

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA E DIRETRIZES PARA TERAPIA COM ERITROPOETINA

AUTOR

Dr. Antonio Alceu dos Santos
CRM - SP 94077
Cardiologista
Doutorando em Medicina: Hematologia e Oncologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

COLABORADORES

Profa. Dra. Maria Stella Figueiredo
CRM - SP 44403
Disciplina de Hematologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Melca Maria Oliveira Barros
CRM SP - 93165
Disciplina de Hematologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Nelson Americo Hossne Júnior
CRM SP – 97287
Disciplina de Cirurgia Cardiovascular
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Manoel Antonio de Paiva Neto
CRM SP - 92048
Disciplina de Neurocirurgia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Ítalo Capraro Suriano
CRM SP - 44903
Disciplina de Neurocirurgia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Rita de Cássia Rodrigues
CRM SP – 38165
Disciplina de Anestesiologia
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Profa. Dra. Isabel Cristina Céspedes
Disciplina de Genética
Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Prof. Dr. Carlos Eduardo Panfilio
Pós-doutorando em Medicina:
Hematologia e Oncologia
Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

APOIO INSTITUCIONAL DA DIRETORIA CLÍNICA - HOSPITAL SÃO PAULO/UNIFESP

TERAPIAS DE PRESERVAÇÃO DO SANGUE DO PACIENTE

1 OTIMIZAR A HEMATOPOESE

2 OTIMIZAR A TOLERÂNCIA FISIOLÓGICA À ANEMIA

PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DAS ANEMIAS (CAUSAS MAIS FREQUENTES)

Anemia hipocrômica microcítica VCM < 80 FL	Anemia macrocítica VCM > 100 FL	Anemia normocrômica normocítica VCM: 80 – 100 FL
CAUSAS PROVÁVEIS		
Anemia Ferropriva Talassemia menor	Anemia Megaloblástica (Def. B12 e/ou folato) Doença da tireoide Doença hepática Síndrome Mielodisplásica	Reticulócitos ≤110.000* Anemia de Doença Crônica Anemia da Doença Renal Anemia de Doença Medular (Leucemia, Linfoma, etc)
		Reticulócitos >110.000* Hemorragia recente Anemias Hemolíticas

*[Valor absoluto (reticulócitos/mm³) = Valor relativo (%) X N° de hemácias (mm³)]

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO E MANEJO DA ANEMIA

ANEMIA

FERRITINA < 30 ng/ml + SAT. TRANSFERRINA < 20%	FERRITINA 30 - 100 ng/ml + SAT. TRANSFERRINA < 20% OU PCR > 5 mg/L	FERRITINA > 100 ng/ml + SAT. TRANSFERRINA < 20% OU PCR > 5 mg/L	CREATININA ↑ CLEARANCE DE CREATININA ↓	VITAMINA B12 ↓ ÁCIDO FÓLICO ↓ VCM ↑
ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO	ANEMIA DE INFLAMAÇÃO + DEFICIÊNCIA DE FERRO	ANEMIA DE INFLAMAÇÃO	ANEMIA POR DOENÇA RENAL	ANEMIA MEGALOBLÁSTICA
TRATAMENTO COM FERRO DE PREFERÊNCIA ENDOVENOSO	TRATAMENTO COM FERRO ENDOVENOSO OU ORAL	TRATAMENTO COM FERRO ENDOVENOSO (preferencialmente) OU ORAL	TRATAMENTO COM FERRO ENDOVENOSO (preferencialmente) OU ORAL	TRATAMENTO COM VITAMINA B12 + ÁCIDO FÓLICO

SEMPRE CONSIDERAR TRATAMENTO ADJUVANTE COM
ERITROPOETINA

PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA

TRATAMENTO DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA^{1,2,3}

A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

1. Intramuscular: Cianocobalamina, Hidroxicobalamina, Cobamida

- ▶ Usar 5.000 mcg 3x/semana por 2 semanas. Manter 1 ampola/semana até melhora da anemia.
 - Manifestação neurológica presente: 5.000 mcg dias alternados até melhora neurológica (reavaliar em 3 semanas).
- ▶ Manutenção: 5.000 mcg cada 2-3 meses.
- ▶ Resposta ao tratamento: Reticulocitose em 4-7 dias (não há indicação de repetir dosagem de Vit B12 (controle com hemograma).
- ▶ Falha de resposta: avaliar depósito de Fe.

2. Oral

- ▶ Mecobalamina 1.000 mcg: 1 comprimido sublingual ao dia.

B DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO

- ▶ Ácido fólico 5 mg: via oral 1x/dia.

TRATAMENTO DA ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO⁴⁻¹⁴

A ESTRATÉGIA DE RECUPERAÇÃO MAIS LENTA: VIA ORAL

DOSE EFICAZ: 100-200 mg/dia VO de ferro elementar (> 12 anos).

Nota:

- ▶ Vitamina C e alimentos ácidos aumentam a absorção oral do ferro.
- ▶ Antiácidos, bloqueadores H2, inibidores da bomba de prótons, café, chá, leite, cereais, fibras alimentares reduzem a absorção oral do ferro, não use dentro de 1 a 2 horas após a administração do ferro.
- ▶ Estudos recentes sugerem a administração de sais de ferro em dias alternados pela possibilidade de uma maior eficácia e melhor tolerabilidade, porém a padronização desse tratamento ainda precisa ser definida.¹⁵⁻¹⁷

SAIS DE FERRO PARA REPOSIÇÃO ORAL DISPONÍVEIS NO BRASIL¹⁸

Sal de ferro	Apresentação	Fe elementar	Dose diária
Sulfato ferroso (20% de Fe elementar)	Drágeas: 200mg	40 mg	4-5 drágeas
	Drágeas: 300mg	60 mg	3 drágeas
	Drágeas: 500mg	100 mg	2 drágeas
	Gotas : 125 mg/mL	25 mg/mL	2 gotas/kg de peso
Hidróxido de Ferro III polimaltosado (30% de Fe elementar)	Comprimidos: 435 mg	123 mg	2 comprimidos
	Comp. mastigável: 330 mg	100mg	2 comprimidos
	Solução: 330 mg/mL	100 mg/mL	1 mL/5kg de peso
	Gotas : 182 mg/mL	50 mg/mL	1 gota/kg de peso
Ferro quelato glicinato (20% Fe elementar)	Comprimidos: 150 mg	123 mg	5 comprimidos
	Comprimidos: 300 mg	60 mg	3 comprimidos
	Comp. mastigável: 500 mg	100 mg/mL	2 comprimidos
	Flaconetes: 250 mg/mL	50 mg/5mL	4 flaconetes
	Gotas : 250 mg/mL	50 mg/mL	1 gota/kg de peso
Ferrocobalmina (33% Fe elementar)	Drágea: 400mg	120 mg/mL	2 drágeas

PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA

B ESTRATÉGIA DE RECUPERAÇÃO MAIS RÁPIDA: VIA ENDOVENOSA

1. Sacarato de hidróxido férrico (*)

SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO - EV

Ampola: 5 ml → 20 mg/ml

Dose:

- Adultos → 100 mg
- Crianças: 0,15 ml/kg de peso
- Diluição NaCl 0,9% - 100ml
- Infusão em 30 minutos

Dose máxima/aplicação → 200 mg

- Diluição NaCl 0,9% - 200 ml
- Infusão em 60 minutos

Dose máxima semanal → 600 mg

(*) Cálculo do ferro total a ser reposto

► Calculadora

(Internet): www.mdapp.co/iron-deficiency-calculator-329/

► Fórmula:

Ferro total a ser reposto = [Hb (g/dL) desejada - Hb (g/dL) encontrada] x peso corporal (kg) x 2,4 + 500.

2. Carboximaltose férrica

CARBOXIMALTOSE FÉRRICA

Frasco-ampola: 10 ml → 50 mg/ml

Dose 200 até 500 mg

- Não indicado para < 14 anos
- Diluição NaCl 0,9% - 100 ml
- Infusão de 6 minutos

Dose máxima/aplicação → 20 mg de ferro/kg

- Diluição NaCl 0,9% - 250 ml
- Infusão em 15 minutos

Dose máxima semanal → 600 mg

Cálculo da dose é baseado no peso e no grau de anemia.

Fórmula simplificada:

Hb (g/dL)	Peso 35-70 kg	Peso ≥ 70 kg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg
< 10	1.500 mg	2.000 mg

3. Derisomaltose férrica

DERISOMALTOSE FÉRRICA

Ampolas: 5 e 10 ml → 100 mg/ml

Dose 20 mg de ferro/kg

- Indicado apenas para adultos

Dose e aplicação → 500 mg em bolus até 3x/ semana

- Não diluído / diluído NaCl 0,9% < 20ml

- < 1.000 mg → mais de 15 min
- > 1.000 mg → mais de 30 min

NaCl 0,9%
- volume
< 500 ml

Cálculo da dose pode ser feita através da seguinte tabela simplificada:

Hb (g/dL)	Peso < 50 kg	Peso 50 - 70 kg	Peso ≥ 70 kg
≥ 10	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
< 10	500 mg	1.500 mg	2.000 mg

PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE ANEMIA

C TRATAMENTO DA ANEMIA COM REPOSIÇÃO DE FERRO (PREFERENCIALMENTE) VIA ENDOVENOSA:

- ▶ Obter uma resposta terapêutica mais rápida para correção da anemia
- ▶ Anemia com ferritina <100 ng/mL e saturação de transferrina <20%
- ▶ Anemia importante (hemoglobina <10 g/dL) e necessidade de resposta terapêutica rápida
- ▶ Otimizar resposta a administração dos agentes estimuladores da eritropoiese
- ▶ Anemia por hemorragias recorrentes (ginecológica, gastrointestinal), com perda excessiva de ferro pelo sangramento
- ▶ Anemia na doença renal crônica não dialítica com ferritina <100 ng/mL ou em diálise com ferritina <200 ng/mL
- ▶ Anemia em situações especiais de má absorção de ferro oral (doença gastrointestinal inflamatória crônica, gastroplastia redutora)
- ▶ Intolerância ao ferro oral (efeitos adversos significativos)
- ▶ Evitar uso prolongado da terapia oral

D CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES SOBRE REPOSIÇÃO DE FERRO:

- ▶ Se hemoglobina (Hb) não se elevar em 21 dias após terapia oral de reposição de ferro, avaliar administração endovenosa.
- ▶ A ferritina pode estar falsamente elevada na presença de doenças crônicas, inflamatórias, infecciosas, malignas ou hepáticas.
- ▶ Avalie a ferritina sérica somente após quatro a seis semanas da última dose de ferro (a ferritina está sempre elevada durante a reposição de ferro endovenoso).
- ▶ Nos casos de infecção aguda ou crônica, a suplementação de ferro deve ser feita com cautela e deve ser evitada nos pacientes com bacteremia em curso.
- ▶ NUNCA SUPLEMENTAR COM FERRO ENDOVENOSO pacientes com potencial sobrecarga de ferro secundária, como por exemplo: anemias hemolíticas hereditárias, síndrome mielodisplásica, anemia de Fanconi, etc. Sempre avaliar primeiro o status do ferro.

E REPOSIÇÃO DE FERRO EM NEONATOS E CRIANÇAS:

- ▶ Sais de Ferro por VO: Dose de 3 a 5 mg/kg/dia via oral de ferro elementar (máximo de 100 mg/dia até idade de 1 ano) por no mínimo oito semanas, até obtenção de ferritina sérica maior que 15 ng/mL (ideal entre 30 e 300 ng/mL).
- ▶ Sacarato de hidróxido férrico EV: 20 mg/kg/semana ou 3 mg/kg/dia. A dose total de ferro EV pode ser estimada pela fórmula de Ganzoni e administrada semanalmente.
- ▶ Carboximaltose férrica / derisomaltose férrica: NÃO RECOMENDADOS PARA CRIANÇAS.

A associação de EPO e ferro EV tem se mostrado efetiva na elevação de Hb e prevenção de transfusões²⁹ em múltiplos cenários.

IMPORTANTE: A terapia com EPO é adjuvante no tratamento padrão da doença de base e, sempre que possível, deve ter o acompanhamento do especialista da condição clínica inicial que resultou na anemia.

✓ CIRÚRGICOS

1. CIRURGIA ELETIVA, COM RISCO DE TRANSFUSÃO, COM MAIS DE 3 SEMANAS PARA PREPARO DO PACIENTE

- **Hb ≥ 13 g/dL (≥ 12 g/dL em mulheres):** não indicado uso de EPO, avalie necessidade de suplementar com ferro e/ou vitamina B12.
- **Hb 11–13 g/dL:** faça o diagnóstico e trate a anemia até Hb ≥ 13 g/dL.
- **Hb < 11 g/dL:** adiar a cirurgia. Faça o diagnóstico e trate a anemia até Hb ≥ 13g/dL.
 - Administre EPO 600 UI/kg via SC ou EV, nos dias 21, 14 e 7 antes da cirurgia e no dia da cirurgia.
 - ◆ Em pré-operatório de cirurgia oncológica suspender EPO quando Hb≥10 g/dL.
- Se ferritina <100 ng/dL suplementar com ferro EV.
 - Por exemplo: Sacarato de hidróxido férrico EV 100 mg 6x/semana ou 200 mg EV 3x/semana, depois de 10 doses, considerar possibilidade de mudança para ferro VO.

2. CIRURGIA ELETIVA, COM RISCO DE TRANSFUSÃO, COM MENOS DE 3 SEMANAS PARA PREPARO DO PACIENTE

- **Hb ≥ 13 g/dL (≥ 12 g/dL em mulheres):** não indicado uso de EPO, avalie necessidade de suplementar com ferro e/ou vitamina B12.
- **Hb 11–13 g/dL:** adiar a cirurgia e tratar a anemia e tente Hb ≥ 13 g/dL.
- **Hb < 11 g/dL:** adiar a cirurgia.
 - Administrar EPO 600 UI/kg/semana via SC ou EV, a seguir 300 UI/kg/dia via SC ou EV 10 dias antes da cirurgia e até 4 dias após a cirurgia.
 - Em pré-operatório de cirurgia oncológica suspender EPO quando Hb ≥ 10 g/dL.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

3. CIRURGIA NÃO ELETIVA, COM ANEMIA E RISCO DE TRANSFUSÃO

- Inicie EPO 40.000 UI via EV dose de ataque, a seguir 300 UI/kg/dia via EV ou SC até a cirurgia.
- Suplementar com ferro EV.
- **IMPORTANTE:** Sempre que possível adiar a cirurgia por 7 dias, particularmente nos casos de Hb < 9 g/dL.

✓ NÃO CIRÚRGICOS

1. ANEMIA PÓS OPERATÓRIA POR PERDA SANGUÍNEA

► Primeiro dia do Pós-Operatório:

- **Hb > 10 g/dL e < 12 g/dL:** Se Hb e ferritina normais na avaliação pré-cirúrgica → repor ferro VO 200 mg/dia assim que possível (adultos).
 - **NÃO INDICADO USO DE EPO**
- **Hb < 10 g/dL:** Se Hb e ferritina normais na avaliação pré-cirúrgica → iniciar EPO 300 UI/kg/dia via SC ou EV até chegar a 3 doses.
 - Reavalie o paciente. Se necessário, manter EPO por mais 3 a 4 doses.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

2. ANEMIA EM PACIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 600 UI/kg (ou 40.000 UI) via SC ou EV semanal.
 - Outra opção: 10.000 UI SC ou EV 1x/dia por quatro dias na semana.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

3. ANEMIA INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 600 UI/kg (ou 40.000 UI) via SC ou EV semanal até Hb ≥ 10 g/dL.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

4. ANEMIA POR INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 100–200 UI/kg via SC ou EV 3x/semana.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

5. ANEMIA PÓS-TRAUMA E/OU HEMORRAGIA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 600 UI/kg (ou 40.000 UI) via SC ou EV semanal.
 - Outra opção: EPO a 300 UI/kg/dia via SC ou EV até 10 doses e, então, reavalie o paciente.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

6. ANEMIA POR COLAGENOSSES E VASCULITES DESDE QUE EXCLUÍDAS ANEMIAS AUTOIMUNES

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 100–150 UI/kg via SC, 3x/semana.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

7. ANEMIA DA GRAVIDEZ DESDE QUE EXCLUÍDAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS (Talassemias, Leucemias e outras)

- **Hb < 10 g/dL:** repor ferro VO: 200 mg de ferro elementar/dia.
 - Ou alternativa: 60 mg de ferro elementar em dias alternados (vide Nota no item de uso de medicação VO, Protocolo de Tratamento da Anemia Ferropriva).^{15,16,45}
 - Importante: na gestação, os níveis endógenos de eritropoetina aumentam 2 a 4 vezes, assim deve-se ter em mente a maior possibilidade de eventos tromboembólicos com o uso de EPO. Estudos com pequeno número de gestantes não mostraram complicações.⁴⁵
- **Hb < 8 g/dL:** EPO 50 UI/kg (ou 4.000 UI) via SC ou EV 3x/semana.³⁰
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

8. HIV, CORONAVÍRUS E OUTROS VÍRUS ASSOCIADOS À ANEMIA

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 100–150 UI/kg via SC, 3x/semana.
- Se ferritina < 100 ng/dL suplementar com ferro EV.

9. ANEMIAS EM NEONATOS E CRIANÇAS⁴⁰⁻⁴⁴

- **Hb < 10 g/dL:** EPO 600–1.400 UI/kg/semana (doses divididas) ou 200 UI/kg/dia EV.
 - Quando o acesso venoso for difícil, use via SC.
- Se ferritina < 15 ng/dL suplementar com ferro EV.

■ MANEJO DO TRATAMENTO COM EPO

- ▶ Aumento de ≥ 1 g/dL de Hb em relação à Hb inicial em uma semana → continue com a dose padrão de EPO.
- ▶ Sem aumento da Hb em uma semana → aumentar dose de EPO para 150-300 UI/kg EV em intervalos de 24-72 horas até completar cinco doses.
- ▶ **Sem elevação da Hb em duas semanas → avalie causas de resistência à EPO (*).**
 - **Considere usar EPO na dose de 300 UI/kg/dia EV por cinco dias nos indivíduos com anemia grave (Hb < 5 g/dL).**
 - (*) Causas de resistência à EPO: déficit de ferro, doença infecciosa/inflamatória, neoplasia, deficiência de folato ou vitamina B12, hipotireoidismo, perda oculta de sangue, presença de autoanticorpos anti-eritropoetina, hemólise.
- ▶ Se a Hb não elevou após 2-3 semanas, necessária reavaliação da indicação de EPO e encaminhamento ao hematologista.
- ▶ Na anemia moderada a grave, a viscosidade do sangue é muito baixa e o uso da EPO é seguro com baixos eventos trombóticos, até atingir Hb = 10 g/dL^{31,46}
- ▶ Em anemia crítica (Hb < 7 g/dL) utilize EPO 40.000 UI via IV ou SC em dose de ataque, a seguir EPO 300UI/kg/dia até Hb ≥ 7 g/dL, e finalizar com EPO 600 UI/kg/semana.²⁴
- ▶ Para melhor eficácia da terapia com EPO, é essencial corrigir deficiência de ferro e de outras vitaminas.
- ▶ Use EPO via EV nos casos de anemia aguda grave, doenças críticas, absorção subcutânea deficiente por edema ou alterações no fluxo sanguíneo.
- ▶ A via EV pode atingir concentrações mais rápidas de EPO no plasma.

■ AJUSTES NA DOSAGEM DE EPO

- ▶ Se houver aumento da Hb em 1,5 g/dL em qualquer período de duas semanas → diminuir a dose em 25% .
- ▶ Se Hb ≥ 11 g/dL (Hb ≥ 10 g/dL em pacientes em quimioterapia) → descontinuar a EPO.
- ▶ Apresentações da EPO:
 - **Alfaepoetina:** 1.000 UI; 2.000 UI; 3.000 UI; 4.000 UI; 10.000 UI e 40.000 UI.
 - Exemplo De Diluição De EPO:
 - *Paciente de 60 kg: dose 600 UI/kg/semana = 36.000 UI.*
 - *Alfaepoetina 4.000 UI: 9 frascos (36.000 UI) diluir em 50 ml de SF 0,9% e fazer infusão EV lenta em 20 minutos 1x/semana.*
- ▶ BIODISSEMILARES da EPO:
 - **Alfadarbepoetina:** dose única 0,45 g/kg/semana ou 0,75 g/kg de 2/2 semanas via EV.
 - **Betaepoetina:** dose única 0,6 mcg/kg de 2/2 semanas ou 1,2 mcg/kg/mês via EV ou SC.
- ▶ CUIDADOS NA UTILIZAÇÃO DA EPO
 - Em pacientes oncológicos → necessária profilaxia de trombose durante uso de EPO, se necessário usar anticoagulantes.
 - Se o paciente desenvolver hipertensão arterial → tratar a hipertensão. Avaliar 'risco X benefício' do uso da EPO.

MONITORAMENTO DE POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS DA EPO

- ▶ Hipertensão arterial de difícil controle
- ▶ Hipersensibilidade à albumina humana
- ▶ Hipersensibilidade a produtos derivados de linhagens celulares de mamíferos.
- ▶ Evento tromboembólico recente / pacientes oncológicos
- ▶ Aplasia seletiva de série vermelha / hemoglobinopatias

REFERÊNCIAS

1. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101(6):1858-1861.
2. Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B12 Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. *Frontiers in medicine*. 2016;3:38.
3. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B(12) versus intramuscular vitamin B(12) for vitamin B(12) deficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;3(3):CD004655.
4. Cançado RD. Tratamento da anemia ferropênica: alternativas ao sulfato ferroso. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31:121-122.
5. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-247.
6. Carnielli VP, Da Rioli R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1998;79(1):F44-48.
7. Lin DM, Lin ES, Tran MH. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: a systematic review. *Transfusion medicine reviews*. 2013;27(4):221-234.
8. Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clinical drug investigation*. 2016;36(3):177-194.
9. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014;54(2):306-315.
10. de Mattos BA, Silla LMR, Krug BC, et al. Anemia por deficiência de ferro. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014*. 2014; Accessed 17/02/2020.
11. Venturieri MO, Komati JTS, Lopes LHC, Sdepanian VL. Treatment with Noripurum EV((R)) is effective and safe in pediatric patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2019;54(2):198-204.
12. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(1):12-23.
13. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surgical infections*. 2009;10(1):9-19.
14. Salim SA, Cheungpasitporn W, Elmaraezy A, et al. Infectious complications and mortality associated with the use of IV iron therapy: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2019;51(10):1855-1865.
15. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105(5):1232-1239.
16. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Annals of hematology*. 2020;99(1):57-63.
17. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *The American journal of medicine*. 2008;121(11):943-948.
18. Arruda MM, Figueiredo MS. Anemia por deficiência de ferro. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, eds. *Tratado de Hematologia*. 1ª ed. 2013.
19. Santos AA, Silva JP, Silva Lda F, Sousa AG, Piotto RF, Baumgratz JF. Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: a systematic review. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2014;29(4):606-621.
20. Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(933):367-376.
21. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European journal of anaesthesiology*. 2017;34(6):332-395.
22. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(22):2827-2835.
23. Tan GM, Guinn NR, Frank SM, Shander A. Proceedings From the Society for Advancement of Blood Management Annual Meeting 2017: Management Dilemmas of the Surgical Patient-When Blood Is Not an Option. *Anesthesia and analgesia*. 2019;128(1):144-151.
24. Monk TG. Preoperative recombinant human erythropoietin in anemic surgical patients. *Critical care*. 2004;8 Suppl 2(Suppl 2):S45-48.
25. Stubbs JR. Alternatives to blood product transfusion in the critically ill: erythropoietin. *Critical care medicine*. 2006;34(5 Suppl):S160-169.
26. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(3):621-626; discussion 626-627.
27. French CJ, Glassford NJ, Gantner D, et al. Erythropoiesis-stimulating Agents in Critically Ill Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgery*. 2017;265(1):54-62.
28. Cho BC, Serini J, Zorrilla-Vaca A, et al. Impact of Preoperative Erythropoietin on Allogeneic Blood Transfusions in Surgical Patients: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2019;128(5):981-992.
29. Posluszny JA, Jr., Napolitano LM. How do we treat life-threatening anemia in a Jehovah's Witness patient? *Transfusion*. 2014;54(12):3026-3034.

30. Sanchez-Gonzalez LR, Castro-Melendez SE, Angeles-Torres AC, Castro-Cortina N, Escobar-Valencia A, Quiroga-Garza A. Efficacy and safety of adjuvant recombinant human erythropoietin and ferrous sulfate as treatment for iron deficiency anemia during the third trimester of pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;205:32-36.
31. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood advances*. 2019;3(8):1197-1210.
32. Li X, Yan Z, Kong D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the management of cancer patients with anemia: a meta-analysis. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2014;26(3):268-276.
33. Chaidos A, Makis A, Hatzimichael E, et al. Treatment of beta-thalassemia patients with recombinant human erythropoietin: effect on transfusion requirements and soluble adhesion molecules. *Acta haematologica*. 2004;111(4):189-195.
34. Bachir D, Galacteros F. [Potential alternatives to erythrocyte transfusion in hemoglobinopathies: hydroxyurea (HU), erythropoietin (EPO), butyrate derivatives, blood substitutes]. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 1994;1(1):35-39.
35. Eckardt KU. Anaemia of critical illness-- implications for understanding and treating rHuEPO resistance. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 5:48-55.
36. Adamu B, Ma'aji SM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Androgens versus Erythropoietin for Anaemia of Chronic Kidney Disease: Implications for Developing Countries. *International journal of nephrology*. 2012;2012:580437.
37. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *The New England journal of medicine*. 1998;339(9):578-583.
38. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood*. 2000;95(9):2983-2989.
39. Drueke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16 Suppl 7:25-28.
40. Yasmeen BH, Chowdhury MA, Hoque MM, Hossain MM, Jahan R, Akhtar S. Effect of short-term recombinant human erythropoietin therapy in the prevention of anemia of prematurity in very low birth weight neonates. *Bangladesh Medical Research Council bulletin*. 2012;38(3):119-123.
41. Woo da E, Lee JM, Kim YK, Park YH. Recombinant Human Erythropoietin Therapy for a Jehovah's Witness Child With Severe Anemia due to Hemolytic-Uremic Syndrome. *Korean journal of pediatrics*. 2016;59(2):100-103.
42. El-Lahony DM, Saleh NY, Habib MS, Shehata MA, El-Hawy MA. The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2020;13(3):147-151.
43. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(5):661-665.
44. Naran S, Cladis F, Fearon J, et al. Safety of preoperative erythropoietin in surgical calvarial remodeling: an 8-year retrospective review and analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Aug;130(2):305e-310e.
45. James AH. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2021;138(4):663-674.
46. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9392):1255-1260.

NOTA

Medicamentos já incorporados na lista do SUS (Sistema Único de Saúde) pelo Ministérios da Saúde - RENAME (Relação Nacional de Medicamentos)

ANTES E DEPOIS DA CIRURGIA (PRÉ-OPERATÓRIO E PÓS-OPERATÓRIO)	
ERITROPOIETINA (ALFAEPOETINA)	RENAME páginas 46, 68, 120, 181, 182, 183, 185
SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO (NORIPURUM / SULFATO FERROSO)	RENAME páginas 30, 55, 70, 71, 160, 169
ÁCIDO FÓLICO	RENAME páginas 17, 68, 117
VITAMINA B12 (MICRONUTRIENTES)	RENAME páginas 37, 109, 154
CARBOXIMALTOSE FÉRRICA	PORTARIA SECTIS/MS Nº 20, DE 10 DE MAIO DE 2023

Para saber mais acesse bloodless.com.br

