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V. Nenhuma outra solução ou agente terapêutico para uso parenteral deve ser usado devido ao potencial para precipitação e/ou interações.

Tabela de diluição de FERINJECT® para infusão intravenosa			
Quantidade de FERINJECT®	Quantidade de Ferro	Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V	Tempo mínimo de administração
2 a 4 mL	100 a 200 mg	50 mL	-
> 4 a 10 mL	> 200 a 500 mg	100 mL	6 minutos
> 10 a 20 mL	> 500 a 1.000 mg	250 mL	15 minutos

Nota: por razões de estabilidade, não são permitidas diluições em concentrações inferiores a 2 mg de ferro/mL. FERINJECT® não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular. MS – 1.0639.0262. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO. FJEV_0118_0218_VPS.

Contraindicação: Ferinject® não deve ser usado: por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ferro, à carboximaltose ou a qualquer dos componentes da formulação; nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro. **Interação medicamentosa:** assim como todas as apresentações à base de ferro para uso parenteral, FERINJECT® não deve ser administrado concomitantemente com compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro se reduz. Portanto, se necessária, a terapia oral de ferro não deve ser iniciada por pelo menos 5 dias após a última injeção de FERINJECT®. **Uso na gravidez e amamentação:** os dados sobre a utilização de FERINJECT® em gestantes são limitados. Requer-se uma cuidadosa avaliação de risco/benefício antes da utilização durante a gestação ou durante a amamentação. FERINJECT® não deve ser utilizado durante a gestação, principalmente durante o primeiro trimestre a menos que seja claramente necessário. Categoria B de risco na gravidez – **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.

Takeda Distribuidora Ltda. CNPJ 11.635.171/0004-56

Mais informações poderão ser obtidas diretamente no nosso departamento de Assuntos Científicos pelo e-mail inteligenciacientifica@takeda.com ou por meio de nossos representantes.

Material destinado exclusivamente à classe médica - SAC: 0800-7710345.

BR/FCM/1910/0048 – Outubro/2019

