

As vantagens do ferro Isomaltosido 1000 — uma opção custo-eficácia?

The advantages of the iron Isomaltoside 1000 — a cost-effective option?

LÚISA MARTINS FIGUEIREDO¹, TIAGO TOMÁS², ALEXANDRA MARTINS³

RESUMO

A anemia ferropénica é uma das condições mais prevalentes no mundo, com complicações e morbilidades associadas muito importantes. Para além da correção da etiologia de base, o tratamento desta patologia passa pela reposição do micronutriente; pode ser utilizada a via oral ou parentérica, normalizando os níveis de hemoglobina. Em determinadas situações (intolerância ao ferro oral, hemorragias severas, síndromes de má absorção, doença inflamatória intestinal) preconiza-se a via endovenosa, sendo necessário ter em consideração as contra-indicações e o cálculo da dose total de ferro necessário.

Existem diferentes fórmulas de ferro endovenoso. Ao longo do artigo, comparam-se essencialmente duas formulações: o ferro Isomaltosido 1000 e a Carboximaltose férrica.

Pretendemos nesta revisão destacar as diferenças bioquímicas, condicionando as vantagens do ferro Isomaltosido 1000. É ainda feita uma abordagem custo-efetividade do ferro Isomaltosido 1000. A magnitude da resposta e a menor necessidade da repetição de tratamentos condicionam um baixo custo às instituições que a utilizam, permitindo poupar recursos económicos em comparação com outras formulações. A maior taxa de adesão e a menor taxa de reações adversas condicionam um perfil farmacológico preferível.

Palavras-chave: anemia, anemia ferropénica, ferro intravenoso, Isomaltosido 1000, Carboximaltose férrica.

ABSTRACT

Iron deficiency anemia is one of the most prevalent disorders in the world, associated to complications and morbidities that are of the most importance to value. Besides the correction of the etiologic disease, the treatment of this pathology, to normalize the levels of hemoglobin, requires the reposition of the micronutrient in deficit, using oral or parenteric routes. In some situations (intolerance to oral iron reposition, severe hemorrhage, malabsorption syndromes, inflammatory intestinal disease) the parenteral via is preferred. It is also important to consider the contraindications associated, and the calculation of the necessary iron total dosage.

There are multiple iron endovenous formulations. Iron Isomaltoside 1000 stands out in this review, with biochemical differences that condition advantages when compared to the other formulations, such as ferric Carboxymaltose. Both formulations are compared through this review.

It is also explained a cost-effective approach of the iron Isomaltoside 1000. The magnitude of the reposition and the lower number of treatment cycles decrease the costs to the institutions that use this formulation, enabling savings in comparison with the other formulations. Better treatment adherence from patients and a lower rate of adverse reactions demonstrate a preferable pharmacological profile.

Key-words: anemia, iron deficiency, parenteric route, Isomaltoside 1000, ferric Carboxymaltose.

A anemia é uma das principais causas de complicações e mortalidade da população mundial.

A Organização Mundial de Saúde define anemia em função da concentração de hemoglobina: < 13g/dL no género masculino; < 12g/dL no género feminino; < 11g/dL na grávida.¹

A anemia ferropénica é a patologia mais prevalente no mundo, afetando 25 a 30% da população mundial.² Resulta, de forma sumária, de um aumento das necessidades de ferro, de uma diminuição da sua suplementação e/ou de um aumento das perdas sanguíneas.³

O ferro é um micronutriente essencial, sendo

necessário a três grandes funções: a eritropoiese - como átomo central na estrutura da porfirina é importante no transporte de O₂ na hemoglobina e mioglobina; o metabolismo oxidativo - como componente dos citocromos é responsável pelo transporte de eletrões na cadeia respiratória; na resposta celular imunitária - como cofator é essencial na função de várias enzimas.^{4, 5}

O tratamento da deficiência de ferro tem como objetivo normalizar os níveis de hemoglobina e repor as reservas orgânicas de ferro. Porém, é fundamental a investigação e tratamento etiológico.

A via endovenosa é uma das vias de administra-

¹Médica Interna da Especialidade Gastrenterologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Lisboa, Portugal; ²Médico Interno da Especialidade Oncologia Médica, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Lisboa, Portugal; ³Assistente graduada de Gastrenterologia do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Lisboa, Portugal

Correspondência: Luísa Maria Figueiredo · E-mail: maria.figueiredo@hff.min-saude.pt · Morada: Rua Reinaldo Ferreira, N° 36 Cave dta. 1700-324 Lisboa
Sem utilização de subsídios ou bolsas na realização deste trabalho.

Conflitos de interesse: Não existem conflitos de interesse por parte dos autores.

ção do ferro no tratamento da deficiência deste micronutriente. Está indicada nas seguintes situações:

- Intolerância ao ferro oral pelos seus efeitos gastrointestinais (náuseas, flatulência, diarreia, obstipação, etc...), presentes em cerca de 40% dos doentes.³
- Doentes com perdas severas de sangue (varizes esofágicas ou hemorragia uterina).
- Síndromes de má absorção (doença celíaca, doença de Whipple, sobrecrescimento bacteriano).
- Alterações anatómicas (bypass gástrico).
- Algumas situações fisiológicas, como é o caso da gravidez, muitas vezes já com sintomas gastrointestinais que seriam exacerbados pelos efeitos adversos do ferro oral.
- Condições inflamatórias que alteram a hemóstase do ferro, como a doença inflamatória intestinal.
- Coadjuvante de agentes estimulantes da eritropoiese (insuficiência renal crónica, anemia secundária a quimioterapia).^{4,6}

As contra-indicações para a utilização de ferro endovenoso são: infeção bacteriana ativa aguda ou crónica (o ferro é um nutriente para muitas bactérias); hipersensibilidade e primeiro trimestre da gravidez.⁴

Para iniciar a correção endovenosa da deficiência de ferro, é necessário proceder ao cálculo da dose total de ferro endovenoso através da fórmula de Ganzoni

Em Portugal, estão disponíveis diferentes formulações de ferro endovenoso, das quais se destacam: Óxido férrico sacarosado, Carboximaltose férrica, Ferro dextrano e Ferro III Isomaltosido 1000.⁴ As grandes diferenças entre estas formulações estão relacionadas com as características bioquímicas do carboidrato, determinando diferenças biológicas e farmacológicas. Essas diferenças incluem a eliminação do ferro após injeção, a dose máxima tolerada, a duração da administração, os efeitos nos marcadores oxidativos, a propensão para induzir hipofosfatemia e a proteinúria transitória após administração.³

Importa ainda referir que existem diferenças nos custos e no número de visitas médicas para repor as necessidades.

Especificando alguns detalhes, é importante ter em consideração as diferenças entre as várias formulações que poderão influenciar a escolha e

CAIXA 1

Fórmula de Ganzoni

$$\text{Dose total de ferro (mg)} = \text{Peso (kg)} \times \text{Hb pretendida (Hb alvo-Hb atual) (g/dl)} \times 2,4 + \text{ferro para reservas}^*, 4, 7$$

*Para peso corporal < 35kg, reservas \pm 500 mg; Peso \leq 66kg: arredondar 100 mg para baixo; Peso > 66kg: arredondar 100 mg para cima.⁴

o uso dos fármacos em questão. O óxido férrico sacarosado exige administração lenta, apresenta dose-tecto máxima de 500 mg (para esta dose são necessárias 3h30 de administração) e níveis de toxicidade consideráveis. O ferro dextrano exige também uma administração lenta de 4 a 6 horas para doses cumulativas máximas de 20mg/kg e apresenta níveis de imunogenicidade elevados.

Para suprir as necessidades clínicas pretende-se então uma formulação sem toxicidade e imunogenicidade, e que permita administração rápida de uma dose única elevada. Estas últimas condições estão disponíveis com a Carboximaltose e o Isomaltosido. Ambos têm doses cumulativas máximas de 20 mg/kg, mas enquanto a Carboximaltose apresenta dose-tecto máxima de 1000 mg, o Isomaltosido apresenta a vantagem de poder ser administrado sem esta exigência. O tempo de administração destas últimas formulações também varia consoante a dose a administrar: a Carboximaltose necessita de apenas 6 minutos se a dose máxima for 500 mg e 15 minutos se for de 500 a 1000 mg; para o Isomaltosido as exigências de tempo são superiores, sendo de 30 minutos para dose cumulativa máxima até 10 mg/kg e 60 min até 20 mg/kg.^{4, 8, 9, 10, 11}

Considerando estes factos, é importante salientar que, na prática clínica médica, existem doentes com necessidade de aporte de ferro superior a 1000 mg. Koch T. *et al* referem que nos doentes com doença inflamatória intestinal esta exigência pode atingir 3600 mg, nos doentes oncológicos 3000 mg, nas doentes obstétricas 1600 mg e nos doentes com doença renal pré-dialise 1500 mg.^{7, 12} As várias formulações de ferro disponíveis são semelhantes na sua eficácia^{6, 13} que está directamente relacionada com a quantidade de ferro administrada por dose. Assim, quanto maior a dose de ferro administrada numa única toma, mais eficaz será essa formulação de ferro — facto conseguido apenas com o Isomaltosido 1000.

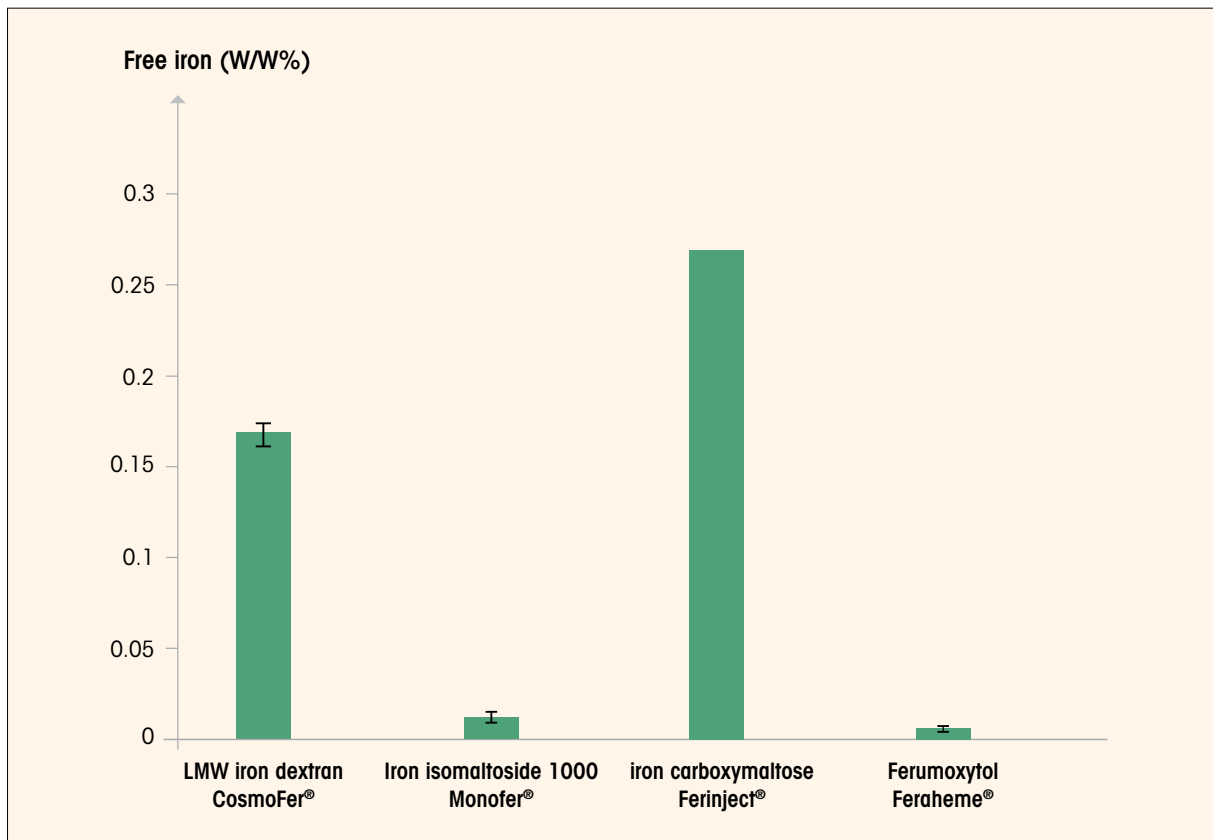


FIGURA 1. Conteúdo de ferro livre em doses parentéricas elevadas de ferro. Dados obtidos sem ajuste a pH. O limite de deteção foi 0,002%. Retirada da referência nº14

Este composto consiste numa estrutura matricial formada pelo isomaltosido 1000, com moléculas intercambiáveis de ferro. O isomaltosido 1000 é uma matriz de hidratos de carbono, predominantemente de unidades de 3 a 5 moléculas de glucose, e resulta de uma modificação química e hidrólise de um dextrano, pelo que na sua forma final não é um dextrano.^{3,14,15} Os iões de ferro ligam-se fortemente a esta matriz, o que determina uma libertação lenta e controlada de ferro, com um risco muito baixo de toxicidade por ferro livre. Gupta *et al* referem que as diferentes formulações de ferro endovenoso apresentam propriedades distintas no que concerne à cinética de degradação e estabilização do Fe²⁺ (lábil). Este é mais reativo do que o Fe³⁺, liga-se facilmente às bactérias, potenciando a infeção, sofre reações de *redox*, aumentando os radicais livres de oxigénio e, conseqüentemente, provoca stress oxidativo celular.¹⁶ A Figura 1 demonstra uma das vantagens do Isomaltosido 1000 na quantidade de ferro livre em circulação após administração parentérica, em relação a outras formulações.

Relativamente à dimensão da resposta deste fármaco, Reinisch W *et al* apresentaram-nos em 2013 um estudo aberto, randomizado, com 338 doentes anémicos com doença inflamatória intestinal (leve ou em remissão). Compararam 3 formulações: ferro Isomaltosido 1000 em bólus EV (500 mg em 2 minutos); ferro Isomaltosido 1000 em infusão EV (1000 mg max./visita); sulfato de ferro oral (200 mg/dia a cada 8 semanas). Os resultados do estudo evidenciaram o maior impacto das doses altas de ferro Isomaltosido 1000 no aumento de Hb ≥ 2 g/dL, de forma proporcional ao aumento da dose. Este benefício evidenciou-se a partir da 2ª semana e verificou-se em 93% de respondedores com dose superior a 1.000mg ($p < 0,001$). A destacar ainda neste estudo o aumento da ferritina sérica, com um valor máximo entre o 7º e o 9º dia, após a administração do ferro isomaltosido 1000.¹⁷

A maioria dos doentes tratados com Carboximaltose necessita de duas visitas ao hospital e apenas os doentes com necessidades elevadas de ferro e/ou baixo peso necessitam de uma segunda visita

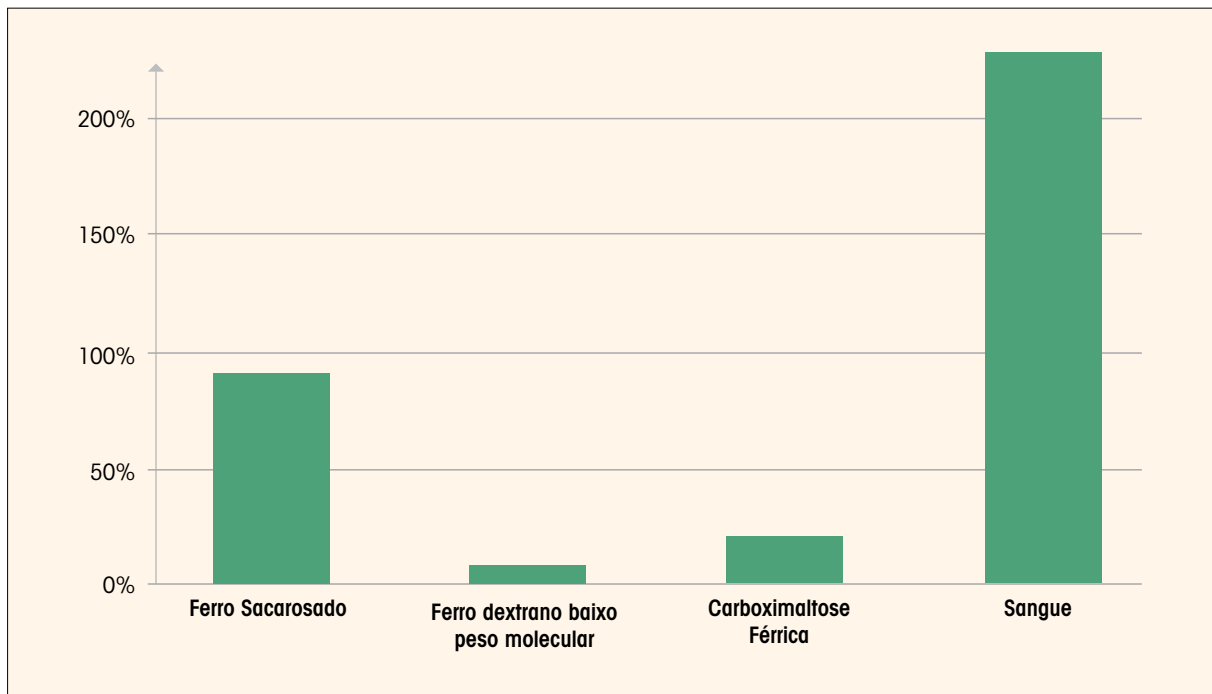


FIGURA 2. Diferença percentual de custos entre o Ferro Isomaltosido e outros tratamentos, na dosagem equivalente a 1000mg. Items incluídos para o cálculo de custos: medicamento, transporte, enfermagem e equipamento. Retirado da referência nº14.

quando medicados com o Ferro Isomaltosido 1000 (estimativas efetuadas segundo a fórmula de Ganzoni e respetivos RCMs). Esta vantagem permite uma melhor adesão à terapêutica, maior comodidade para o doente, e um menor número de infusões, podendo preservar os acessos venosos no futuro e reduzir os custos hospitalares.^{9,10,12}

Numa análise de custo-efetividade, Kalra *et al*¹⁴ e Bhadari *et al*¹⁵ concluem que o Ferro Isomaltosido 1000 é um fármaco com custos baixos e permite poupar recursos económicos de forma significativa quando comparado com as outras opções de ferro endovenoso (Figura 2).

Relativamente às reações adversas medicamentosas (RAM) do ferro endovenoso, as RAMs graves são muito raras (38/1.000.000 administrações), com um risco de morte de 1/100.000 e de morbilidade grave de 1/16.000.¹ Comparando com a via oral, a via parentérica apresenta uma taxa inferior de abandono por RAM.

Verifica-se ainda que não existem RAM frequentes (< 1/10 e > 1/100) com o ferro Isomaltosido 1000 (por exemplo: cefaleias, hipertensão, hipofosfatémia), em relação a outras formulações, nomeadamente a Carboximaltose.^{9,10}

A hipofosfatémia (diminuição dos níveis séricos

de fosfato < 2.5 mg/dl) é uma das RAM associada aos ferros parenterais mais conhecida, sendo referida desde 1980. A administração de preparações de ferro endovenoso pode induzir uma redução ligeira, transitória e assintomática dos níveis de fosfato sérico, provavelmente relacionada com o aumento da eritropoiese. Desconhece-se o mecanismo exato que relaciona a hipofosfatémia com a administração de algumas formulações. Dahlerup JF *et al* explicam que a Carboximaltose aumenta a produção do fator de crescimento fibroblástico 23 (iFGF23) pelos osteócitos, determinando de uma forma direta o aumento da excreção renal do fósforo, e indireta a redução da absorção intestinal de fósforo pela diminuição da produção de vitamina D. A diminuição da vitamina D aumenta ainda a produção de PTH, promovendo também, por esta via, a excreção renal de fósforo. Segundo estes autores, a administração de Isomaltosido 1000, mesmo em doses elevadas, não provoca hipofosfatémia nem aumento do iFGF23.¹⁸ Aliás, quando se comparam os RCMs, a hipofosfatémia faz parte das RAM frequentes da Carboximaltose, não sendo descrita no RCM do Isomaltosido 1000.^{9,10} Na terapêutica com ferro endovenoso recomenda-se determinar o fosfato sérico cerca de duas semanas após cada administra-

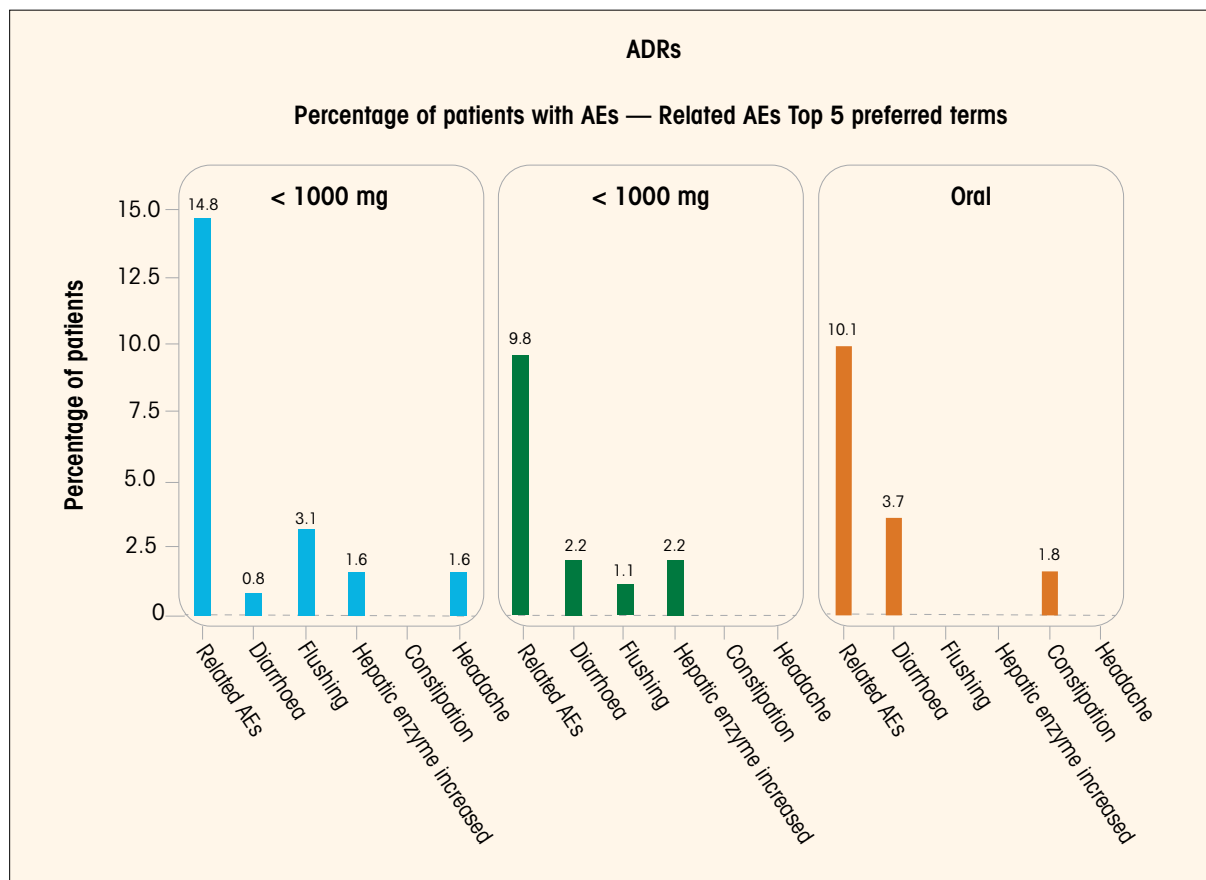


FIGURA 3. Percentagem de doentes com efeitos adversos do isomaltosido 1000 por dose de fármaco. Retirado da referência nº17.

ção, e implementar medidas de suporte terapêutico em caso de hipofosfatémia < 1 mg/dl.

Para o Isomaltosido 1000 existe uma baixa incidência de RAM que não são dose-dependente (Figura 3), aspeto particularmente importante, permitindo administrações sem dose-teto. Existe apenas um único caso fatal reportado (debate sobre relação com o fármaco).

Alguns doentes submetidos a terapêutica com ferro endovenoso podem apresentar uma reação “pseudoalérgica” que se manifesta com artralhas, mialgias e/ou *flushing*. É mediada pelo sistema de complemento, que pode ocorrer em aproximadamente 1/200 tratamentos e não se deve confundir com uma reação de hipersensibilidade (IgE).¹

As reações de hipersensibilidade leve são pouco frequentes para todos os preparados de ferro EV, incluindo os de doses altas (Isomaltosido 1000). Os RCM do Isomaltosido 1000 e da Carboximaltose descrevem reações de hipersensibilidade leve como “pouco frequente” (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), enquanto que a hipersensibilidade grave é descrita como

“muito rara” (< 1/10.000) no Isomaltosido e “rara” (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) na Carboximaltose.^{9,10}

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) realizou recentemente uma revisão baseada no trabalho de dois anos de investigação sobre as reacções de hipersensibilidade de todos os ferros endovenosos de baixa e altas doses disponíveis na Europa. Concluiu que todos os ferros endovenosos disponíveis podem causar reacções anafiláticas adversas que aparecem de forma pouco frequente. Porém, os benefícios são superiores aos riscos.^{1,19}

Embora os riscos de RAM sejam baixos nas formulações atuais, a administração deve ser sempre realizada em local adequado, por profissionais de saúde com formação específica e com material disponível para reversão rápida de eventual reação anafilática/anafilactóide. Os utentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de hipersensibilidade durante pelo menos 30 minutos após cada administração.¹⁹ O algoritmo de Rampton (Figura 4) constitui a norma de orientação para os clínicos nos casos de hipersensibilidade ao ferro EV. ■

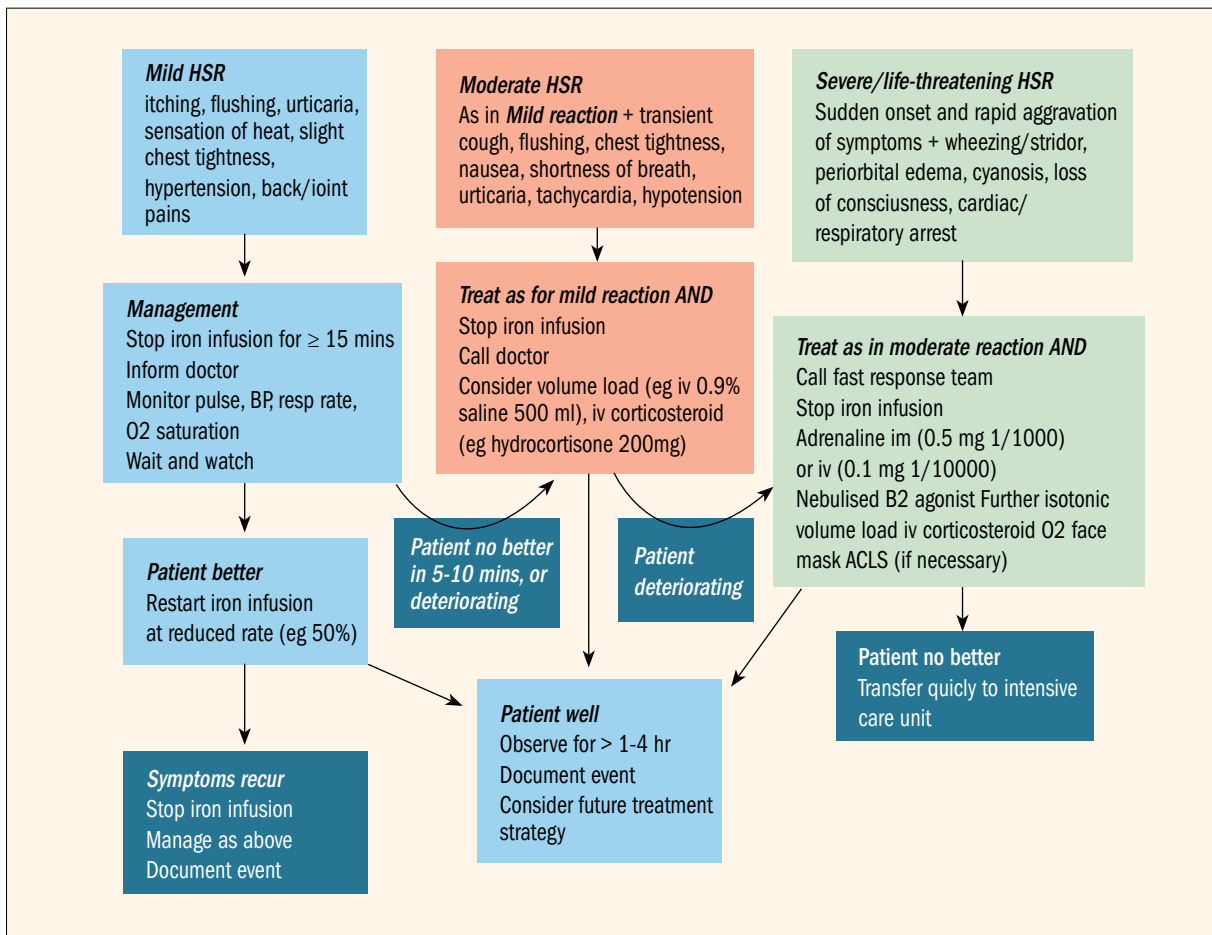


FIGURA 4. Algoritmo do tratamento das reações de hipersensibilidade agudas ao ferro intravenoso. Retirado da referência nº20.

■ CAIXA 2

Mensagens finais

- **A anemia ferropénica é a patologia mais prevalente no mundo, afetando 25 a 30% da população mundial.**
- **O Isomaltosido 1000 (uma das formulações de ferro endovenoso disponível em Portugal) consiste numa estrutura matricial formada por 3 a 5 moléculas de glucose, que contem ferro fortemente ligado, o que determina um risco de toxicidade por ferro livre muito baixo.**
- **A magnitude da resposta deste fármaco e a menor necessidade da repetição de tratamentos condicionam um baixo custo às instituições que a utilizam, permitindo uma maior taxa de adesão e poupar recursos económicos em comparação com outras formulações.**

REFERÊNCIAS

- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland 2017; 72, 233-247
- González Z, García-Barrasa A, Rodríguez-Lorenzo L, Rafecas-Renau A, Alonso-Fernández G Actualización en anemia y terapia transfusional Med Intensiva, 2011; 35(1):32-40
- Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload Journal of Clinical Pathology 2011; 64(4):287-96
- Norma da Direção Geral de Saúde Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto Nº 030/2013
- Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF Disorders of iron metabolism. Part I: molecular basis of iron homeostasis Journal of Clinical Pathology 2011; 64(4):281-6
- Auerbach M, Deloughery T Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016; 2016(1):57-66
- Koch T, Myers J, Goodnough T Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations Anemia 2015; 763576, 10
- Mace T, Syed A, Bhandari S Iron Isomaltoside 1000 Expert Review of Hematology 2013; 6(3), 239-246
- Resumo das Características do Medicamento Monofar (10/03/2014)
- Resumo das Características do Medicamento Ferrinject (22/10/2015)
- Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Muñoz M State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease Journal of Crohn and Colitis 2012; 7, 429-440
- Gozzard D When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options Drug Design, Development and Therapy 2011; 5: 51-60

13. Auerbach M, Adamson J How we diagnose and treat iron deficiency anemia *Am J Hematol.* 2016; 91:31–38
14. Kalra PA, Bock K, Meldal M Iron Isomaltoside 1000: a new high dose option for parenteral iron therapy *Port J Nephrol Hypert* 2012; 26(1): 000-000
15. Bhadari S A hospital-based cost minimization study of the potential financial impact on the UK health care system of introduction of iron isomaltoside 1000 *Ther Clin Risk Man* 2011; 7: 103–113
16. Gupta A, Pratt R, Crumbliss A Ferrous iron content of intravenous iron formulations *Biometals* 2016; 29: 411–415
17. Reinisch W, Staun M, Tandon R, Altorjav I, Thillainayagam A, Gratzner C, Nijhawan S et al A randomized open label study of intravenous iron isomaltoside 1000 compared with oral iron *The American College of Gastroenterology* 2013; 108(12): 1877–1888
18. Dahlerup JF, Jacobsen B, Woude J, Bark LA, Thomsen L, Lindgren S et al High-dose fast infusion of parenteral iron isomaltoside is efficacious in inflammatory bowel disease patients with iron-deficiency anaemia without profound changes in phosphate or fibroblast growth factor 23 *Scand J gastroenterol.* 2016; 51(11): 1332–1338.
19. European Medicines Agency Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products 2013
20. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F et al Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management *Haematologica* 2014; 99(11): 1671–1676