

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Outubro/2022

Ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso

Brasília – DF
2022

2022 Ministério da Saúde

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Elaboração de estudos

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Desfechos definidos a priori e estudos que os avaliaram conforme população.	10
Tabela 2. Resultados da melhora da anemia.....	11
Tabela 3. Resultados de ferritina.....	12
Tabela 4. Frequência de eventos adversos	13
Tabela 5. Frequência de náusea	13
Tabela 6. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose <i>versus</i> sulfato ferroso para pacientes adultos com ADF.	14
Tabela 7. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose <i>versus</i> sulfato ferroso para crianças e adolescentes com ADF.....	14
Tabela 8. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.	18
Tabela 9. Impacto orçamentário do Cenário Referência e impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos.	20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	7
Quadro 2. Valor unitário da ferripolimaltose de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).	9
Quadro 3 - Medicamentos injetáveis potenciais para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com intolerância ao sulfato ferroso.	21

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	1
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	1
3.	RESUMO EXECUTIVO	2
4.	INTRODUÇÃO.....	5
	4.1 Tratamento recomendado	6
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	7
	5.1 Preço da tecnologia	9
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	9
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	10
	7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	11
	7.1.1 Melhora da anemia (concentração de Hb final)	11
	7.1.2 Concentração de ferritina sérica.....	12
	7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	12
	7.2.1 Eventos adversos gerais.....	12
	7.2.2 Incidência de náusea.....	13
	7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)	14
	7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	15
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	16
	8.1 Avaliação econômica	16
	8.2 Impacto orçamentário	18
9.	ACEITABILIDADE.....	20
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	20
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	21
12.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	22
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	23
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	24
16.	REFERÊNCIAS	25
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	28
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	78
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	92

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório de recomendação se refere à avaliação da incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) e intolerância ao sulfato ferroso no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), como parte da condução de elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de ADF do Ministério da Saúde.

Os estudos que compõem o presente relatório foram elaborados pelo Grupo Elaborador de PCDT do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com a Secretaria-Executiva da Conitec, com os objetivos de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com ADF e intolerância ao sulfato ferroso, na perspectiva do SUS, e embasar a avaliação da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse dos envolvidos na elaboração do presente documento.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ferripolimaltose

Indicação: Pacientes com Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) e intolerância ao sulfato ferroso

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a apresentação da concentração da hemoglobina (Hb) dois desvios padrões abaixo da concentração média da Hb para uma população normal do mesmo sexo e idade. A deficiência de ferro (DF) é uma condição em que a quantidade de ferro é insuficiente para manter as funções fisiológicas normais, podendo resultar de ingesta insuficiente ou perda excessiva. A primeira fase de depleção de ferro caracteriza-se pela diminuição das reservas de ferro sem anemia e termina com a apresentação de ADF, fase mais grave de depleção de ferro, com hemácias microcíticas e hipocrômicas. Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde global e condições clínicas muito comuns na prática clínica diária. A ADF afeta mais de 2 bilhões de pessoas no mundo, sendo a causa mais comum de anemia. Causa prejuízo substancial para a saúde, principalmente de crianças e mulheres pré-menopausa, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. O tratamento da ADF é feito com suplementação de ferro, sendo que a administração oral é efetiva, conveniente e barata em pacientes estáveis. O sulfato ferroso é a preparação mais frequentemente utilizada. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de ADF de 2014 preconiza o tratamento com sulfato ferroso via oral como primeira linha de tratamento. A alta frequência de efeitos adversos com este sal de ferro, com consequente diminuição da adesão ou abandono do tratamento pelos portadores de ADF, levou a necessidade de avaliar uma outra opção de tratamento oral, como a ferripolimaltose, que indica ter eficácia similar, melhor perfil de segurança e tolerância, com o intuito de a incorporar ao SUS.

Pergunta: A ferripolimaltose é eficaz, segura e custo-efetiva no tratamento da ADF nos pacientes intolerantes ao sulfato ferroso?

Evidências clínicas: A partir da revisão sistemática (RS) conduzida, dez estudos em pacientes com ADF que compararam a ferripolimaltose com o sulfato ferroso, avaliando eficácia e segurança, foram incluídos, sendo seis estudos clínicos randomizados (ECR) em crianças/adolescentes, dois ECR em grávidas e os outros dois em adultos. Os parâmetros avaliados foram a melhora da anemia conforme a concentração de Hb, a reposição das reservas de ferro pelos níveis séricos de ferritina e os relatos de efeitos adversos, basicamente gastrointestinais, além do abandono do tratamento. Foram feitas análises separadas para população adulta e infanto-juvenil. Todos os estudos incluídos mostram, de forma geral, eficácia similar entre a ferripolimaltose e o sulfato ferroso no tratamento da ADF em grávidas e adultos (melhora da anemia: diferença de médias padronizadas (DMP) = 0,04 [IC95%: -0,22; 0,30]; concentração de ferritina: DMP = 0,14 [IC95%: -0,59; 0,88]). Já os resultados de eficácia em crianças foram favoráveis ao sulfato ferroso (melhora da anemia: DM = -0,80 [IC95%: -1,09; -0,50]; concentração de ferritina: DMP = -0,44 [IC95%: -0,97; 0,08]). Na maioria dos estudos, independente da população, o perfil de segurança da ferripolimaltose é melhor em relação ao sulfato ferroso (incidência de eventos adversos gerais: RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59] em adultos e RR = 0,51 [IC95%: 0,32; 0,82] em crianças e

adolescentes; incidência de náusea: RR = 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69] em adultos e RR = 0,96 [IC95%: 0,47; 1,93] em crianças e adolescentes). A qualidade da evidência, segundo o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), variou entre muito baixa a moderada para a maioria dos desfechos avaliados.

Avaliação econômica: A avaliação econômica foi feita apenas para a população adulta, já que não houve dados que justificassem uma avaliação em crianças e adolescentes. Na população pediátrica, o sulfato ferroso foi superior em termos de eficácia e era mais barato que a intervenção, não justificando que se procedesse a uma avaliação de custo-minimização. Para a população adulta foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE), na perspectiva do SUS, considerando a probabilidade de ocorrência de eventos adversos gerais no tratamento com cada uma das tecnologias avaliadas. Para o cálculo dos custos dos tratamentos, foram consideradas as quantidades unitárias de cada tratamento, calculadas de acordo com a dose média das posologias preconizadas nas respectivas bulas dos medicamentos de referência, os custos de acompanhamento e os custos de tratamento de eventos adversos gerais em um ciclo de tratamento. A ACE mostra que, em comparação com o sulfato ferroso disponível no SUS, a ferripolimaltose apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 126,05 por evento adverso evitado em indivíduos adultos com ADF.

Análise de impacto orçamentário: Foi adotada a perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027), na comparação entre ferripolimaltose e sulfato ferroso para o tratamento da ADF nos pacientes intolerantes ao sulfato ferroso. Considerando a abordagem de demanda aferida com os dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), a estimativa é que a incorporação da ferripolimaltose gere um incremento nos gastos em relação ao tratamento atual de R\$ 46,6 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 418,3 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027) no Cenário Base. Cenários alternativos com variações na taxa de adoção da tecnologia ao longo dos anos estimaram que incorporação da ferripolimaltose possa gerar um incremento nos gastos em relação ao tratamento atual disponível no SUS de R\$ 23,4 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 266,3 milhões no acumulado dos cinco anos (Cenário alternativo 1 - conservador); e R\$ 54,3 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 469 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (Cenário alternativo 2 - agressivo).

Experiência internacional: A agência canadense de saúde (CADTH) relata eficácia similar entre sulfato ferroso oral e ferripolimaltose para melhorar a anemia em crianças de 6 meses a 15 anos e em grávidas com ADF. Não foram encontradas informações de outras agências de ATS quanto à ferripolimaltose para o tratamento da ADF.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Para a elaboração desta seção realizaram-se buscas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™. No horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias para compor o esquema terapêutico da anemia por deficiência de ferro em pacientes com intolerância ao sulfato ferroso. O citrato ferroso é um fosfato inorgânico à base de ferro, aglutinante, de uso oral, com registro na EMA. A derisomaltose férrica possui registro na EMA desde 2013 e foi registrada no ano de 2020 nas outras agências regulatórias pesquisadas.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública de número 37/2022, durante o período de 22/09/2022 a 26/09/2022 e não houve inscritos.

Considerações finais: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da ferripolimaltose para o tratamento da ADF é baseada em estudos que mostram eficácia similar ao sulfato ferroso em adultos. Já em crianças, os resultados de eficácia mostram benefício do sulfato ferroso. Na maioria dos estudos, o perfil de segurança da ferripolimaltose é melhor em relação ao sulfato ferroso. Por ser uma patologia de prevalência global alta, tais fatores devem ser ponderados na tomada de decisão. Contudo, nenhum estudo avaliou desfechos duros e clínicos relevantes, todos consideraram desfechos substitutos e muitos não avaliaram segurança. Cabe destacar que alguns estudos mensuraram os desfechos de eficácia de forma aguda (em 15 dias, 28 dias ou 1 mês) e nem todos os estudos usaram dosagens, regimes e tempo de consumo semelhante de ferro elementar, o que pode afetar a homogeneidade dos resultados. Assim, as conclusões são limitadas, já que todas essas diferenças enfraquecem a robustez da análise, podendo haver fatores confundidores não identificados. A avaliação econômica foi feita apenas para a população adulta, já que não houve dados que justificassem uma avaliação em crianças e adolescentes. Na população pediátrica, o comparador foi superior em termos de eficácia e era mais barato que a intervenção, não justificando que se procedesse a uma avaliação de custo-minimização. A análise de impacto orçamentário teve incertezas importantes em relação à população que passaria a utilizar a ferripolimaltose. Na prática clínica, toda a população com ADF poderia iniciar o tratamento com sulfato ferroso. Aqueles intolerantes, migrariam para a ferripolimaltose até completarem o período de tratamento recomendado para reposição das reservas de ferro no organismo. Pela dificuldade em estimar o tempo de uso de sulfato ferroso até a intolerância, a análise considerou o tempo total de tratamento com o uso de ferripolimaltose, o que poderia superestimar a duração e a quantidade de tratamentos com o medicamento.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso. Considerou-se que a evidência disponível não aponta para maior eficácia da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso. Ademais, considerou-se que a estimativa de impacto orçamentário incremental é alta em face do balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis na comparação entre ferripolimaltose e sulfato ferroso.

4. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a apresentação da concentração da hemoglobina (Hb) dois desvios padrões abaixo da concentração média da Hb para uma população normal do mesmo sexo e idade. A deficiência de ferro (DF) é uma condição em que a quantidade de ferro (Fe) é insuficiente para manter as funções fisiológicas normais, podendo resultar de ingesta insuficiente, diminuição da absorção, aumento da demanda ou perda excessiva. A primeira fase de depleção de ferro caracteriza-se pela diminuição das suas reservas sem anemia e a fase mais grave de depleção com anemia por deficiência de ferro (ADF), com hemácias microcíticas e hipocrômicas¹⁻³.

Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde globais e condições clínicas muito comuns na prática clínica diária. Estima-se que quase 2 bilhões de pessoas em todo o mundo apresentem ADF e que de 27% a 50% da população seja afetada por DF. A ADF é a causa mais comum de anemia no mundo, comprometendo mais de 30% da população mundial. Acomete todos os grupos etários e níveis sociais em países desenvolvidos e em desenvolvimento, mas compromete principalmente a saúde de crianças e mulheres pré-menopausa, com efeito substancial nas suas vidas. A ADF ainda é uma doença que atinge prioritariamente as camadas sociais de menor renda e desenvolvimento. Estima-se que a maioria das grávidas tem DF nos países não-industrializados e em torno de 30% a 40% nos industrializados. Metade delas podem ter ADF. No Brasil, não há estudos que representem a realidade nacional e que possam indicar a exata dimensão do problema. Os dados variam muito e provem de estudos isolados⁴.

Uma revisão sistemática de 2009, avaliou 53 estudos em crianças menores de 5 anos e encontrou prevalência de anemia em 53%, principalmente em crianças menores de 2 anos e nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. Alguns estudos mostram que apesar da diminuição da desnutrição e da mortalidade infantil, continua crescendo a prevalência de anemia. Fatores como a idade menor do que 2 anos, renda familiar baixa e maior número de irmãos influenciam a prevalência desta patologia⁵⁻⁷.

O ferro é essencial para funções metabólicas como respiração mitocondrial, produção de energia oxidativa, transporte de oxigênio, síntese de DNA e proliferação celular. A ADF é considerada um sério problema de Saúde Pública, pois causa fraqueza, mau desempenho laboral, diminuição da qualidade de vida, podendo levar a efeitos irreversíveis no desenvolvimento mental e psicomotor, comprometimento da imunidade e diminuição da capacidade intelectual das crianças e dos adultos afetados. Alguns estudos sugerem efeitos de longo prazo no desempenho cognitivo, mesmo que a deficiência de ferro seja revertida. Impacta na saúde materna e fetal, com aumento da mortalidade, prematuridade e baixo peso ao nascer. Devido à alta prevalência e às suas consequências, o combate à ADF é uma das prioridades para os responsáveis pela saúde pública do país^{2,5,6,8-10}.

O organismo humano evoluiu para conservar o ferro de várias maneiras, incluindo a reciclagem do ferro após a ruptura das hemácias e a retenção de ferro pela ausência de mecanismo de excreção. Uma vez que excesso de ferro pode

ser tóxico, a absorção intestinal pelo duodeno é limitada a 1 a 2 mg por dia e a maior parte do ferro necessário (em torno de 25 mg/dia) é provido pela reciclagem de macrófagos que fagocitam as hemácias senescentes. Estes dois mecanismos são controlados pelo hormônio hepcidina, que mantém o ferro total corporal, evitando a deficiência ou o excesso^{2,7,8}.

4.1 Tratamento recomendado

Como tratamentos não medicamentosos recomendados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de ADF do Ministério da Saúde, destacam-se o acesso a dietas diversificadas, a melhora nos serviços de saúde e saneamento, a redução da pobreza e a promoção de cuidados com as práticas de alimentação. O tratamento preventivo e sustentável da DF inclui, primordialmente, a garantia do aporte nutricional necessário de ferro para a população vulnerável, principalmente as crianças com menos de 2 anos, gestantes e mulheres pós-parto¹¹.

O tratamento da ADF é feito com suplementação de ferro, sendo que a administração oral é conveniente, barata e efetiva em pacientes estáveis. O sulfato ferroso (Fe^{2+}) é a preparação mais frequentemente utilizada. A dose recomendada é de 100 mg a 200 mg de ferro elementar para adultos e 3 a 6 mg/kg/dia para crianças. A OMS recomenda suplementação universal de ferro para crianças quando a prevalência de anemia na população é maior que 40% e para crianças com amamentação materna exclusiva, antes da alimentação com produtos apropriados. As estratégias básicas de prevenção da anemia devem ser estimuladas e monitoradas continuamente: promoção do aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade, diversificação dos alimentos complementares, fortificação dos alimentos com ferro, educação da população, prevenção geral de doenças e de parasitoses intestinais, para surtirem controle e êxito^{2,7,8}.

No PCDT de ADF de 2014 se preconiza o tratamento medicamentoso com ferro oral como primeira linha de tratamento. A preparação escolhida foi o sulfato ferroso (Fe^{2+}), por ser eficaz, barato e por não haver diferença de eficácia com os outros compostos de sais orais. É o composto de escolha do Ministério da Saúde para os programas de suplementação do SUS. Apesar da eficácia, a adesão ao tratamento com sais ferrosos é geralmente baixa devido aos sintomas adversos frequentes (35% a 55%), como náuseas, vômitos, gosto metálico, pirose, dispepsia, desconforto abdominal, plenitude e constipação, que determinam menor tolerância e podem refletir em potencial abandono do tratamento e piores resultados. Isto torna importante a avaliação de outra opção de tratamento oral, tão eficaz e com melhor perfil de segurança, com o intuito de incorporar ao SUS, como segunda linha de tratamento^{4,12,13}. Cabe ressaltar que a OMS e a UNICEF recomendam tanto o sulfato ferroso (Fe^{2+}) quanto os compostos de sais férrico (Fe^{3+}) para a profilaxia e tratamento da ADF em crianças e grávidas¹⁴⁻¹⁶.

Em reunião de escopo para revisão do PCDT de ADF foi sugerida a avaliação da incorporação dos compostos de sais férricos (Fe^{3+}), por exemplo a ferripolimaltose, como opção de tratamento para pacientes intolerantes ao sulfato ferroso.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ferripolimaltose (Ferro 3 ⁺ na forma de polimaltose)
Nome comercial	Endofer®, Ultrafer®, Noripurum®, Dexfer® e Myrafer®
Apresentação	• Comprimido revestido – ferripolimaltose 100 mg - embalagem contendo blíster com 15, 30, 90 ou 100 comprimidos. Para uso via oral adulto e pediátrico acima de 12 anos. • Solução oral – ferripolimaltose 50 mg/mL - embalagem contendo frasco gotejador com 20 ou 30 mL. Para uso via oral adulto e pediátrico. • Xarope – ferripolimaltose 10 mg/mL – embalagem contendo frasco plástico ou vidro contendo copo de medida graduado com 40 ou 100 mL. Para uso via oral adulto e pediátrico.
Detentor de registro	Biolab Sanus Farmacêutica Ltda (Endofer®), Farmoquímica S/A (Ultrafer®), Takeda Pharma Ltda (Noripurum®), Eurofarma Laboratórios S.A. (Dexfer®) e Myralis Indústria Farmacêutica Ltda (Myrafer®).
Fabricante	Biolab Sanus Farmacêutica Ltda (Endofer®), Farmoquímica S/A (Ultrafer®), BIPSO GmbH (Noripurum®) e Myralis Indústria Farmacêutica Ltda. (Dexfer® e Myrafer®)
Indicação aprovada em bula (Anvisa)	Indicado no tratamento e prevenção das anemias ferroprivas
Indicação proposta pelo demandante	Tratamento da anemia por deficiência de ferro nos pacientes intolerantes ao sulfato ferroso
Posologia e Forma de Administração	COMPRIMIDO REVESTIDO - Deve ser tomado durante ou imediatamente após as refeições. Cada comprimido contém 100 mg de ferro elementar. As doses e o tempo do tratamento vão depender do grau de deficiência de ferro. Como orientação: i) 0,2 mL = 4 gotas = 10 mg de ferro elementar; ii) 0,5 mL = 10 gotas = 25 mg de ferro elementar. As doses e o tempo do tratamento vão depender do grau de deficiência de ferro. Crianças maiores que 12 anos, adultos e lactantes: • Prevenção da anemia ferropriva: um comprimido, uma vez ao dia, por um a dois meses; • Tratamento da anemia ferropriva: um comprimido, uma a três vezes ao dia, por três a cinco meses até a normalização dos valores da hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve ser continuada com um comprimido por dia, por várias semanas (dois a três meses), com o objetivo de restaurar as reservas de ferro. Em casos de anemia ferropriva grave ou de necessidade elevada de ferro, as doses podem ser aumentadas, a critério médico, ou se necessário, a critério médico, pode ser avaliada a necessidade de uso do ferripolimaltose parenteral como tratamento inicial. Mulheres grávidas: • Prevenção da deficiência de ferro: um comprimido ao dia; • Tratamento da anemia ferropriva: um comprimido, duas a três vezes ao dia, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente a terapia deve ser continuada com um comprimido ao dia, pelo menos até o final da gravidez, com o objetivo de restaurar as reservas de ferro. Este medicamento (comprimido revestido) não deve ser partido, aberto ou mastigado. SOLUÇÃO ORAL - Para facilitar a administração da dose, pode ser misturado em água ou suco de fruta. Cada gota contém 2,5 mg de ferro elementar. Bebês (até 1 ano de idade): • Prevenção da deficiência de ferro: uma gota por kg de peso por dia. • Tratamento das anemias ferroprivas: duas gotas por kg de peso por dia. Crianças menores de 12 anos de idade (com peso corporal até 35 kg): • Prevenção da deficiência de ferro: dez a vinte gotas (0,5mL a 1 mL) por dia. • Tratamento das anemias ferroprivas: vinte gotas (1 mL) uma ou duas vezes por dia. Adultos e crianças maiores de 12 anos de idade: • Prevenção da deficiência de ferro: vinte a trinta gotas (1 mL a 1,5 mL) por dia. • Tratamento das anemias ferroprivas: quarenta gotas (2 mL) uma ou duas vezes por dia. XAROPE - Deve ser tomado durante ou imediatamente após as refeições. A dose e a duração da terapia são dependentes da extensão da deficiência de ferro e deverão ser seguidas conforme orientação médica. Cada mL contém o equivalente a 10 mg de ferro elementar. Como posologia média sugere-se:

	Crianças de 1 a 12 anos - Deficiência de ferro manifesta: 5 a 10 ml por dia. - Deficiência de ferro latente: 2,5 a 5 ml por dia. Crianças maiores que 12 anos, adultos e lactantes - Deficiência de ferro manifesta: 10 a 30 ml ao dia, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve ser continuada, com a dose de 10 ml por dia, a fim de que se restaure a reserva de ferro. - Deficiência de ferro latente: 10 ml ao dia. Em caso de anemia ferropênica grave ou de necessidade elevada de ferro, as doses podem ser aumentadas a critério médico. Mulheres grávidas - Deficiência de ferro manifesta: 20 a 30 ml ao dia, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve ser continuada, com a dose de 10 ml por dia, a fim de que se restaure a reserva de ferro. - Deficiência de ferro latente a prevenção da deficiência de ferro: 5 a 10 ml ao dia.
--	---

Fonte: Bula do medicamento consultado no site da Anvisa.

Patente: Não foram encontradas patentes vigentes para o medicamento.

Contraindicações: A ferripolimaltose é contraindicada nos casos de: i) diabetes mellitus (para a forma farmacêutica solução oral porque contém açúcar); ii) condições caracterizadas por excesso de ferro: hemocromatose e hemossiderose; - todas as anemias não ferropênicas; iii) processos que impedem a absorção do ferro quando administrado pela via oral, como diarreia crônica e retocolite ulcerativa; iv) hepatopatia aguda; v) hipersensibilidade aos sais de ferro ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento (comprimido revestido) é contraindicado para menores de 12 anos.

Precauções: A ferripolimaltose deve ser administrada com cautela nas seguintes situações: Em pacientes portadores de hepatite, infecções agudas e distúrbios inflamatórios do trato gastrointestinal (como enterite), pancreatite, úlcera péptica ou doença renal; em pacientes submetidos a transfusões repetidas de sangue, situação em que o tratamento deve ser realizado sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo, pois pode ocorrer o risco de uma sobrecarga férrica. As anemias devem ser tratadas sob o controle médico e com a avaliação de exames periódicos de sangue. Caso ocorra insuficiência do tratamento, este deve ser reavaliado juntamente com o diagnóstico. A adesão ao tratamento é a melhor forma de restabelecer os níveis normais de ferro no sangue. Idosos - com as doses diárias recomendadas não foram observados problemas nestes pacientes. Entretanto, devido a uma possível diminuição das secreções gástricas, a absorção de ferro pode ser reduzida. Lactação - o ferro ligado à lactoferrina passa para o leite materno em pequenas quantidades, mas é pouco provável que a administração de ferripolimaltose produza algum efeito indesejável no lactente. Não há relatos de problemas derivados da administração de ferro nas doses terapêuticas recomendadas. Durante a lactação, a ferripolimaltose deve ser administrada sob controle e prescrição médica. Gravidez – a ferripolimaltose pode ser administrado durante o período de gravidez, desde que sob orientação médica **ou do cirurgião-dentista**. Categoria A de risco na gravidez: Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.

Eventos adversos: Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): fezes escuras (reação comum a todos os compostos que contêm ferro). Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): dor de cabeça, dor abdominal, diarreia, constipação, sensação de plenitude gástrica, vômito e náusea. Reações muito raras ($< 1/10.000$): sensação de calor, rubor, taquicardia, prurido e erupções cutâneas. As doses recomendadas são bem toleradas. Doses excessivas são prejudiciais, podendo provocar crises hemolíticas graves.

5.1 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) e Banco de Preços em Saúde (BPS). Consultou-se também a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões.

Quadro 2. Valor unitário da ferripolimaltose de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Medicamento, Apresentação	PMVG 18% (CMED)*	Preços praticados em compras públicas (BPS)**
FERRIPOLIMALTOSE - HIDRÓXIDO DE FERRO III, CONCENTRAÇÃO: 50 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA: SOLUÇÃO ORAL – GOTAS; FRASCO 30,00 ML	R\$ 22,15	R\$ 5,25
FERRIPOLIMALTOSE - HIDRÓXIDO DE FERRO III, CONCENTRAÇÃO: 100 MG, FORMA FARMACEUTICA: COMPRIMIDO MASTIGÁVEL	R\$ 1,17	R\$ 0,62

*Preço máximo de venda ao governo (PMVG) aprovado pela Cmed (ICMS 18%) e publicado em 15/09/2022.

**Menor preço de compras públicas obtido na Base BPS, para compras públicas administrativas, no período entre 15/03/2021 a 15/09/2022.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A ADF é a anemia mais comum em todas as faixas etárias, devendo ser considerada como uma doença e não apenas como um sinal¹⁷. É um agravante para a saúde, comprometendo o desenvolvimento, pois está associada a pior qualidade de vida e pior prognóstico para doenças em geral^{2,18,19}.

No mundo, é considerada a carência nutricional de maior magnitude, destacando-se a elevada prevalência em todos os segmentos sociais, acometendo principalmente crianças menores de dois anos de idade e gestantes^{20,21}. No Brasil, a ADF é considerada um grave problema de saúde pública devido à alta prevalência e da estreita relação com o desenvolvimento das crianças. Estudos realizados no país apontam que a mediana da prevalência de anemia em crianças menores de cinco anos é de 50%, chegando a 52% naquelas que frequentavam escolas/creches e 60,2% nas que frequentavam Unidades Básicas de Saúde²⁰.

A DF, sobretudo quando em conjunto com ADF, causa impacto negativo nas diferentes fases da vida. As principais complicações maternas associadas à DF são trabalho de parto prematuro, pré-eclâmpsia, abortamento espontâneo,

disfunção cognitiva, redução do desempenho físico, instabilidade emocional, depressão no puerpério, insuficiência cardíaca e óbito^{22–25}. No feto, ocorrem repercussões graves, como retardo de crescimento ou óbito intrauterino, podendo predispor à prematuridade e ao baixo peso ao nascer. Nas crianças, podem ocorrer infecções frequentes, irritabilidade, apatia, anorexia, falta de atenção, dificuldades de aprendizagem e baixo rendimento cognitivo/intelectual, por atraso do desenvolvimento neurológico e psicomotor fetal, cujo comprometimento pode ser irreversível^{26–28}. No adulto, a presença de anemia é fator de risco isolado para outras comorbidades e para o aumento de complicações cirúrgicas proporcionais ao grau de anemia, independentemente de transfusões ou administração de ferro parenteral antes do procedimento²⁹. No idoso, a presença de anemia causa mais hospitalizações, declínio cognitivo, quedas e fraturas.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste parecer técnico-científico foi avaliar a eficácia e a segurança dos compostos de sais férricos (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico) em relação ao sulfato ferroso para tratamento da ADF, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Ressalta-se que não foram identificadas evidências robustas suficientes para a avaliação do glicinato férrico ou do sacarato de óxido férrico em comparação ao tratamento oral disponível no SUS, o sulfato ferroso. Com isso, por orientação da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS/DGITS/SCTIE/MS), as análises aqui apresentadas são direcionadas à comparação da ferripolimaltose com o sulfato ferroso.

Foram selecionados quatro ECR^{10,30–32} em adultos e seis ECR^{8,9,33–36} em crianças e adolescentes nos quais se avaliou a ferripolimaltose. Foram considerados desfechos relacionados à anemia, avaliada pelos valores de hemoglobina (Hb), pela variação das reservas de ferro e pela concentração de ferritina. Considerou-se também o perfil de segurança. Esses desfechos foram determinados *a priori* em reunião de escopo do PCDT de ADF.

Os desfechos de interesse definidos e a quantidade de estudos que os avaliaram estão descritos na **Tabela 1**. As metodologias utilizadas para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, estão descritas no parecer técnico-científico anexado a este relatório (**Anexo 1**).

Tabela 1. Desfechos definidos a priori e estudos que os avaliaram conforme população.

Desfechos	Estudos / População
Melhora da anemia (Hb)	6 ECR em crianças. 3 ECR em adultos, dos quais 2 em gestantes.
Aumento da Ferritina	4 ECR em crianças. 3 ECR em adultos, dos quais 2 em gestantes.
Efeitos adversos gerais	2 ECR em crianças. 3 ECR em adultos, sendo 2 em gestantes.
Náusea	3 ECR em crianças. 4 ECR em adultos, sendo 1 em adultos com comorbidade inflamatória intestinal e 2 em gestantes.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; Hb: hemoglobina.

Quando possível, foi realizada meta-análise dos dados dos ECR. Os dados quantitativos são apresentados a seguir por desfecho (melhora da Hb, ferritina e eventos adversos) e população (crianças/adolescentes e adultos).

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Como mencionado, os desfechos selecionados para inclusão neste parecer e considerados efeitos desejáveis da tecnologia foram **melhora da Hb e da ferritina**. Cabe destacar que todos os desfechos de eficácia avaliados foram “substitutos” e não houve estudos em que se avaliaram desfechos “duros” como mortalidade ou consequências clínicas pontuais.

7.1.1 Melhora da anemia (concentração de Hb final)

Estudos em adultos

Em três estudos^{10,30,31} (n = 224 pacientes, com 44 doadores de sangue com DF e 180 gestantes com ADF) avaliou-se o desfecho. Em dois ECR os desfechos foram mensurados após 3 meses de tratamento, e em outro (com 100 gestantes com ADF), após 2 meses de tratamento. Não se identificaram diferenças na eficácia relativa de um tratamento em relação ao outro (diferença de médias padronizadas, DMP: 0,04 [intervalo de confiança de 95%, IC95%: -0,22; 0,30]; $I^2=0$).

Estudos em crianças e adolescentes

Em seis estudos^{8,9,33-36} (n= 452 pacientes) com a ferripolimaltose se avaliou este desfecho. Os resultados apontaram para uma maior eficácia do sulfato ferroso frente à ferripolimaltose (diferença de médias, DM: -0,80 [IC95%: -1,09; -0,50]; $I^2=68\%$). Como se identificou heterogeneidade considerável na análise, elaborou-se uma análise de sensibilidade retirando o estudo para profilaxia de ADF (DM: -0,89 [IC95%: -1,16; -0,62]; $I^2=36\%$).

Foram feitas análises de subgrupo por tempo de seguimento e estrato populacional, mas os resultados não diferiram substancialmente do inicial.

A **Tabela 2** abaixo sumariza os resultados encontrados.

Tabela 2. Resultados relacionados à anemia

Concentração de Hb	Número de estudos (n)	Medida (IC 95%)
Em adultos	3 estudos	DMP: 0,04 (-0,22; 0,30)
Em crianças/adolescentes	6 estudos	DM: -0,80 (-1,09; -0,50)

Legenda: DM: diferença de médias; DMP: diferença de médias padronizada; Hb: hemoglobina; IC 95%: intervalo de confiança de 95%

7.1.2 Concentração de ferritina sérica

Estudos em adultos

Para este desfecho não se identificou diferença entre os tratamentos (DMP: 0,14 [IC95%: -0,59; 0,88]; três estudos^{10,30,31}; n= 224 pacientes, com 44 doadores de sangue com DF e 180 gestantes com ADF). Contudo, dado a alta heterogeneidade ($I^2=86\%$), conduziu-se análise de sensibilidade considerando apenas a população gestante. A nova análise favoreceu a ferripolimaltose (DMP: 0,54 [IC95%: 0,24; 0,84]; $I^2=0\%$).

Estudos em crianças e adolescentes

Este desfecho foi avaliado em quatro estudos^{8,9,33,36} (n=307), cujos resultados não mostraram diferença, apesar de limítrofe, da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso (DMP: -0,44 [IC95%: -0,97; 0,08]; $I^2=79\%$). Devido à alta heterogeneidade, foi feita análise de sensibilidade excluindo o estudo com população exclusivamente pediátrica tratada para profilaxia de ADF. Os resultados apontaram maior eficácia do sulfato ferroso frente à intervenção (DMP: -0,66 [IC95%: -1,20; -0,11]; $I^2=68\%$).

A **Tabela 3** abaixo sumariza os resultados encontrados.

Tabela 3. Resultados relacionados à ferritina sérica

Aumento da ferritina	Número de estudos (n)	Medida (IC 95%)
Em adultos	3 estudos	DMP: 0,14 (-0,59; 0,88)
Em crianças/adolescentes	4 estudos	DM: -0,44 (-0,97; 0,08)

Legenda: DM: diferença de médias; DMP: diferença de médias padronizada; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os principais efeitos indesejáveis estão relacionados aos eventos adversos no tratamento de pacientes com ADF. Abaixo são apresentados os resultados para eventos adversos gerais e incidência de náuseas.

7.2.1 Eventos adversos gerais

Estudos em adultos

Em três estudos^{10,30,31} (n= 347 pacientes) comparou-se ferripolimaltose e sulfato ferroso e os resultados apontaram para maior eficácia da ferripolimaltose (risco relativo, RR: 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59]). Contudo, dado a alta

heterogeneidade ($I^2=73\%$), realizou-se análise de sensibilidade considerando apenas a população gestante (RR: 0,44 [IC95%: 0,31; 0,62]; $I^2=0\%$). O novo resultado apresentou direcionalidade igual, favorável à ferripolimaltose.

Estudos em crianças e adolescentes

Em dois estudos^{9,34} (n=209 pacientes) os resultados mostraram maior eficácia da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso (RR: 0,51 [IC95%: 0,32; 0,82]; $I^2=0\%$).

A **Tabela 4** abaixo sumariza os resultados encontrados.

Tabela 4. Frequência de eventos adversos

Eventos adversos	Número de estudos (n)	Medida (IC 95%)
Em adultos	3 estudos	RR: 0,34 (0,20; 0,59)
Em crianças/adolescentes	2 estudos	RR: 0,51 (0,32; 0,82)

Legenda: IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

7.2.2 Incidência de náusea

Estudos em adultos

Em quatro estudos^{10,30-32}, totalizando 338 pacientes, avaliou-se o desfecho (RR: 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69]; $I^2=43\%$). Realizou-se análise de sensibilidade excluindo o estudo com população com comorbidade (RR: 0,36 [IC95%: 0,24; 0,54]; $I^2=0\%$). Em ambas as análises, o resultado foi favorável à intervenção.

Estudos em crianças e adolescentes

Diferentemente dos resultados em população adulta, os resultados não mostraram diferença da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso (três estudos^{8,9,35} (n=254 pacientes); (RR: 0,96 [IC95%: 0,47; 1,93]; $I^2=0\%$)).

A **Tabela 5** abaixo sumariza os resultados encontrados.

Tabela 5. Frequência de náusea

Náusea	Número de estudos (n)	Medida (IC 95%)
Em adultos	4 estudos	RR: 0,42 (0,25; 0,69)
Em crianças/adolescentes	3 estudos	RR: 0,96 (0,47; 1,93)

Legenda: IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (**Tabela 6 e Tabela 7**). A avaliação completa está disponível no **Anexo 1**.

A qualidade geral da evidência variou de muito baixa a moderada na comparação de ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso em adultos. Os desfechos relacionados à qualidade da evidência muito baixa foram: concentração sérica de ferritina e incidência de náusea e desconforto gastrointestinal. Os desfechos relacionados à qualidade da evidência baixa foram: eventos adversos - EA e descontinuação terapêutica por EA. E o desfecho concentração sérica de Hb foi o único classificado como de qualidade moderada.

Tabela 6. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso para adultos com ADF.

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Hb sérica final	224 (3 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Ferritina sérica final	224 (3 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Descontinuação por eventos adversos	208 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Eventos adversos	347 (3 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Náusea/Desconforto gastrointestinal	388 (4 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA

Já na população infanto-juvenil, a qualidade geral da evidência foi baixa para os EA gerais e muito baixa para os demais desfechos mensurados (náusea, concentração de Hb e concentração de ferritina) para a comparação de ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso.

Tabela 7. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso para crianças e adolescentes com ADF.

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Hb sérica final	452 (6 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Ferritina sérica final	307 (4 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos gerais	209 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Náusea	254 (3 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em adultos, não foram identificadas diferenças significativas quando comparados tratamentos com ferripolimaltose e sulfato ferroso quando se avaliaram as concentrações séricas finais de Hb e ferritina. Em contrapartida, na população infanto-juvenil, quando a intervenção e o controle foram comparados para os mesmos desfechos de eficácia, os resultados foram favoráveis ao sulfato ferroso. Pela análise dos resultados de segurança (eventos adversos gerais, náusea e descontinuação terapêutica por eventos adversos) identificou-se benefício relacionado ao uso da ferripolimaltose nas duas populações, exceto para a incidência de náusea que não foi diferente na população de crianças e adolescentes.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Como apresentado no Parecer Técnico Científico – PTC (**Anexo 1**), não há evidências robustas suficientes para a avaliação do glicinato férrico em comparação ao tratamento oral disponível no SUS, o sulfato ferroso. Com isso, por orientação da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS/DGITS/SCTIE/MS), as análises aqui apresentadas são direcionadas à comparação da ferripolimaltose com o sulfato ferroso.

A análise das evidências da ferripolimaltose foi separada em dois estratos populacionais, a população adulta e a pediátrica e adolescente, sendo feitas análises separadas segundo o estrato populacional, devido ao efeito diferenciado do tratamento com a ferripolimaltose nessas populações, como descrito nas evidências clínicas.

Para a população pediátrica e adolescente o sulfato ferroso (comparador disponível no SUS) é mais eficaz que a intervenção (ferripolimaltose) para aumentar a concentração de Hb (DM: -0.69 [IC95%: -1,00 a -0,38]). Dessa forma, considerando ainda que o tratamento com ferripolimaltose é mais caro que o disponível no SUS, não há justificativa para avaliar a custo-efetividade da ferripolimaltose no tratamento da ADF na perspectiva do SUS para esse estrato populacional.

Para a população adulta, quando se avaliou a eficácia desses tratamentos em relação à variação de Hb sérica não se identificou diferença no efeito relativo (DMP: 0,04; IC95%: -0,22 a 0,30). Contudo, há diferença com significância estatística entre as tecnologias nos desfechos de segurança, favorecendo a ferripolimaltose (incidência de eventos adversos gerais: RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59] e incidência de náusea: RR = 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69]).

Dessa forma, foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) da ferripolimaltose comparada ao tratamento oral atualmente disponível no SUS para ADF, o sulfato ferroso, considerando os desfechos de eventos adversos gerais na população adulta. Foi construído um modelo de árvore de decisão, com horizonte temporal de 6 meses, para comparar os custos e benefícios desses dois medicamentos por via oral para o tratamento de uma coorte hipotética de adultos com ADF.

A análise detalhada encontra-se no **Anexo 2** do presente documento.

Os resultados da análise de custo-efetividade e a RCEI são apresentados na **Tabela 8**. Em comparação com o sulfato ferroso, a CMF apresentou uma RCEI de R\$ 126,05 por evento adverso evitado. Apesar de promover menos eventos adversos, a ferripolimaltose possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com sulfato ferroso disponível no SUS. Não houve dominância entre os tratamentos (**Tabela 8**).

Versão preliminar

Tabela 8. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)	Dominância
Sulfato ferroso	R\$ 118,29		0,30			Não dominado
Ferripolimaltose	R\$ 179,42	R\$ 61,14	0,79	0,485	R\$ 126,05	Não dominado

A partir dos resultados da análise de sensibilidade concluiu-se que, apesar da variação dos parâmetros, não houve alteração na avaliação, ou seja, o tratamento com a ferripolimaltose foi associado a uma maior segurança (menos eventos adversos gerais), porém com maior custo em relação ao sulfato ferroso.

Contudo, é necessário ponderar as limitações presentes neste estudo, entre elas, a avaliação de custos com eventos adversos leves, que, em geral, são facilmente manejáveis e não requerem intervenções complexas e de maior custo.

8.2 Impacto orçamentário

No intuito de simular o impacto financeiro da incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de ADF, na perspectiva do sistema público de saúde, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO). Nessa análise foram comparados o cenário de referência com o tratamento atual com sulfato ferroso, disponível na atenção básica, conforme PCDT de ADF, e o cenário alternativo com uma suposta incorporação da ferripolimaltose. Foi adotado um horizonte temporal de cinco anos (2023 - 2027). A análise detalhada encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

Para o cálculo da população elegível foram utilizados dados de demanda aferida, cedidos pelo Ministério da Saúde, constantes no banco de dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (BNAFAR). Extraíram-se os registros do número de indivíduos com ADF tratados no país com as apresentações de sulfato ferroso indicadas no PCDT de ADF no período de 2017 a 2021, produzindo-se, assim, uma série histórica³⁷. Com os dados dessa série histórica do BNAFAR, foi projetada a tendência, por regressão linear, para estimar o número de indivíduos com ADF utilizando reposição oral de ferro nos anos do horizonte temporal da AIO para cada apresentação.

Foram inseridos na análise apenas os custos diretos de aquisição dos medicamentos, não sendo considerados os custos que poderiam ser evitados com a maior efetividade de um em relação a outro e custos associados ao tratamento dos eventos adversos. Para os cálculos dos custos anuais da intervenção (ferripolimaltose) e do comparador (sulfato ferroso), foram considerados os preços disponíveis na base de compras públicas do Banco de Preços em Saúde (BPS). Foram considerados os menores valores de compra públicas na modalidade pregão, realizadas no período de 15/03/2021 a 15/09/2022.

Considerando as premissas acima, foi estimado o Cenário referência, no qual a ferripolimaltose não é uma opção terapêutica, ou seja, estima-se nesse cenário a utilização do sulfato ferroso sem a incorporação da ferripolimaltose; e cenários alternativos, com a incorporação de ferripolimaltose. Partiu-se do Cenário Base considerando-se a incorporação da ferripolimaltose com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 30% e atingindo 50% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise.

Outros dois cenários alternativos foram projetados considerando a estimativa de que 35% a 55% dos pacientes apresentariam eventos adversos com o uso do sulfato ferroso e poderiam migrar para a utilização da ferripolimaltose⁴. Assim, foi construído um Cenário alternativo 1 (conservador) com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 15% e atingindo 35% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise; e um Cenário alternativo 2 (agressivo), com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 35% e atingindo 55% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise.

As taxas de difusão e *market share* aplicados para a introdução da ferripolimaltose consideraram a substituição gradual das apresentações de sulfato ferroso pelas apresentações correspondentes de ferripolimaltose na mesma proporção de utilização registrada no BNAFAR, ou seja, comprimidos de ferripolimaltose foram difundidos com relação aos comprimidos de sulfato ferroso e solução oral de ferripolimaltose foi difundida em relação à solução de sulfato ferroso.

Considerando a população elegível e os custos de tratamento, foi calculado o impacto orçamentário da utilização do sulfato ferroso nos anos do horizonte temporal proposto sem a incorporação da ferripolimaltose (Cenário Referência). A expectativa é que sejam gastos aproximadamente R\$ 20 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 133,9 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027).

O impacto orçamentário incremental foi calculado pela diferença entre os cenários projetados a partir da incorporação da ferripolimaltose e o Cenário Referência. A estimativa é que o impacto orçamentário incremental da incorporação da ferripolimaltose no Cenário Base seja de aproximadamente R\$ 46,6 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 418,3 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027); no Cenário alternativo 1 (conservador) seja de aproximadamente R\$ 23,4 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 266,3 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027); e no Cenário alternativo 2 (agressivo) seja de aproximadamente R\$ 54,3 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 469 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027).

Na **Tabela 9** detalha-se o impacto orçamentário do Cenário Referência (sem incorporação da ferripolimaltose no SUS) e as estimativas dos impactos orçamentários incrementais dos cenários alternativos.

Tabela 9. Impacto orçamentário do Cenário Referência e impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos.

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Cenário Referência (sem ferripolimaltose)	R\$ 20.448.200	R\$ 23.611.897	R\$ 26.775.579	R\$ 29.939.325	R\$ 33.103.008	R\$ 133.878.010
Cenário Base	R\$ 46.606.944	R\$ 62.737.905	R\$ 81.263.512	R\$ 102.183.747	R\$ 125.498.646	R\$ 418.290.754
Cenário alternativo 1 (conservador)	R\$ 23.391.294	R\$ 35.930.286	R\$ 50.863.924	R\$ 68.192.191	R\$ 87.915.120	R\$ 266.292.814
Cenário alternativo 2 (agressivo)	R\$ 54.345.494	R\$ 71.673.778	R\$ 91.396.708	R\$ 113.514.266	R\$ 138.026.488	R\$ 468.956.734

9. ACEITABILIDADE

O sucesso terapêutico na ADF está relacionado à tolerância aos medicamentos³⁸⁻⁴¹. A adequada orientação dos pacientes quanto aos possíveis EA, a importância da adesão e a duração do tratamento são fundamentais para a aceitabilidade terapêutica. Da mesma forma, o conhecimento por parte do médico prescritor da quantidade de ferro elementar contida em cada composto com ferro, que varia amplamente, é fundamental para o sucesso do tratamento. E ainda a identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado e prognóstico dos casos.

Tendo em vista que a ferripolimaltose apresenta menos EA (10% a 15%) durante o tratamento da ADF, a adesão^{8,9,14,42,10,30,43,44} dos pacientes é melhor do que com o sulfato ferroso (atualmente disponível no SUS). Além disso, a ferripolimaltose pode ser administrada durante ou após a refeição, pois sua absorção não sofre influência dos alimentos⁴⁵⁻⁴⁸. O mecanismo de absorção intestinal fisiologicamente controlado, a boa biodisponibilidade e o menor risco de toxicidade em relação a outras formas orais de suplementação de ferro são outras propriedades do composto. Assim, entende-se que tanto os prescritores quanto os pacientes tendem a ter uma boa aceitabilidade no uso da ferripolimaltose para o tratamento da ADF no SUS.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Caso a ferripolimaltose seja incorporada ao SUS para o tratamento da ADF, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com ADF terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

Cabe salientar que o sulfato ferroso já é um medicamento anti-anêmico incorporado no SUS e pertence ao elenco do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde.

Há necessidade de considerar que a conduta seja individualizada, discutida entre médicos e pacientes. Além disso, cabe também a reflexão sobre a necessidade de educação continuada entre os diferentes atores com vistas a garantir prescrição segura, educação dos pacientes sobre os riscos de não usar corretamente os medicamentos e acesso a medidas farmacológicas e não farmacológicas para o manejo da ADF⁴⁹.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso. A busca foi realizada no dia 22 de setembro 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | iron deficiency anemia | Phase 3, 4 e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (iron deficiency anemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico da anemia por deficiência de ferro em pacientes com intolerância ao sulfato ferroso (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Medicamentos injetáveis potenciais para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com intolerância ao sulfato ferroso.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para anemia por deficiência de ferro
Citrato ferroso	Estimulador da absorção de ferro	Oral	Fase 3	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2017)
Derisomaltose férrica	Estimulador da absorção de ferro	Intravenosa	Fase 3	Anvisa e FDA Registrado (2020)

				EMA Registrado (2013)
Ferumoxitol	Modulador da absorção de ferro	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Sem registro EMA Descontinuado FDA Registrado (2018)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 23/09/2022.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

O citrato ferroso é um fosfato inorgânico à base de ferro, aglutinante, de uso oral, indicado para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos portadores de doença renal crônica e que não esteja em diálise (1). Até a última atualização desta seção, o registro na EMA era apenas para outra indicação clínica (2).

Assim como a carboximaltose, a derisomaltose férrica é indicada para o tratamento da população em questão. Possui registro na EMA desde 2013, mas foi registrado no ano de 2020 nas outras agências pesquisadas (1-4).

O frumoxitol é um composto de nanopartículas de óxido de ferro superparamagnético ultrapequeno, registrado no FDA desde 2018 indicado para pacientes que tiveram intolerância ou resposta insatisfatória aos sais orais de ferro (1). Esse produto também foi registrado na EMA em 2012. Contudo, em 2015, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) emitiu uma notificação à fabricante, para que retirasse o medicamento do mercado até que se apresentassem novos resultados de estudos clínicos, pois, os riscos não superavam os benefícios (2). Ademais, a bula do FDA alerta sobre o alto risco de reação anafilática ao utilizar esse medicamento (1).

12. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

A agência canadense de saúde *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) relata que o sulfato ferroso oral é similar em eficácia à ferripolimaltose para melhorar a concentração sérica de Hb em crianças de 6 meses a 15 anos e em grávidas com ADF. Embora a ferripolimaltose oral tenha menor incidência de efeitos adversos quando comparado ao sulfato ferroso, no tratamento das grávidas com ADF, ambas são bem tolerados sem efeitos adversos graves⁵⁰.

Não foram encontradas informações de outras agências de ATS quanto à ferripolimaltose para o tratamento da ADF.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública de número 37/2022, durante o período de 22/09/2022 a 26/09/2022 e não houve inscritos.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso para tratamento da ADF é proveniente de ECR. Em todos os estudos incluídos observou-se eficácia similar entre a ferripolimaltose e o sulfato ferroso no tratamento da ADF em crianças, adolescentes e adultos. Na maioria dos estudos, o perfil de segurança da ferripolimaltose é melhor em relação ao sulfato ferroso. Contudo, não se avaliaram desfechos duros e clínicos relevantes, mas desfechos substitutos e, em muitos dos estudos, não avaliou segurança. Cabe destacar que a mensuração dos desfechos de eficácia de forma aguda (em 15 dias, 28 dias ou 1 mês) é uma possível limitação a ser considerada. Como o tratamento deve ser conduzido por período suficiente para normalizar os valores da Hb, seriam necessários ao menos noventa dias de seguimento. Uma outra possível limitação foi a inclusão apenas de ECR. Apesar de não ter se restringido, na busca da literatura científica, o delineamento epidemiológico, apenas ECR atenderam aos critérios de inclusão. Foram encontradas RS sobre a temática, mas que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Como a apresentação de informações sobre as dosagens, regimes e tempo de consumo semelhante de ferro elementar foi insuficiente e inconsistente entre os estudos avaliados, dispôs-se de poucos elementos para julgar se esses fatores comprometeram a homogeneidade dos resultados. Não foram avaliadas evidências de mundo real, o que possibilitaria maior generalização dos resultados. A maioria dos ECR foi relacionada a um risco alto de viés ou algumas preocupações na maioria dos domínios. A qualidade geral das evidências nesta revisão variou de muito baixa a moderada. Todas essas diferenças enfraquecem a robustez da análise, uma vez que pode haver fatores confundidores não identificados.

A avaliação econômica foi restrita à população adulta, já que não se justificava uma avaliação em crianças e adolescentes, porque, nessa população, tratamentos com o comparador foram mais eficazes e baratos que com a intervenção. Pela avaliação da análise de custo efetividade na população adulta identificou-se uma RCEI de R\$ 126,05 por evento adverso evitado em indivíduos adultos com ADF. Apesar de promover menos eventos adversos, o tratamento com a ferripolimaltose está relacionado a um custo superior ao do tratamento com sulfato ferroso disponível no SUS.

À análise de impacto orçamentário associam-se incertezas importantes, abrangendo, principalmente, a população que passaria a utilizar a ferripolimaltose. Na prática clínica, toda a população com ADF poderia iniciar o tratamento com sulfato ferroso. Aqueles intolerantes, migrariam para a ferripolimaltose até completarem o período de tratamento recomendado para reposição das reservas de ferro no organismo. Pela dificuldade em estimar o tempo de uso de sulfato ferroso até a intolerância, a análise considerou o tempo total de tratamento com o uso de ferripolimaltose, o que poderia superestimar a duração e a quantidade de tratamentos com o medicamento. A análise também não contemplou custos adicionais associados ao tratamento de eventos adversos, sobretudo gastrintestinais, ou aqueles que poderiam ser evitados com uma possível superioridade clínica da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022 deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso. Considerou-se que a evidência disponível não aponta para maior eficácia da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso. Ademais, considerou-se que a estimativa de impacto orçamentário incremental é alta em face do balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis na comparação da ferripolimaltose com o sulfato ferroso.

16. REFERÊNCIAS

1. Chew E, Lam J. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia in children - A clinical update. *Proc Singapore Healthc*. Published online 2012;21(4):278-85.
2. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. Published online 2015;372(19): 1832-1843.
3. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. Published online 2013;87(2):98-104.
4. Fisberg M, Lyra I, Weffort V. Consenso sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! *Soc Bras Pediatr*. Published online 2018.
5. Jordão RE; Bernardi JLD; BFA de A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27((1)):90-8.
6. Neuman NA, Tanaka OY, Szarfarc SC, Guimarães PR, Victora CG. Prevalence and risk factors for anemia in Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. Published online 2000;34(1):56-63.
7. da Silva Vieira RC da SFH. Prevalência de anemia em crianças Brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev Nutr*. Published online 2010.
8. Aydin A, Gur E, Erener-Ercan T, Can G, Arvas A. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. Published online 2017;39(7):495-9.
9. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr*. 2011;2011:524520. doi:10.1155/2011/524520
10. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2011;24(11):1347-1352. doi:10.3109/14767058.2011.599080
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia por deficiência de ferro. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 1.247, de 10 de novembro de 2014. *Aprova o Protoc Clínico e Diretrizes Ter da Anemia por Deficiência Ferro*.
13. Cançado RD; Lobo C; Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(121-8.).
14. WHO. World Health Organization. Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carencia de hierro. : Informe ADI/OIEA/OMS. *Série Inf Técnicos, 580 WHO Geneva World Heal Organ*.
15. WHO., UNICEF. U. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. *A Guid Program Manag Geneva World Heal Organ*.:114 pp.
16. Unicef/Fundação Dalmo Giacometti/Embrapa. Encontro de trabalho sobre estratégias e planos de ação para a fortificação de alimentos no Brasil (vitamina A, ferro e iodo): relatório final. *Brasília: Unicef*.
17. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107(5):1747-1750. doi:10.1182/blood-2005-07-3046
18. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-39. doi:10.1182/blood-2018-05-815944
19. E. B. Disorders of iron metabolism. *Williams Hematol [Internet] Publ online*. Published online 2006:511-553.
20. BRASIL. Ministério Da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde Da Criança e Da Mulher – PNDS 2006: Dimensões Do Processo Reprodutivo e Da Saúde Da Criança. (Ministério da Saúde, ed);.
21. WHO. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. Published online 2008.

22. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(11):1108-1113. doi:10.1001/archpedi.160.11.1108
23. WHO. World Health Organization. Weekly Iron-Folic Acid Supplementation (WIFS) in Women of Reproductive Age: Its Role in Promoting Optimal Maternal and Child Health. *World Health Organization*. Published online 2009.
24. R. W. Preventive Weekly Iron-Folic Acid Supplementation can improve iron status of reproductive age women: Experience in Cambodia, the Philippines and Vietnam. *Nutr Rev*. 2005;(Internati.
25. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):495-504. doi:10.3945/ajcn.115.107896
26. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9556):145-157. doi:10.1016/S0140-6736(07)60076-2
27. Geng F, Mai X, Zhan J, et al. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. *J Pediatr*. 2015;167(6):1226-1232. doi:10.1016/j.jpeds.2015.08.035
28. Galor O . M-FD. Food for Thought: Basic Needs and Persistent Educational Inequality. Published online.
29. Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007;116(5):471-479. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501
30. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed*. 2007;9(1):1.
31. Jacobs P, Wood L, Bird AR. Erythrocytes: Better Tolerance of Iron Polymaltose Complex Compared with Ferrous Sulphate in the Treatment of Anaemia. *Hematology*. 2000;5(1):77-83. doi:10.1080/10245332.2000.11746490
32. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):831-838. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02652.x
33. Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Selek S, Kaya C, Guzel B. Ferrous sulfate (Fe²⁺) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe³⁺) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1):57-61. doi:10.1097/MPH.0b013e318299c91a
34. Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr*. 2009;46(10):883-885.
35. Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sağın FG. Safety profiles of Fe²⁺ and Fe³⁺ oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(5):403-410. doi:10.1080/08880010490457114
36. Sözmen EY, Kavakli K, Cetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydinok Y. Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2003;94(1):79-86. doi:10.1385/BTER:94:1:79
37. BRASIL. Ministério Da Saúde. Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS - BNAFAR. Accessed September 20, 1BC. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia-farmacautica-no-sus/bnafar>
38. Souza AI de, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LOC, Figueiroa JN. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica*. 2009;25(6):1225-1233. doi:10.1590/s0102-311x2009000600005
39. Lopes MC, Ferreira LO, Batista Filho M. [Use of daily and weekly ferrous sulfate to treat anemic childbearing-age women]. *Cad Saude Publica*. 1999;15(4):799-808. doi:10.1590/s0102-311x1999000400014
40. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in

octogenarians. *Am J Med*. 2005;118(10):1142-1147. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.065

41. Coutinho GGPL, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Effectiveness of two programs of intermittent ferrous supplementation for treating iron-deficiency anemia in infants: randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(6):314-318. doi:10.1590/s1516-31802008000600004
42. Cançado R LCF. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. *Ver Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:121-128.
43. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431-438. doi:10.1055/s-0031-1296692
44. Schier S; Auerbach M. Treatment of anemia due to iron deficiency. *UpToDate*. Published online 2013.
45. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide complex. A review of over 25 years experience. 2007;57((6A)):439-452.
46. Jacobs P, Wormald LA GM. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans, a comparative study. *S Afr Med J*. 1979;55((26)):1065-1072.
47. Jacobs P, Johnson G WL. Oral iron therapy in human subjects. Comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med*. 1985;15((5-6)):367-377.
48. Johnson G JP. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Exp Hematol*. 1990;18((10)):1064-9.
49. Albrecht G HJ. Satisfaction as a determinant of compliance. *Community Dent oral Epidemiol*. 1998;26((2)):139-146.
50. (CADTH); CA for D and T in H. Oral Iron for Anemia: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines.

Referências MHT

1. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
2. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
3. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: cortellis.com/intelligence/home.do.
4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

**Compostos de sais férricos para o tratamento de anemia por deficiência de ferro em
pacientes intolerantes ao sulfato ferroso**

Outubro de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), como parte da condução de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro (ADF) e tem por objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos compostos de sais férricos (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico) para tratamento da ADF, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse dos envolvidos na elaboração do presente Parecer Técnico-Científico.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Os compostos de sal férrico (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico) são eficazes e seguros para o tratamento da ADF nos pacientes intolerantes ao sulfato ferroso?

População-alvo: Pacientes, adultos e crianças, com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso

Tecnologia: Compostos de sais férricos (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico).

Comparador: Sulfato ferroso (FeSO_4).

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Embase. Foram encontrados 492 registros. Após a remoção de duplicatas, 467 registros foram triados por título e resumo. Cinquenta e oito textos completos foram avaliados para elegibilidade. Onze estudos em pacientes com DF/ADF foram elegíveis, sendo sete ensaios clínicos randomizados (ECR) em crianças/adolescentes, 2 ECR em grávidas e os outros dois em adultos. Um estudo comparou o glicinato férrico ao sulfato ferroso e avaliou apenas desfechos de eficácia e dez estudos compararam a ferripolimaltose com o sulfato ferroso e avaliaram desfechos de eficácia e segurança. Sendo assim, os parâmetros avaliados foram a melhora da anemia conforme a Hb, a reposição das reservas de ferro pela concentração sérica de ferritina e os relatos de efeitos adversos, basicamente gastrintestinais, além do abandono do tratamento relacionado. Foram feitas análises separadas para população adulta e infanto-juvenil.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Todos os estudos incluídos mostram, de forma geral, eficácia similar entre os compostos de sais férricos e o sulfato ferroso no tratamento da ADF em grávidas e adultos (melhora da anemia: diferença de médias padronizadas (DMP) = 0,04 [IC95%: -0,22; 0,30]; concentração de ferritina: DMP = 0,14 [IC95%: -0,59; 0,88]). Já os resultados de eficácia em crianças foram favoráveis ao sulfato ferroso (melhora da anemia: DM = -0,80 [IC95%: -1,09; -0,50]; concentração de ferritina: DMP = -0,44 [IC95%: -0,97; 0,08]). Na maioria dos estudos, independente da população, o perfil de segurança da ferripolimaltose é melhor em relação ao sulfato ferroso (incidência de eventos adversos gerais: RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59] em adultos e RR = 0,51 [IC95%: 0,32; 0,82] em crianças e adolescentes; incidência de náusea: RR = 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69] em adultos e RR: 0,96 [IC95%: 0,47; 1,93] em crianças e adolescentes). Não foi possível concluir sobre o perfil de segurança do glicinato férrico, pois o único estudo encontrado não avaliou segurança.

Qualidade da evidência (GRADE):

A qualidade da evidência foi avaliada pelo GRADE. Em geral, a qualidade da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos mensurados nas populações com ADF.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança dos compostos de sais férricos (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico), em comparação ao sulfato ferroso para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro (ADF) e intolerância ao sulfato ferroso.

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de Avaliação da Tecnologia em Saúde, para atualização de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de ADF.

Em reunião de escopo realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foi sugerido que os compostos de sais férricos fossem avaliados para o tratamento da ADF.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes* - desfechos), conforme Error! Reference source not found.. Os desfechos foram definidos *a priori* com base na sua importância, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo para a elaboração do PCDT da ADF.

Pergunta de Pesquisa: “Os compostos de sais férricos (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico) são eficazes e seguros para o tratamento ADF nos pacientes intolerantes ao sulfato ferroso?”

Tabela 10. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes com ADF e intolerância ao sulfato ferroso
Intervenção (tecnologia)	Compostos de sal férrico (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico)
Comparação	Sulfato ferroso
Desfechos (Outcomes)	Correção da anemia, aumento da ferritina e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e estudos clínicos randomizados (ECR)

5.1 População

Foram incluídos estudos envolvendo adultos, adolescentes e/ou crianças com diagnóstico de DF ou ADF, conforme PCDT de ADF.

Foram considerados estudos em que se incluíram pacientes com valores de hemoglobina (Hb) conforme critérios da OMS e com ferritina abaixo de 30 ng/mL ou pacientes com doenças inflamatórias, infecciosas, malignas que tenham Hb e saturação da transferrina baixa para sua idade e gênero, independentemente do valor da ferritina.

5.2 Intervenção

As intervenções de interesse foram os compostos de sais férricos orais registrados no Brasil, a saber: glicinato férrico (ferro aminoácido quelato), ferripolimaltose e o sacarato de óxido férrico registrado como anti-anêmico. Não houve restrição das doses utilizadas.

5.3 Comparador

Sulfato ferroso oral, fármaco disponível no SUS como primeira linha de tratamento para ADF.

5.4 Desfechos

Para este PTC, foram elencados *a priori*, na reunião de escopo, os desfechos: correção da anemia como desfecho primário; e aumento da ferritina e eventos adversos, principalmente gastrointestinais (TGI) como desfechos secundários.

Segundo o PCDT, a correção da anemia é mensurada pela normalização dos estoques de ferro ou pelo acréscimo de pelo menos 2 g/dL de Hb¹⁻³.

5.5 Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão ensaios clínicos randomizados (ECR) em que se comparassem diretamente os compostos de sal férrico (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico) com o sulfato ferroso no tratamento de pacientes com diagnóstico de ADF, nos quais estivessem presentes os desfechos de interesses definidos *a priori*.

As revisões sistemáticas encontradas em que se avaliou a intervenção de interesse para ADF foram consideradas neste PTC como fonte para busca manual. Deste modo, todos os estudos individuais das revisões sistemáticas foram avaliados e incluídos como referência manual, caso não tivessem sido identificados previamente na busca.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Foi construída uma estratégia de busca para avaliar a eficácia e a segurança dos compostos de sais férricos orais (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico) em relação ao sulfato ferroso para o tratamento de ADF, com base na pergunta de pesquisa estruturada acima.

As estratégias de busca foram realizadas nas bases de dados Medline (PubMed) e Embase em 10/06/2021 e, posteriormente, atualizadas em 09/09/2022. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no **Quadro 1**.

Quadro 4. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de itens recuperados
MEDLINE via pubmed	((("Anemia, Iron-Deficiency"[MeSH] OR "Anemia, Iron Deficiency" OR "Iron-Deficiency Anemia" OR "Iron Deficiency Anemia" OR "Iron-Deficiency Anemias" OR "Iron Deficiency Anemias" OR "Anemias, Iron-Deficiency" OR "Anemias, Iron Deficiency")) AND ("Ferric Compounds"[MeSH] OR "Compounds, Ferric" OR "Ferric Compounds" OR "Iron(III)-hydroxide polymaltose complex" OR "ferric glycinate" OR "iron polymaltose")) AND (((randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[MeSH:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[TI] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	333
EMBASE	("iron deficiency anemia"/exp OR 'anaemia, hypochromic' OR 'anaemia, iron deficiency' OR 'anaemia, iron-deficiency' OR 'anaemia, microcytic hypochromic' OR 'anemia, hypochromic' OR 'anemia, iron deficiency' OR 'anemia, iron-deficiency' OR 'anemia, microcytic hypochromic' OR 'siderotic anaemia' OR 'siderotic anemia' OR 'ferriprive anaemia' OR 'ferriprive anemia' OR 'hypochrome anaemia' OR 'hypochrome anemia' OR 'hypochromic anaemia' OR 'hypochromic anemia' OR 'hypochromic iron deficiency anaemia' OR 'hypochromic iron deficiency anemia' OR 'hypochromic microcytic anaemia' OR 'hypochromic microcytic anemia' OR 'hypoferrous anaemia' OR 'hypoferrous anemia' OR 'iron deficiency anaemia' OR 'iron deficiency anemia' OR 'iron deficient anaemia' OR 'iron deficient anemia' OR 'iron refractory anaemia' OR 'iron refractory anemia' OR 'microcytic hypochromic anaemia' OR 'microcytic hypochromic anemia' OR 'sideropenic anaemia' OR 'sideropenic anemia') AND ('ferric ion'/exp OR 'fe (iii)' OR 'fe+++ OR 'fe3+' OR 'ferric compounds' OR 'ferric ion' OR 'ferric iron' OR 'iron (iii)') AND ('ferrous sulfate'/exp OR 'anorvit' OR 'betaron' OR 'brofesol' OR 'com-femic' OR 'conferon' OR 'duroferon' OR 'feosol' OR 'feosol spansule' OR 'feospan' OR 'fer in sol' OR 'fer-in-sol' OR 'ferclor' OR 'fercuman' OR 'ferinsol' OR 'feritard' OR 'ferlea' OR 'fero grad' OR 'fero gradumet' OR 'fero-gradumet' OR 'feroma' OR 'feromax' OR 'ferracin' OR 'ferraemia' OR 'ferralyn' OR 'ferralyn lanacaps' OR 'ferraplex' OR 'ferro gradumet' OR 'ferro redoxon' OR 'ferro sulfate' OR 'ferro sulphate' OR 'ferro-grad' OR 'ferro-gradumet' OR 'ferrobetalin' OR 'ferrofer' OR 'ferrogamma' OR 'ferrograd' OR 'ferrogradumet' OR 'ferrolent' OR 'ferronemia' OR 'ferrophor' OR 'ferrosulfate' OR 'ferrosulphate' OR 'ferrous sulfate' OR 'ferrous sulfate hexahydrate' OR 'ferrous sulfate hydrate' OR 'ferrous sulfate oxidation' OR 'ferrous sulphate' OR 'ferrous sulphate hexahydrate' OR 'ferrous sulphate hydrate' OR 'ferrous sulphate oxidation' OR 'fersolate' OR 'fesofor' OR 'fesovite' OR 'fespan' OR 'folfer' OR 'haemofax' OR 'haemoprotect' OR 'hemobion' OR 'hemofer' OR 'iberol' OR 'iberol goths' OR 'iron sulfate' OR 'iron sulphate' OR 'irosul' OR 'liquifer' OR 'microfer' OR 'mol in iron' OR 'mol iron' OR 'mol-iron' OR 'monsels' OR 'novoferrosulfa' OR 'orafer' OR 'perhaemin' OR 'plastufer' OR 'plexafer' OR 'polyhaemen' OR 'presfersul' OR 'retufer' OR 'ribothiron' OR 'roncovite' OR 'rybaferin' OR 'slow fe' OR 'slow-fe' OR 'sul ferrous' OR 'sulfate iron' OR 'sulphate iron' OR 'tri sulph' OR 'ferrous ion'/exp OR 'fe (ii)' OR 'fe++' OR 'fe2+' OR 'ferrous compounds' OR 'ferrous ion' OR 'ferrous iron' OR 'iron (ii)') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'control group'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de)"	159
Total		492

6.2 Seleção dos estudos e extração dos dados

Um avaliador realizou a seleção dos estudos, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo e leitura por texto completo. A triagem dos estudos e a exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Rayyan®. Na extração dos dados, coletou-se as pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos. Quando essas informações não foram fornecidas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁴. Também foram extraídas informações sobre as características dos participantes, tratamentos, co-intervenções, duração do tratamento, medidas de resultados e critérios de risco de viés dos estudos.

6.3 Risco de viés e avaliação da qualidade da evidência

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0*⁵. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, não haveria nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Já, caso o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos seriam explicitados.

A certeza no conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE⁶ para resultados provenientes de meta-análises diretas e de dados descritivos, conforme recomendado no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁴.

6.4 Síntese dos dados

Optou-se por estratificar os resultados em dois grupos: adultos e crianças/adolescentes. Em cada grupo, os resultados foram agrupados de acordo com as comparações e desfechos homogêneos.

Todos os dados foram apresentados de forma descritiva. Existindo homogeneidade entre os resultados, foram realizadas análises quantitativas, por meio de meta-análises diretas com o auxílio do software Review Manager⁷.

As meta-análises foram construídas pelo inverso da variância, por modelos randômicos, tanto para dados contínuos quanto binários. Os dados contínuos foram sumariados por mensuração pós-intervenção por diferença de médias padronizada (DMP) ou diferença de médias (DM), dependendo das métricas utilizadas. Desfechos mensurados por uma única unidade de medida foram sumarizados por DM e aqueles que utilizaram mais de uma escala, por DMP. Já os dados binários foram todos sumarizados como risco relativo - RR.

6.5 Estudos incluídos

Foram encontrados 492 registros nas plataformas de busca (333 na MEDLINE e 159 na Embase) e 9 por meio de busca manual. Após a remoção de duplicatas, 467 registros foram triados (lidos o título e resumo). Na fase seguinte, 58 textos completos foram avaliados para elegibilidade. Ao final, 11 artigos foram incluídos na revisão. Informações detalhadas (como os motivos de exclusões) estão apresentadas na **Figura 1** (fluxograma de seleção de evidência).

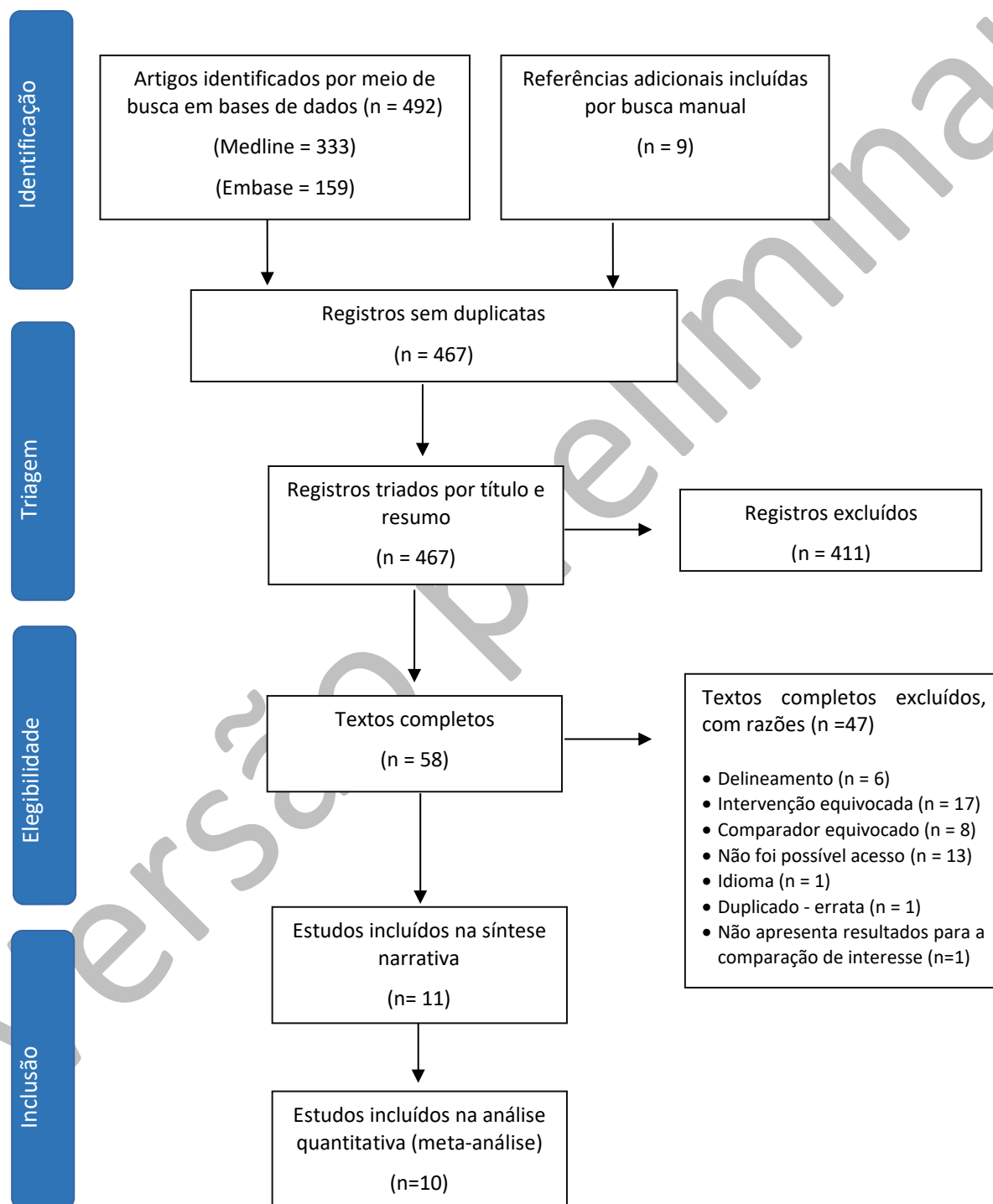


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências

7. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Nos 11 ECR, publicados entre 2000 e 2017, foram incluídas pessoas com ADF em sua maioria (n= 8), e em seguida com deficiência de ferro - DF (n=2). Em um estudo avaliou-se a profilaxia para DF e ADF. Na maioria (n=10) comparou-se a ferripolimaltose oral ao sulfato ferroso em população adulta (n=6) e infanto-juvenil (n=4). Em um estudo (Pineda e colaboradores, 2001) comparou-se glicinato férrico ao sulfato ferroso e este foi conduzido em população pediátrica. Um outro estudo (Santarpia e colaboradores, 2013) em que se avaliava gluconato férrico em adultos gastrectomizados para prevenção de ADF foi encontrado, mas, como os resultados foram mensurados de forma aguda e não comparados ao sulfato ferroso, foi eliminado. Logo, a maioria dos resultados encontrados versam sobre o uso da ferripolimaltose.

Dos estudos em população adulta, a maioria (3 de 4 estudos) teve seguimento de três meses, dos quais dois se restringiam a gestantes. Um estudo em adultos (Erichsen e colaboradores, 2005) contemplou pacientes com doença inflamatória intestinal como comorbidade e os desfechos (apenas segurança) foram mensurados de forma aguda (14 dias).

Entre os estudos na população infanto-juvenil, houve três em que se incluíram apenas população pediátrica e os demais (n=4) população infanto-juvenil. O tempo de acompanhamento variou entre os estudos, mas a maioria (n=4) teve ao menos 4 meses de acompanhamento. Em três estudos, o seguimento foi mais curto (28 dias – 1 mês), sendo um deles o estudo que comparou glicinato férrico ao sulfato ferroso.

As características de cada estudo estão detalhadas nas seções abaixo e apresentadas nos quadros, estratificados pela idade populacional: Quadro 2, Quadro 3 e Quadro 4.

7.1 Estudos com adultos

7.1.1 Ferripolimaltose

Jacobs e colaboradores (2000)⁷ conduziram um ECR fase II, aberto, paralelo, unicêntrico, envolvendo 173 doadores de sangue voluntários com DF (Hb abaixo de 136 g/L para homens e 120 g/L para mulheres, bem como ferritina abaixo de 20 µg/L). O estudo teve por objetivo avaliar a eficácia e a tolerância da ferripolimaltose oral em comparação ao sulfato ferroso no tratamento da ADF nos doadores de sangue. Uma dose padrão de ferripolimaltose (100 mg de ferro 2x/dia por doze semanas) adicionado ou não de glicerofosfato (nas doses de 0,9 mol/L e 1,8 mol/L) foi comparada a uma quantidade equivalente de ferro fornecida como sulfato ferroso. O ECR foi multidoso e constituído de quatro grupos de tratamento. Os desfechos avaliados foram: i) a taxa de Hb, ii) o estoque de ferro corporal, mesurado pela concentração de ferritina sanguínea, bem como a saturação percentual da transferrina, iii) tolerância das formulações. Os dados foram mensurados em quatro, oito e doze semanas. Cento e sessenta e sete pacientes foram analisados na população de segurança, 143 foram incluídos na população por intenção de tratar (ITT) e 91 na avaliação por protocolo.

Saha e colaboradores (2007)⁸ conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, com 100 mulheres grávidas, com Hb <9 g/dL e ferritina sérica <12 µg/L. O objetivo foi comparar a eficácia, a segurança e a custo-efetividade da ferripolimaltose em comparação ao sulfato ferroso em gestantes. Estas foram classificadas em 2 grupos: um recebeu ferripolimaltose (100 mg de ferro elementar) e o outro recebeu sulfato ferroso (120 mg de ferro elementar) diariamente por 8 semanas. Na semana 0 e na semana 8, Hb, hematócrito, volume corpuscular médio, Hb corpuscular média, concentração média de Hb corpuscular, ferro sérico e ferritina sérica foram medidos. A adesão ao tratamento foi avaliada pela contagem de comprimidos em cada visita e os eventos adversos mensurados para avaliação de segurança. Ao final, uma análise de custo-minimização foi feita para comparar os custos dos dois tratamentos.

Ortiz e colaboradores (2011)⁹ conduziram um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, realizado em 80 gestantes com DF (Hb ≤ 10,5 g/dL, ferritina sérica ≤ 15 ng/mL e volume corpuscular médio < 80 fL). As pacientes foram randomizadas na proporção de 1: 1 para receber ferripolimaltose ou sulfato ferroso (100 mg de ferro 2x/dia, cada) por 90 dias. O objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança da ferripolimaltose versus sulfato ferroso em gestantes com DF, utilizando as doses recomendadas. Como desfechos de eficácia, foram mensurados: alteração na concentração de Hb desde o início até os dias 60 e 90 de tratamento [desfecho primário], concentração de ferritina sérica, saturação de transferrina, ferro sérico, hematócrito, volume corpuscular médio, Hb corpuscular média e concentração média de Hb corpuscular [desfechos secundários]. A segurança foi avaliada por meio de monitoramento de eventos adversos, sinais vitais (temperatura axilar, pressão arterial e frequência cardíaca), peso corporal e exames físicos.

População com comorbidade

Erichsen e colaboradores (2005)¹⁰ conduziram um estudo prospectivo, paralelo, randomizado, aberto, com 41 pacientes com doença inflamatória intestinal (seja colite ulcerosa ou doença de Crohn em estágio ativo ou quiescente) e DF (definida por volume corpuscular médio E <80 fL ou ferritina S <15 Ig/L ou receptor de transferrina S-solúvel >1,54 mg/L). O objetivo foi comparar os efeitos do sulfato ferroso oral e da ferripolimaltose nos marcadores de dano tecidual oxidativo e atividade clínica da doença (com mensuração de desfechos de segurança). No estudo, os pacientes foram randomizados para receber tratamento com sulfato ferroso 100 mg 2x/dia ou ferripolimaltose 200 mg 1x/dia por 14 dias. Os números dos pacientes foram atribuídos sequencialmente à medida que os pacientes entravam no estudo e a randomização foi realizada de acordo com uma lista de randomização gerada por computador. A randomização foi realizada em dois estratos, um para doença de Crohn e outro para colite ulcerosa. Como a duração do tratamento foi muito curta, não foi possível mensurar se houve correção da DF (desfecho de eficácia). Importante notar que a DF é uma complicação comum de doença inflamatória intestinal.

7.1.2 Glicinato férrico

Não foram encontrados estudos com a intervenção nessa população.

Quadro 5: Caracterização dos estudos selecionados em população adulta.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Características	Avaliação RoB 2.0	Principais resultados
Jacobs et al, 2000 ECR aberto	Adultos doadores de sangue com DF N=173 População de segurança: n=167 População por ITT: n=143	Ferripolimaltose (100 mg Fe 2x/dia) N _{seg} =47 N _{pp} =24 FeSO ₄ (100 mg Fe 2x/dia) N _{seg} =45 N _{pp} =20 **Ferripolimaltose + 0.9 mol/L GlyP N _{seg} =35 N _{pp} =23 **Ferripolimaltose + 1.8 mol/L GlyP N _{seg} =40 N _{pp} =24 ** Os dados desses grupos não serão explorados neste documento	12 semanas	Dados por PP: <u>Ferripolimaltose</u> Hb inicial (g/L): 10.8 ± 0.8 Ferro sérico μmol/L: 7.13 ± 3.6 % saturação de transferrina: 10.2 ± 6.8 Ferritina sérica (μg/L): 2.9 ± 2.6 <u>FeSO₄</u> Hb inicial (g/L): 10.7 ± 0.9 Ferro sérico μmol/L: 6.95 ± 6.4 % saturação de transferrina: 9.7 ± 11.2 Ferritina sérica (μg/L): 3.5 ± 4.4 *Não há informações sobre idade, sexo e parâmetros antropométricos basais sobre as populações dos grupos em estudo, tampouco se tais características foram equilibradas entre eles.	Alto risco de viés	Medida final (média ± DP) [dados por PP em 12 semanas]: • [Hb] em g/L: Ferripolimaltose: 12.1 ± 1.1 vs. FeSO ₄ : 12.3 ± 1.5 • Ferro sérico (μmol/L): Ferripolimaltose 11.8 ± 3.6 vs. FeSO ₄ : 13.2 ± 9.2 • % saturação de transferrina: Ferripolimaltose: 18.5 ± 9.9 vs. FeSO ₄ : 20.5 ± 16.1 • [Ferritina] em μg/L: Ferripolimaltose: 5.5 ± 4.9 vs. FeSO ₄ : 12.1 ± 11.3 DM entre tratamentos após 12 semanas [IC95%] [dados por PP]: • [Hb] em g/L: -0.25; [-0.98; 0.49]; p=0.7501 • Ferro sérico (μmol/L): -1.41; [-6.45; 3.64]; p=0.8380 • % saturação de transferrina: -2.09; [-10.4; 6.26]; p=0.8756 • [Ferritina] em μg/L: -6.25; [-11.2; 1.34]; p=0.0088 DMP entre tratamentos [IC95%] • [Hb] basal Ferripolimaltose vs. FeSO ₄ : 0.1 [-0.20, 0.40] • [Hb] após 12 semanas Ferripolimaltose vs. FeSO ₄ : -0.27 [-0.75, 0.21] Segurança [dados dos 3 grupos de ferripolimaltose agrupados vs. FeSO₄]: • EA totais (%): Ferripolimaltose (14.0) vs. FeSO ₄ (70.0); p<0.001; RR=0.20 • Intolerância do TGI (%): Ferripolimaltose (8,6% -17,5) vs. FeSO ₄ (44,7); p ≥ 0,00002 • Náusea: Ferripolimaltose (3%) vs FeSO ₄ (19%); p ≥ 0,00002 • Coloração ou descoloração dos dentes: Ferripolimaltose (≈ 0) vs. FeSO ₄ (12) • Tolerância: Ferripolimaltose (> 80%) vs. FeSO ₄ (60%) Descontinuação do tratamento: • 10/120 (8,3%) Ferripolimaltose vs. 14/47 (30%) FeSO ₄
Saha et al, 2007	Grávidas com 14 a 27 semanas de gestação, Hb < 9 g/dL (anemia moderada) e idade	Ferripolimaltose (100 mg de Fe elementar) + ácido fólico 500 mcg (1 cp VO 1x dia) N=48	8 semanas	<u>FeSO₄</u> Idade, anos (média ± DP): 27.54 ± 3.5 Peso corporal, Kg (média ± DP): 56.83 ± 4.39	Algumas preocupações	Proporção de mulheres alcançaram [Hb] > 11g/dL: • Ferripolimaltose: 63,5% (33/52) vs. FeSO ₄ : 68,8% (33/48) Mudança desde a linha de base, média ± DP (IC95%):

ECR duplo-cego, unicêntrico	entre 20–40 anos N=100	FeSO ₄ (60 mg de Fe elementar) + ácido fólico 500 mcg (1 cp VO 2x dia, totalizando 120 mg de Fe/dia) N=52		Período médio de gestação ± DP (semanas): 17.62 ± 3.1 Hb inicial, g/dL (média ± DP): 8.39 ± 0.74 Ferro sérico inicial, µg/dL (média ± DP): 65.75 ± 21.45 Ferritina inicial, ng/mL (média ± DP): 11.38 ± 8.5 <u>Ferripolimaltose</u> Idade, anos (média ± DP): 27.58 ± 4.2 Peso corporal, Kg (média ± DP): 57.34 ± 3.81 Período médio de gestação ± DP (semanas): 18.58 ± 2.8 Hb inicial, g/dL (média ± DP): 8.47 ± 0.72 Ferro sérico inicial, µg/dL (média ± DP): 67.29 ± 9.12 Ferritina inicial, ng/mL (média ± DP): 10.93 ± 4.14	• Hb (g/L): Ferripolimaltose: 2.72 ± 0.55 (0.01–5.42) vs. FeSO₄: 2.9 ± 0.46 (0.0–5.8), p=0.07 • Ferro sérico (mcg/dL): Ferripolimaltose: 38.32±13.21 (0.01–76.63) vs. FeSO₄: 43.13±38.32 (0.13–86.13), p=0.21 • Ferritina sérica (ng/mL): Ferripolimaltose: 22.59±6.8 (0.01–45.17) vs. FeSO₄: 16.84±7.9 (0.02–33.66), p<0.001 <i>O aumento na [Hb] em 4, 6 e 8 semanas de tratamento foi estatisticamente significativo quando comparado com o valor basal em ambos os grupos</i> Eventos adversos: • Gerais: Ferripolimaltose: 15/48 (31%) vs. FeSO₄: 41/52 (78%); p <0,001 • Constipação: Ferripolimaltose: 7 (14.5%) vs. FeSO₄: 25 (48%); p< 0.001 • Intolerância GI: FeSO₄: 34 (65.4%) vs. ferripolimaltose: 13 (27%); p< 0.001 • Gosto metálico: FeSO₄: 8 (15.3%) vs. ferripolimaltose: 1 (2%); p= 0.03 • Diarreia FeSO₄: 2 (3.8%) vs. ferripolimaltose: 0; p<0.05 • Rash: FeSO₄: 1 (1.9%) vs. ferripolimaltose: 0; p<0.05 <i>Os efeitos adversos experimentados foram intolerância GI (acidez, gastrite e azia), constipação, gosto metálico, diarreia e erupção cutânea.</i> Taxa de adesão: Ferripolimaltose (91%) vs. FeSO₄: (87%), p <0,05
Ortiz et al, 2011 ECR aberto, multicêntrico	Grávidas entre 18 e 26 semanas de gestação, com ADF e idade ≥ 16 anos N=80	Ferripolimaltose (100 mg Fe 2x/dia) N=41 FeSO₄ (100 mg Fe 2x/dia) N=39	90 dias	<u>FeSO₄</u> Idade (anos), média (DP): 27,2 (5,8) Peso corporal (Kg), média (DP): 60,1 (9,0) Idade gestacional média (DP) no <i>baseline</i>: 19,6 (2,3) Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.79 (0.64) Hematócrito (%), média (DP): 29.26 (2.29) Ferritina inicial (ng/mL), média (DP): 11.2 (2.9) Saturação de transferrina inicial (%), média (DP): 15.6 (5.1) Ferro sérico inicial (µmol/L), média (DP): 5.7 (2.0)	Algumas preocupações Mudança desde a linha de base, média (DP): • Hb (g/dL): Ferripolimaltose: 2.16 (0.67) vs. FeSO₄: 1.93 (0.97), p= 0.25 • Hematócrito (%): Ferripolimaltose: 6.62 (2.04) vs. FeSO₄: 5.81 (2.4), p= 0.07 • Ferritina sérica (ng/mL): Ferripolimaltose: 6.4 (4.0) vs. FeSO₄: 4.1 (2.8), p= 0.004 • Saturação de transferrina (%): Ferripolimaltose: 6.1 (5.5) vs. FeSO₄: 3.9 (6.8), p= 0.21 • Ferro sérico (µmol/L): Ferripolimaltose: 5.6 (3.9) vs. FeSO₄: 4.3 (2.3), p= 0.10 Reações adversas: • Gerais: Ferripolimaltose: 12/41 (29,3%) vs. FeSO₄: 22/39 (56,4%); p= 0.015 • Náusea: Ferripolimaltose: (17.1%) vs. FeSO₄: (46.2%); p= 0.010 • Vômito: Ferripolimaltose: (4.9%) vs. FeSO₄: (28.2%); p =0.004 • Constipação: Ferripolimaltose: (2.4%) vs. FeSO₄: (23.1%); p= 0.014 • Cefaleia: Ferripolimaltose: (9.7%) vs. FeSO₄: (5.2%)

				<u>Ferripolimaltose</u> Idade (anos), média (DP): 26,8 (6,2) Peso corporal (Kg), média (DP): 60,4 (8,8) Idade gestacional média (DP) no <i>baseline</i> : 20,1 (2,7) Hb inicial (g/dL), média (DP): 9.64 (0.89) Hematócrito (%), média (DP): 29.08 (2.36) Ferritina inicial (ng/mL), média (DP): 11.3 (2.6) Saturação de transferrina inicial (%), média (DP): 15.4 (4.7) Ferro sérico inicial (μmol/L), média (DP): 5.8 (1.3)		• Diarreia Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO₄: (5.2%) • Epigastria: Ferripolimaltose: (2.4%) vs. FeSO₄: (0%) • Dor abdominal: Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO₄: (2.6%) • Dor lombar: Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO₄: (2.6%) • Broncoespasmo: Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO₄: (2.6%) • Prurido: Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO₄: (2.6%)
POPULAÇÃO COM COMORBIDADE						
Erichsen et al, 2005 ECR aberto	Pacientes com doença inflamatória intestinal, seja colite ulcerosa (UC) ou doença de Crohn (CD), em estágio ativo ou quiescente e deficiência de ferro N=41	Ferripolimaltose (200 mg Fe 1x/dia) N=20 FeSO ₄ (100 mg Fe 2x/dia) N=21	14 dias	<u>FeSO₄</u> Idade (anos), mediana (variação): 41 (17–69) Sexo (F/M): 13/8 CD/UC: 13/8 Hb inicial (g/dL) média (EP): 13.1 (0.4) Hematócrito inicial (%), média (EP): 41 (1) Ferritina inicial (μg/L), média (EP): 13 (2) Ferro sérico inicial (μmol/L), média (EP): 11.1 (2.0) <u>Ferripolimaltose</u> Idade (anos), mediana (variação): 31.5 (16–68) Sexo (M/F): 12/8 CD/UC: 11/9	Alto risco de viés	Parâmetros hematológicos, medida final: • Hb (g/dL) média (EP): FeSO₄: 13.3 (0.3) vs ferripolimaltose: 12.5 (0.3) • Hematócrito (%), média (EP): FeSO₄: 42 (1) vs ferripolimaltose: 40 (1) • Ferritina (μg/L), média (EP): FeSO₄: 25 (3) vs. ferripolimaltose: 13 (2); p < 0.05 • Ferro sérico (μmol/L), média (EP): FeSO₄: 14.2 (2.2) vs. ferripolimaltose: 8.9 (1.5) Adesão terapêutica : FeSO ₄ : 100% (82–100) vs. ferripolimaltose: 100% (86–100); p=0.88 Atividade clínica da doença: • Mudança desde a linha de base: FeSO₄: p = 0,45 vs. ferripolimaltose: p = 0,80 <i>As alterações (antes e depois do tratamento) não diferiram entre os tratamentos p = 0,81</i> • Aumento de náusea: FeSO₄: 9/21 vs. ferripolimaltose: 7/20; p = 0,75 • Alteração no número total de fezes por semana: FeSO₄: Inicial: 19 (7–106) vs. Final: 24 (7–55); p = 0,009 Ferripolimaltose: Inicial: 17 (7–46) vs. Final: 17 (6–66); p = 0.25

				Hb inicial (g/dL) média (EP): 12.5 (0.3) Hematócrito inicial (%), média (EP): 39 (1) Ferritina inicial (µg/L), média (EP): 13 (2) Ferro sérico inicial (µmol/L), média (EP): 8.8 (0.8)	<i>Comparando os dois tratamentos, as alterações na frequência de fezes não diferiram ($p = 0,40$)</i> Descontinuação terapêutica por EA (aumento intolerável na frequência das fezes, dor abdominal e náuseas): FeSO₄: 3/21 vs. ferropolimaltose: 1/20; RR: 2.86 [IC95%: 0.32, 25.24]
--	--	--	--	---	---

Legenda: ADF: anemia por deficiência de ferro; CD: Doença de Crohn; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; EP: erro padrão; F: feminino; FeSO₄: sulfato ferroso; GlyP: glicerofosfato; Hb: hemoglobina; ITT: intenção de tratar; M: masculino; seg: segurança; PP: por protocolo; TGI: trato gastrointestinal; UC: Colite Ulcerativa; ≈: aproximadamente

Versão preliminar

7.2 Estudos em crianças e adolescentes

7.2.1 Ferripolimaltose

Aydin e colaboradores (2017)¹¹ conduziram um estudo aberto com 150 bebês a termo saudáveis, com peso ao nascer >2.500 g. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia das preparações de ferro bivalente e trivalente na profilaxia da ADF. A amostra foi dividida aleatoriamente em dois grupos por meio de uma randomização simples. O grupo 1 recebeu sulfato ferroso como profilaxia e o grupo 2 recebeu ferripolimaltose, ambos na dose de 2 mg/kg/dia por 5 meses. Os bebês foram alimentados exclusivamente com leite materno até os 4 meses de idade, quando foram divididos nos dois grupos. Foram mensurados eventos adversos e parâmetros hematológicos, a saber: Hb, hematócrito, volume corpuscular médio, Hb corpuscular média níveis séricos de ferro e saturação de transferrina (TS) - que foi calculada como Fe/capacidade total de ligação de Fe. Ao final dos nove meses, os bebês foram diagnosticados como tendo DF se a Hb fosse ≥ 11 g/dL e a TS < 16% ou como ADF se a Hb fosse <11 g/dL e a TS < 16%.

Aycicek e colaboradores (2014)¹² conduziram um estudo aberto, cujo objetivo foi comparar o efeito oxidante e antioxidante total de diferentes preparações orais de ferro em crianças com ADF, que foi definida como Hb abaixo de 10,6 g/dL para crianças com idade igual ou inferior a 2 anos e abaixo de 11 g/dL para crianças maiores de 2 anos e com um valor de ferritina sérica abaixo de 12 ng/mL. Sessenta e cinco crianças entre 1 e 16 anos de idade foram randomizadas para receber 5 mg Fe/kg/dia de sulfato de ferro II (grupo Fe²⁺, n = 33) ou ferripolimaltose (grupo Fe³⁺, n = 32) por um mês. Vinte e oito controles saudáveis, pareados por idade e sexo, também foram incluídos no estudo. Foram avaliados parâmetros oxidantes, antioxidantes e hematológicos (níveis de reticulócitos, Hb, ferritina, ferro e capacidade total de ligação de ferro). Não houve avaliação de parâmetros de segurança.

Bopche e colaboradores (2009)¹³ conduziram um ECR por um ano (outubro de 2004 - setembro de 2005) que visou determinar a eficácia e a segurança de duas preparações orais diferentes de ferro: ferripolimaltose e sulfato ferroso no tratamento da ADF. O estudo foi conduzido com 118 crianças com idade variando de 1 a 6 anos e ADF randomizadas para receber terapia com ferripolimaltose (Grupo A, n = 59) ou sulfato ferroso (Grupo B, n = 59). Todas receberam ferro elementar em três doses divididas de 6 mg/kg/dia, 30 minutos antes das refeições. Foram avaliados concentração de Hb, efeitos adversos e adesão terapêutica no acompanhamento por um mês.

Kavakli e colaboradores (2004)¹⁴ conduziram um estudo que teve por objetivo investigar os efeitos oxidantes da suplementação oral de ferro, o status antioxidante e as toxicidades relacionadas a duas preparações orais de ferro diferentes (férico vs. ferroso) em crianças com ADF. Para tanto, 72 crianças, com idade entre 6 meses e 15 anos, com ADF foram incluídas aleatoriamente no grupo Fe²⁺ (n = 39) ou no grupo Fe³⁺ (n = 33). A duração do tratamento foi de 6 meses. Nos primeiros 3 meses, foi administrado um tratamento de carga com uma dose de 6 mg/kg/dia, seguido por um tratamento de manutenção com uma dose de 2 mg/kg/dia, nos três meses seguintes. Foram avaliados no início e no 1º, 3º e 6º meses de terapia alguns substratos oxidáveis; sinais de toxicidade clínica, como diarreia, vômitos, constipação,

dor de estômago e descoloração dos dentes; atividades do sistema antioxidante e concentração de Hb e ferritina, pelo hemograma.

ADF foi definida como Hb < 10 g/dL para crianças ≤ 12 meses de idade e < 11 g/dL para crianças > 12 meses, hematócrito < 35%, saturação de transferrina < 16% e um valor de ferritina sérica < 20 ng/mL.

Sözmen e colaboradores (2004)¹⁵ conduziram um estudo cujo objetivo foi investigar os efeitos da suplementação de ferro ferroso e férrico sobre o estado de oligoelementos em crianças com ADF (Hb <11,5 g/dL, Htc <35%, volume corpuscular médio <75, ferritina <20 mg / dL). Trinta e sete crianças (com idades entre 8-168 meses, 22 meninos e 15 meninas) com ADF foram incluídas no estudo. Dezesete delas, escolhidas aleatoriamente, foram tratadas com ferripolimaltose (6 mg/kg/dia nos primeiros três meses – como terapia inicial e, em seguida, 3 mg/kg por três meses – como manutenção); as demais (n = 20) foram tratadas com sulfato ferroso (6 mg/kg/dia nos primeiros três meses e 3 mg/kg pelos meses restantes). A concentração plasmática de cobre, zinco e ceruloplasmina, bem como os parâmetros hematológicos (hematócrito, concentração de Hb, ferro sérico, capacidade de ligação do ferro), foram determinados no início do estudo e no primeiro, terceiro e sexto meses do período de tratamento.

Yasa e colaboradores (2011)¹⁶ conduziram um ECR, aberto, com 103 crianças com ADF, > 6 meses de idade e sem doença crônica subjacente conhecida. Estas foram randomizadas para receber ferripolimaltose 1x/dia ou sulfato ferroso 2x/dia (ambos em uma dose total de 5mg de ferro/kg/dia) por um período de quatro meses de tratamento. O estudo avaliou a eficácia, a tolerabilidade e aceitabilidade dos fármacos nos pacientes pediátricos. Eventos adversos gastrointestinais possivelmente relacionados ao tratamento (como: náusea, dor abdominal, diarreia e constipação), aceitabilidade (por meio da escala de Wong-Baker, que pontua, em uma escala de 0 a 5, as expressões faciais que refletem as dificuldades durante a administração do tratamento – em que 0 significa nenhuma dificuldade e 5 indica que a criança recusou ou foi obrigada a tomar o remédio) e parâmetros hematológicos relacionados aos eritrócitos e ao ferro, como concentração de Hb, foram mensurados.

Quadro 6. Caracterização dos estudos selecionados em população pediátrica tratada com ferripolimaltose.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Características	Avaliação RoB 2.0	Principais resultados
Aydin et al, 2017 ECR aberto	Bebês a termo com peso ao nascer > 2500 g, alimentados exclusivamente com leite materno (até os 4 meses) N=150	FeSO₄ (divalente) N= 56 Ferripolimaltose (trivalente) N= 56 Dose: 2 mg/kg/d por 5 meses	5 meses	<u>FeSO₄</u> Sexo: F (%) 30 (54) vs. M (%) 26 (46) Peso aos 4 meses (kg): 6.3±1.4 Tamanho aos 4 meses (cm): 67.3±3.4 Circunferência de cabeça aos 4 meses (cm): 43.2±2.1 <u>Ferripolimaltose</u> Sexo: F (%) 27 (48) vs. M (%) 29 (52) Peso aos 4 meses (kg): 6.1±1.1 Tamanho aos 4 meses (cm): 66±3.2 Circunferência de cabeça aos 4 meses (cm): 42.9±1.9	Alto risco de viés	Parâmetros ao final do tratamento: • Hb (g/dL): FeSO₄: 11.7±0.6 vs. ferripolimaltose: 11.3±0.5; p= 0.001 • Hct (%): FeSO₄: 34.6±1.7 vs. ferripolimaltose: 33.5±1.5; p= 0.001 • Fe sérico (mcg): FeSO₄: 55.5±1.8 vs. ferripolimaltose: 42.5±1.8; p= 0.006 • TIBC (mcg/dL): FeSO₄: 289.9±67.5 vs. ferripolimaltose: 304.1±58.0; p= 0.23 • Saturação de transferrina (g/L): FeSO₄: 20.8±3.9 vs. ferripolimaltose: 14.1±7.5; p= 0.002 • Ferritina (ng/mL): FeSO₄: 54.8±34.6 vs. ferripolimaltose: 60.9±45.9; p= 0.43 Desenvolvimento ao final do tratamento: • DF (Hb≥11 g/dL, Saturação de transferrina <16): FeSO₄: 17 (30,3%) vs. ferripolimaltose: 23 (41%); total: 40 (35.7); p=0.23 • ADF (Hb<11 g/dL, Saturação de transferrina <16): FeSO₄: 5 (8,9%) vs. ferripolimaltose: 12 (12%); total: 17 (15.1); p= 0.65 Reações adversas: • Diarreia: FeSO₄: 6 vs. ferripolimaltose: 4; p=0.7 • Constipação: FeSO₄: 2 vs. ferripolimaltose: 2; p=1 • Náusea/Vômito: FeSO₄: 3 vs. ferripolimaltose: 2; p=0.6 • Infecção: FeSO₄: 6 vs. ferripolimaltose: 4; p=0.7 • Coloração de dente: FeSO₄: 2 vs. ferripolimaltose: 2; p=1
Aycicek et al, 2014 ECR aberto	Crianças de 1 a 16 anos com ADF N=55	FeSO₄ N=33 Ferripolimaltose N=32 Dose diária Fe elementar: 5mg/kg/d	1 mês	<u>FeSO₄</u> Idade (anos), média (DP): 7.7±5.2 Altura (cm), média (DP): 112±34 Peso corporal (Kg), média (DP): 23.7±17 Sexo (M/F): 15/18 Hb inicial (g/dL) média (DP): 8±1.5 Ferritina inicial (ng/mL), média (DP): 7.8±6.9 Ferro sérico inicial (µg/dL), média (DP): 18.5±7.3	Alto risco de viés	Medida final, média (DP) • Hb inicial (g/dL): FeSO₄: 11.4±1.4 vs. ferripolimaltose: 9.6±1.8; p<0.001 • Ferritina (ng/mL): FeSO₄: 29.4±22.4 vs. ferripolimaltose: 18.7±20.1; p= 0.047 • Ferro sérico inicial (µg/dL): FeSO₄: 45.9±22.4 vs. ferripolimaltose: 28.4±14.8; p= 0.001 • TIBC (µg/dL): FeSO₄: 326±49 vs. ferripolimaltose: 395±63; p<0.001

		*Adicionalmente: Controles saudáveis (n = 28)		TIBC (µg/dL), média (DP): 443±78 <u>Ferripolimaltose</u> Idade (anos), média (DP): 7.9±5.6 Altura (cm), média (DP): 117±36 Peso corporal (Kg), média (DP): 23.2±14 Sexo (M/F): 15/17 Hb inicial (g/dL) média (DP): 8.1±1.8 Ferritina inicial (ng/mL), média (DP): 7.5±10.2 Ferro sérico inicial (µg/dL), média (DP): 17.4±6.5 TIBC (µg/dL), média (DP): 449±58		
Bopche et al, 2009 ECR	Crianças de 1 a 6 anos com ADF N= 106	FeSO₄ N=53 Ferripolimaltose N=53 Dose de Fe elementar: 6 mg/kg/d	1 mês	<u>FeSO₄</u> Hb inicial (g/dL) média (DP): 8.46+0.73 <u>Ferripolimaltose</u> Hb inicial (g/dL) média (DP): 8.53+0.84	Alto risco de viés	Medida final, média (DP): • Hb (g/dL): Ferripolimaltose: 8.67+0.73 vs. FeSO₄: 9.44+0.67 • Queixas residuais, n (%): Ferripolimaltose: 16 (30,8%) vs. FeSO₄: 2 (3,8%) • Reações adversas, n (%): Ferripolimaltose: 4 (7,6%) vs. FeSO₄: 9 (17,0%) • Aumento em Hb, n (%): Ferripolimaltose: 38 (71,7%) vs. FeSO₄: 52 (98,1%) • Redução em Hb: n (%): Ferripolimaltose: 11 (20,75%) vs. FeSO₄: 0 Reações adversas GI: OR = 0,4 (IC 95%: 0,35-0,45). <i>Foram 2,5x mais comum no grupo FeSO₄ em comparação ao grupo ferripolimaltose.</i> Queixas residuais: OR = 11,1 (IC 95% 11,04-11,15). <i>Foram mais comuns no grupo ferripolimaltose em comparação ao grupo FeSO₄ no acompanhamento de um mês.</i>
Kavakli et al, 2004 ECR	Crianças de 6 meses a 15 anos com ADF N=39	FeSO₄ N=39 Ferripolimaltose N=33 Dose de Fe elementar: 6	6 meses	<u>FeSO₄</u> Idade (meses), média (variação): 47 (7–176) Sexo (M/F): 23/16 Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.7 ± 1.4 <u>Ferripolimaltose</u>	Alto risco de viés	Medida final, média (DP): • Hb (g/dL): FeSO₄: 12.5 ± 1.2 vs. ferripolimaltose: 11.4 ± 1.2; p < 0.01 <i>Ao final do estudo, todos os pacientes de ambos os grupos apresentavam concentração de Hb superior a 11 g/dL e de ferritina superior a 20 ng/mL.</i> Reações adversas específicas • Descoloração dos dentes (n): FeSO₄: 1 vs. ferripolimaltose: 0, p= ns • Dor de estômago (n): FeSO₄: 1 vs. ferripolimaltose: 2, p= ns

		mg/kg/d nos primeiros 3 meses, seguidos de 2 mg/kg/d por 3 meses		Idade (meses), média (variação): 44 (6–154) Sexo (M/F): 26/7 Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.7 ± 1.0		• Constipação (n): FeSO₄: 1 vs. ferripolimaltose: 2, p= ns • Diarreia (n): FeSO₄: 1 vs. ferripolimaltose: 2, p= ns • Náusea (n): FeSO₄: 2 vs. ferripolimaltose: 2, p= ns Interrupção do tratamento devido a EA (n): FeSO₄: 0 vs. ferripolimaltose: 0, p= ns
Sözmen et al, 2004 ECR	Crianças de 8 meses a 14 anos com ADF (15 meninas e 22 meninos) N=25	FeSO ₄ N=20 Ferripolimaltose N=17 Dose de Fe elementar: 6 mg/d nos primeiros 3 meses, seguidos de 3 mg/kg por 3 meses	6 meses	<u>FeSO₄</u> Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.6±1.7 Ferritina inicial (mg/dL), média (DP): 20.2±28.2 Ferro sérico inicial, média (DP): 19.1±21.2 <u>Ferripolimaltose</u> Hb inicial (g/dL) média (DP): 10.0±0.6 Ferritina inicial (mg/dL), média (DP): 22.6±24.3 Ferro sérico inicial, média (DP): 23.4±25.9	Alto risco de viés	Medida final, média (DP): • Hb (g/dL): FeSO₄: 12.5 ± 1.2 vs. ferripolimaltose: 11.6 ± 0.7 • Ferro sérico: FeSO₄: 103.1 ± 86.3 vs. ferripolimaltose: 48.9 ± 39.8 • Ferritina (mg/dL) FeSO₄: 56.6 ± 43.1 vs. ferripolimaltose: 11.8 ± 7.8 Segurança: Não foram avaliados EAs
Yasa et al, 2011 ECR aberto	Crianças de 7 meses a 17 anos com ADF (42 meninas, 61 meninos) Idade (anos), média ± DP: 6,4 ± 5,1 N=103	FeSO ₄ N=51 Ferripolimaltose N=52 Dose de Fe elementar: 5 mg/kg/d	4 meses	<u>FeSO₄</u> Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.4 ± 1.6 Hematócrito (%): 29.5 ± 4.2 Ferritina inicial (mg/dL), média (DP): 7.8 ± 7.6* Ferro sérico inicial, média (DP): 23.2 ± 13.9 <u>Ferripolimaltose</u> Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.5 ± 1.10 Hematócrito (%): 29.4 ± 2.7 Ferritina inicial (µg/L), média (DP): 10.7 ± 8.5* Ferro sérico inicial, média (DP): 22.2 ± 13.4	Alto risco de viés	Mudança em relação a linha de base, média (DP): • Hb (g/dL): Ferripolimaltose vs. FeSO₄: 0.349; p=0.001 Ferripolimaltose: 2.3 ± 1.3; p= 0.001 FeSO₄: 3.0 ± 2.3; p=0.001; • Hematócrito (%): Ferripolimaltose vs. FeSO₄: 0.311; p= 0.001 Ferripolimaltose: 6.0 ± 3.3; p= 0.001 FeSO₄: 8.0 ± 6.1; p=0.001; • Ferritina (mg/dL): Ferripolimaltose vs. FeSO₄: 0.001; p= 0.006 Ferripolimaltose: 22.7 ± 26.1; p= 0.001 FeSO₄: 42.5 ± 62.0; p= 0.001 • Ferro sérico: Ferripolimaltose vs. FeSO₄: 0.432; p=0.210 Ferripolimaltose: 54.2 ± 58.2; p= 0.001 FeSO₄: 52.5 ± 37.7; p= 0.001 Reações adversas, n (%): • Total: FeSO₄: 26 (50.9) vs. ferripolimaltose: 14 (26.9); p= 0.012 • Constipação: FeSO₄: 4 (7.8) vs. ferripolimaltose: 4 (7.6)

				*p= 0.007 A concentração de ferritina sérica foi significativamente maior nos pacientes que receberam ferripolimaltose em comparação aos que receberam sulfato ferroso.	• Náusea/Dor abdominal: FeSO₄: 9 (17.6) vs. ferripolimaltose: 9 (17.3) • Náusea/Dor abdominal + Constipação: FeSO₄: 13 (25.4) vs. ferripolimaltose: 1 (1.9)
--	--	--	--	---	--

Legenda: DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; HB: hemoglobina, Hct: hematócrito, Fe: ferro; TIBC, capacidade total de ligação de ferro; ITT: intenção de tratar; OR: *Odds ratio*; ns: não significativo

7.2.2 Glicinato férrico

O estudo de **Pineda *et al*, 2001**¹⁷ avaliou a eficácia do sulfato ferroso e do ferro bis-glicinato no tratamento da ADF em crianças. Foi um ECR, duplo-cego, que incluiu 40 crianças (20 em cada grupo) com idade entre 6 e 36 meses admitidos na unidade de pediatria de um hospital na Guatemala. Para inclusão no estudo, a concentração de Hb de cada lactente deveria estar abaixo de 11 g/dL. A dose de ferro foi de 5 mg de Fe/Kg em forma de xarope na concentração de 30 mg Fe/mL nas apresentações de sulfato ferroso ou ferro-bis-glicinato. Associado a 250 µg/d de ácido fólico. Esses tratamentos foram administrados a cada criança como uma dose única da quantidade necessária de ferro com base no peso corporal mais ácido fólico. Os desfechos avaliados foram concentração de Hb e de ferritina após 28 dias de tratamento.

Versão preliminar

Quadro 7. Caracterização dos estudos selecionados de em população pediátrica tratada com bisglicinato férrico

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Características	Avaliação RoB 2.0	Principais resultados
Pineda, et al., 2001 ECR, duplo-cego	Crianças anêmicas de 6 a 36 meses de idade. N=40	Xarope de sulfato ferroso (30 mg Fe/mL) n= 20	28 dias	<u>Sulfato ferroso</u> Idade (meses): 19.5 ± 7.43 Sexo (M/F): 1:1 Peso corporal (Kg): 7.96 ± 2.18 Hb inicial (g/dL): 8.72 ± 1.638 Ferritina inicial (µg/dL): 43.9 ± 23.2 Peso/altura: 69.6 ± 5.27	Algumas Preocupações	Mudança desde a linha de base, média (DP) [Hb] em g/dL: Sulfato ferroso: 1.8 ± 1.59; p < 0.001 Bis-glicinato de ferro quelato: 2.5 ± 1.31; p < 0.001 <i>A diferença entre os dois tratamentos não foi significativa após 28 d.</i> [Ferritina] em µg/dL: Sulfato ferroso: 26.5 ± 53.98. p=ns Bis-glicinato de ferro quelato: 74.6 ± 75.90; p < 0.005 <i>Houve diferença significativa (p < 0,05) entre os grupos após 28 d. Houve um efeito de tratamento significativo para quelato de bis-glicinato de ferro (P, 0,005), mas não para sulfato ferroso.</i>
	Todos os lactentes apresentavam desnutrição protéico-energética, com ou sem edema. Cada criança tinha um índice peso/altura não superior a 75% do normal.	Xarope de bis-glicinato de ferro quelato (30 mg Fe/mL) n= 20 Ambos administrados em dose diária de ferro de 5 mg/Kg de peso corporal		<u>Bis-glicinato de ferro quelato</u> Idade (meses): 20.15 ± 8.24 Sexo (M/F): 1.5:1 Peso corporal (Kg): 6.16 ± 1.56 Hb inicial (g/dL): 8.04 ± 1.493 Ferritina inicial (µg/dL): 53.6 ± 36.18 Peso/altura: 67.05 ± 12.6		Segurança: <i>Não foram avaliados EA</i>

Legenda: ECR: Ensaio clínico randomizado; n: número total de participantes; ns: não significativo; EA: Eventos adversos.

8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

8.1 Estudos em população adulta

8.1.1 Ferripolimaltose

Os estudos apresentaram moderado a alto risco de viés, segundo a ferramenta “RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials”^{5,18}. O domínio avaliado como baixo risco na totalidade foi o domínio quatro (risco de viés na mensuração dos desfechos). E o domínio cinco (risco de viés na seleção do resultado relatado) recebeu avaliação segundo algumas preocupações na totalidade (estudos não apresentaram um protocolo publicado *a priori* da análise dos dados). No terceiro domínio (viés por dados perdidos), a maioria dos estudos foi associada a baixo risco de viés. Na maioria dos estudos realizou-se análise por intenção de tratar (ITT). Apenas em Jacobs e colaboradores (2000) os dados de eficácia foram avaliados por protocolo. No estudo de Ortiz e colaboradores (2011) utilizou-se o método da última observação realizada (LOCF) para imputar valores ausentes.

No primeiro domínio, a maioria dos estudos recebeu avaliação segundo algumas preocupações devido à falta de clareza quanto ao sigilo da alocação. No estudo de Jacobs e colaboradores (2000), ademais, não se menciona como a randomização foi conduzida e as características basais sugerem heterogeneidade na população (não foi apresentada estatística entre os grupos que exclua a possibilidade).

Mais detalhes sobre o risco de viés de cada estudo podem ser observados na **Figura 2** abaixo.

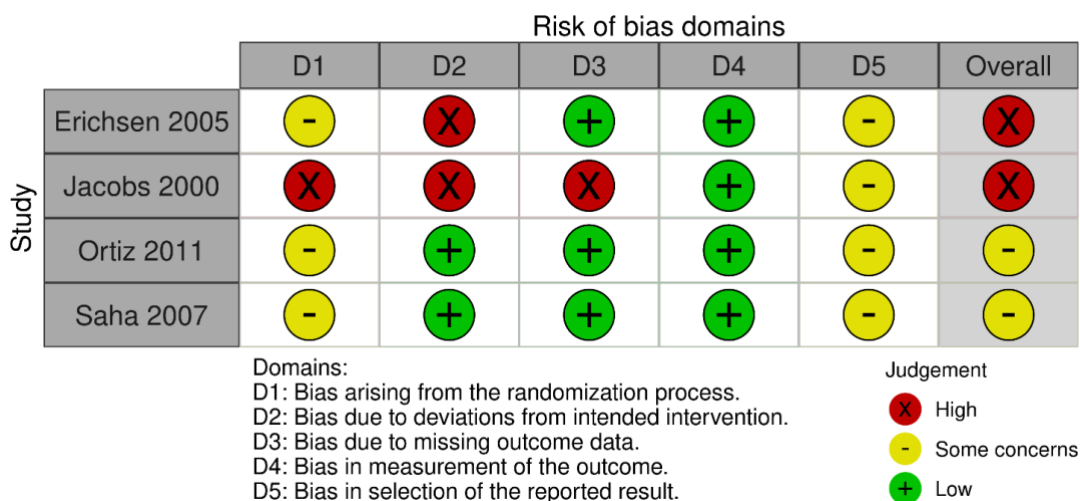


Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para adultos em uso de ferripolimaltose.

8.1.2 Glicinato férrico

Não foi avaliado porque não foram selecionados estudos com a tecnologia para a população.

8.2 Estudos em população pediátrica

8.2.1 Ferripolimaltose

De acordo com a ferramenta RoB 2^{5,18}, os estudos sobre ferripolimaltose em população infanto-juvenil foram associados a alto risco de viés. Em nenhum dos estudos menciona-se um plano de análise pré-especificado (protocolo de avaliação), por isso identificaram-se algumas preocupações no quinto domínio. Em contrapartida, todos os estudos foram associados a baixo risco de viés no quarto domínio.

No primeiro domínio, em nenhum dos outros estudos, além do publicado pelo grupo de Bopche *et al.*, 2003, houve cegamento dos participantes. No estudo de Yasa e colaboradores (2011) identificaram-se problemas na randomização, com a alocação dos pacientes alternada semanalmente, denotada pelas características basais não comparáveis entre os dois grupos (concentração de ferritina sérica diferente). O estudo de Bopche e colaboradores (2003) foi o único em que se mencionou sigilo da alocação, feita pela técnica de envelope lacrado. Neste estudo não se evidenciaram problemas na randomização a partir das características basais entre os grupos.

Em três estudos, as análises estatísticas foram feitas por protocolo (Bopche *et al.*, 2003; Kavakli *et al.*, 2004; Aycicek *et al.*, 2014). Em um estudo (Sozmen *et al.*, 2003) não se reportaram informações sobre perda de seguimento tampouco como as análises foram feitas, se por protocolo ou por ITT. Resultados que se refletiram no segundo e no terceiro domínio.

Detalhes sobre o risco de viés de cada estudo podem ser observados na **Figura 3** abaixo.

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Aydin et al, 2017	✗	+	+	+	-	✗
Aycicek et al, 2014	✗	✗	+	+	-	✗
Bopche et al, 2009	+	-	✗	+	-	✗
Kavakli et al, 2004	✗	✗	✗	+	-	✗
Sozmen et al, 2003	✗	✗	✗	+	-	✗
Yasa et al, 2011	✗	+	+	+	-	✗

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

✗ High

- Some concerns

+ Low

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados em crianças e adolescentes em uso de ferripolimaltose.

8.2.2 Glicinato férrico

De acordo com a ferramenta *RoB 2*, o estudo com glicinato férrico em crianças foi classificado segundo algumas preocupações identificadas quanto ao risco de viés, refletindo o julgamento do quinto domínio. O estudo de Pineda e colaboradores (2001) foi duplo-cego, os tratamentos foram identificados apenas após a análise estatística dos dados ter sido concluída. Os tratamentos tinham aparência idêntica, identificados como A e B e quantidades iguais de ferro por mililitro (30 mg Fe/mL). Considerou-se na randomização as faixas basais de Hb, desnutrição e idade (65 meses), de modo que os grupos fossem equiparados. Todos os pacientes alocados foram avaliados ao final do seguimento (**Figura 4**).

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Pineda et al, 2001						
		Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.					Judgement  Some concerns  Low

Figura 4. Avaliação do risco de viés do estudo individual selecionados em crianças e adolescentes em uso de glicinato férrico.

9. SÍNTESE DOS RESULTADOS

9.1 Estudos em população adulta

Foram incluídos quatro ECR⁷⁻¹⁰, dos quais dois com gestantes com ADF e dois com população de ambos os sexos com DF. Em um deles incluíram-se pacientes com comorbidade inflamatória intestinal, por relacionar-se à DF. Em todos, a comparação investigada foi ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso.

Com o objetivo de obter uma medida de eficácia relativa sumária dos tratamentos mencionados em adultos, realizou-se meta-análise dos estudos para os desfechos: concentrações séricas de Hb e ferritina (n=3 estudos cada) e para os desfechos de segurança: eventos adversos gerais (n=3 estudos), incidência de náusea (n=4 estudos) e descontinuação terapêutica devido a eventos adversos (n=2 estudos).

Ressalta-se que os desfechos foram definidos *a priori* em reunião de escopo, no processo de atualização do PCDT de ADF.

9.1.1 Resultados de Eficácia

Os resultados foram reportados de acordo com os desfechos avaliados, a saber: concentração sérica de Hb e de ferritina ao final do estudo.

9.1.1.1 Hb final (mensurada por unidades de medidas diferentes)

Para este desfecho, foram incluídos três estudos⁷⁻⁹, totalizando 224 pacientes (44 eram doadores de sangue com DF e 180 gestantes com ADF). Em dois estudos, os desfechos foram mensurados após três meses de tratamento e em outro (com 100 gestantes com ADF) após dois meses de tratamento. Como resultado da meta-análise não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para o desfecho [Hb] final, com diferença de médias padronizadas, DMP = 0,04 (IC 95%: -0,22 a 0,30). Não foi identificada heterogeneidade estatística nas análises ($I^2=0$) (Figura 5).

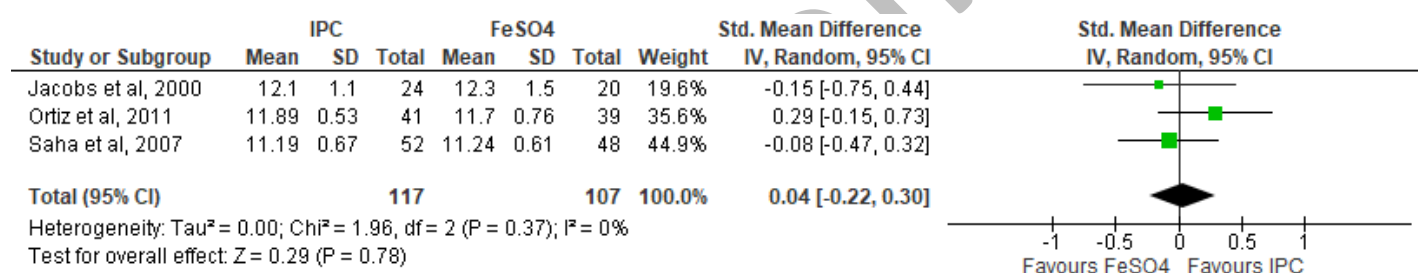


Figura 5. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [Hb] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

9.1.1.2 Ferritina final (mensurada pela mesma unidade de medida)

Para este desfecho, também foram incluídos inicialmente três estudos⁷⁻⁹, totalizando 224 pacientes. Pela meta-análise (Figura 6) não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para o desfecho [ferritina] final, com diferença de médias padronizadas, DMP = 0,14 (IC 95%: -0,59 a 0,88). Dado a heterogeneidade observada ($I^2=86\%$), foi feita análise de sensibilidade, em que se retirou o estudo com doadores de sangue com DF (Jacobs *et al.*, 2000). Na nova análise (Figura 7), apenas a população gestante com ADF foi mantida. Essa nova análise apontou diferença a favor da ferripolimaltose, com diferença de médias padronizadas, DMP = 0,54 (IC 95%: 0,24 a 0,84). Não foi identificada heterogeneidade estatística na nova análise. ($I^2=0$).

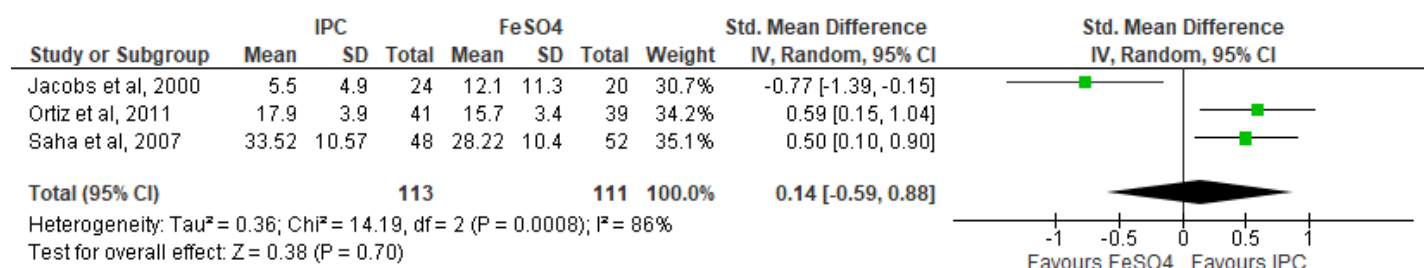


Figura 6. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [Ferritina] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

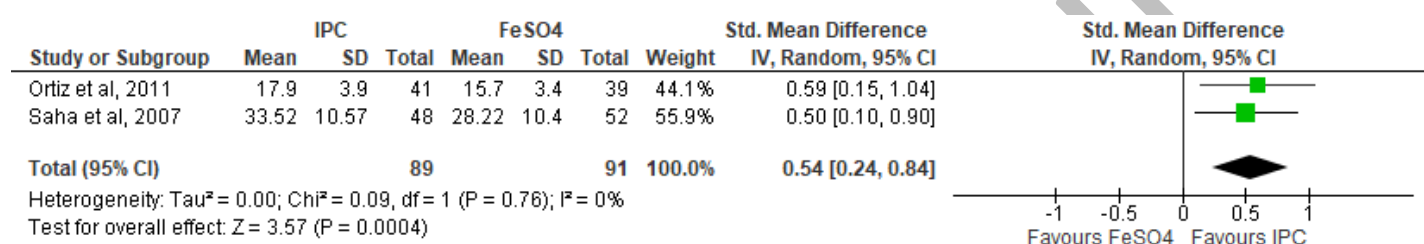


Figura 7. Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [Ferritina] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

9.1.2 Resultados de segurança

Os resultados foram reportados de acordo com os desfechos avaliados, a saber: incidência de EA gerais, incidência de náusea e descontinuação terapêutica devido a EA.

9.1.2.1 Incidência de eventos adversos gerais

Para este desfecho, também foram incluídos os mesmos 3 estudos⁷⁻⁹ citados acima. Como no estudo com população com comorbidade não foi mensurada a taxa de EA gerais, este estudo não foi incluído na análise. Aqui, diferentemente dos desfechos de eficácia, o resultado foi favorável à intervenção (ferripolimaltose), com risco relativo menor ($RR=0,34$ (IC 95%: 0,20 a 0,59)). A meta-análise para os estudos está ilustrada na **Figura 8**. Dada a alta heterogeneidade da medida sumária ($I^2=73\%$), foi feita análise de sensibilidade excluindo o estudo de Jacobs e colaboradores (2000) por ser o único em que se incluiu população com DF e não ADF. A nova análise se manteve favorável

à intervenção, com $RR=0,44$ (IC 95%: 0,31 a 0,62) e não houve heterogeneidade estatística ($I^2=0$). O gráfico de floresta encontra-se na **Figura 9**.

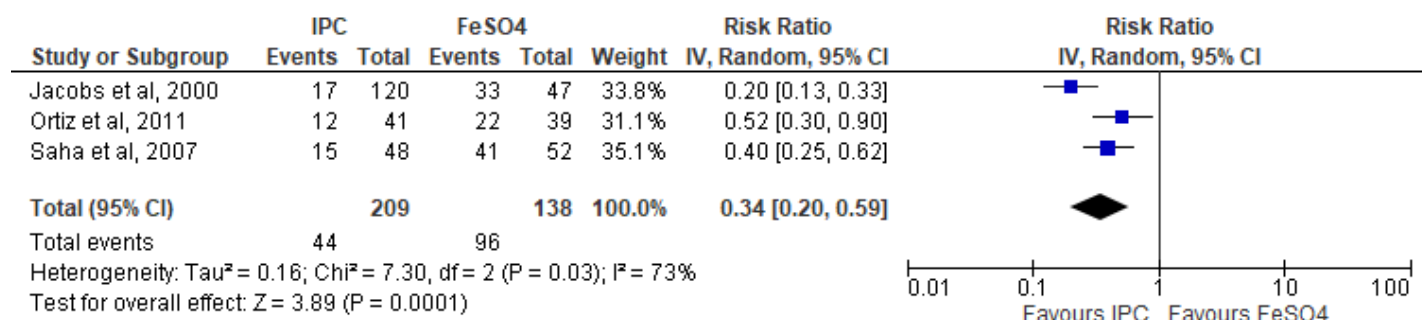


Figura 8. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: EA gerais. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

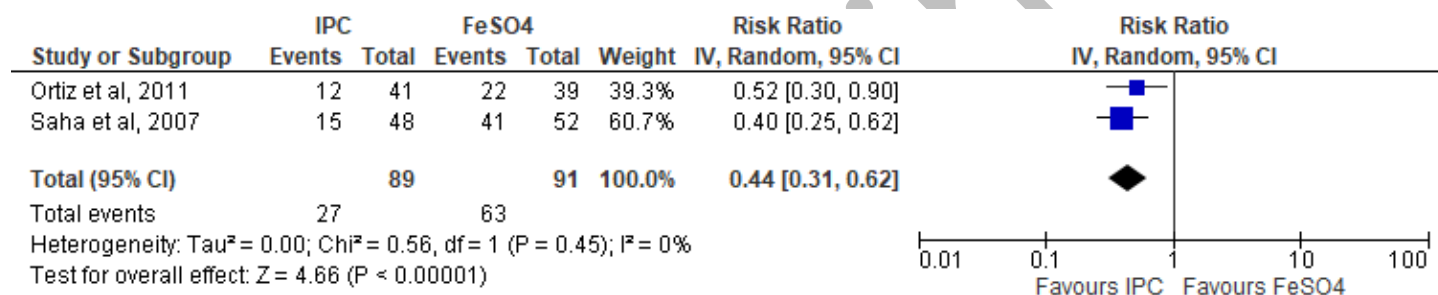


Figura 9. Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: EA gerais. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

9.1.2.2 Incidência de náusea

Para este desfecho foram incluídos quatro estudos⁷⁻¹⁰ com população adulta, totalizando 388 pacientes. Os resultados da meta-análise, ilustrados na **Figura 10**, foram favoráveis à intervenção (ferripolimaltose) ($RR=0,42$ (IC 95%: 0,25 a 0,69) e heterogeneidade moderada ($I^2=43\%$)). Na análise de sensibilidade excluiu-se o estudo de Erichsen e colaboradores (2005) por ser o único em que se incluiu população com comorbidade e mensuração de desfecho de forma aguda (em 14 dias de tratamento). Com a exclusão deste estudo, não houve alteração na direção do efeito ($RR = 0,36$; IC 95%: 0,24 a 0,54), mas a heterogeneidade foi reduzida a 0%. O gráfico de floresta é apresentado na **Figura 11**. Em ambas as análises, os resultados foram favoráveis à intervenção (ferripolimaltose).

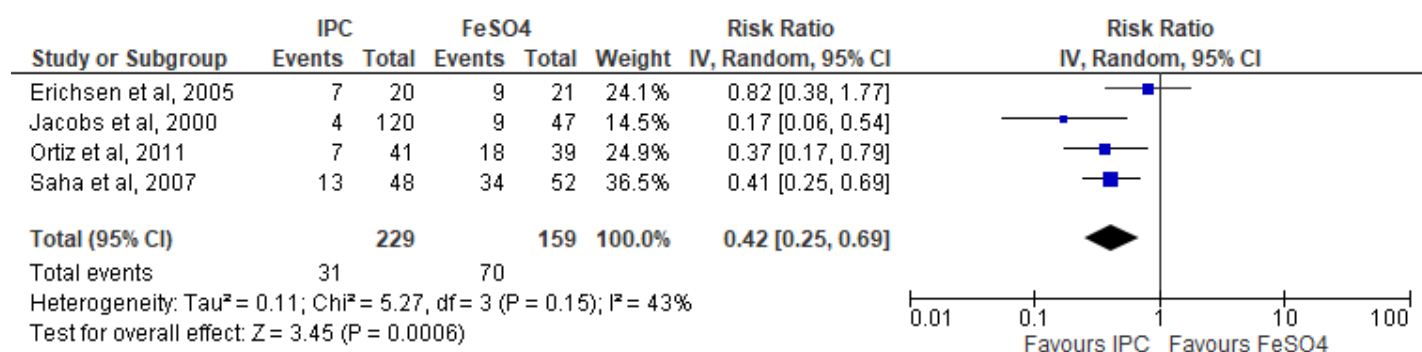


Figura 10. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: Náusea. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

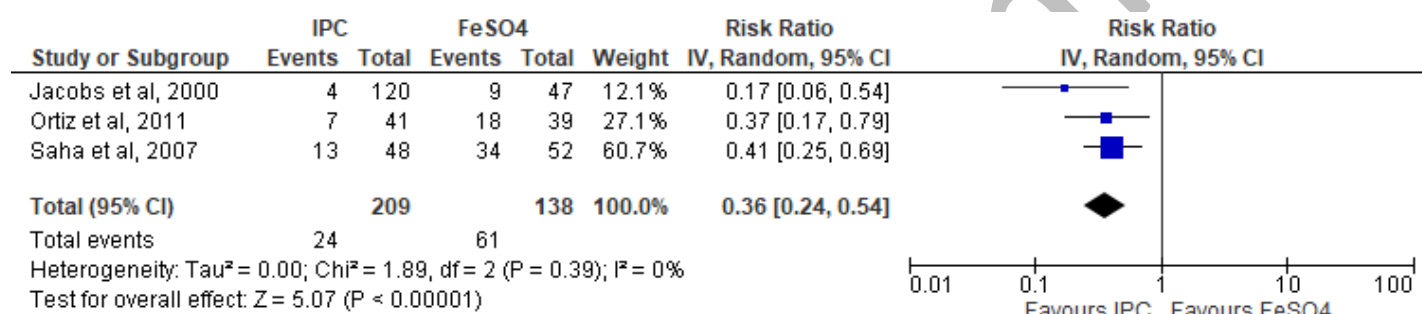


Figura 11. Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: Náusea. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

9.1.2.3 Descontinuação por eventos adversos

Reportou-se este desfecho em dois estudos^{7,10}, totalizando 208 pacientes. Assim como nos demais desfechos de segurança, o resultado foi favorável à intervenção (ferripolimaltose) (RR=0,29 (IC 95%: 0,14 a 0,58)). Não houve heterogeneidade estatística na análise ($I^2=0$). O resultado da meta-análise para os estudos está ilustrado na **Figura 12**.

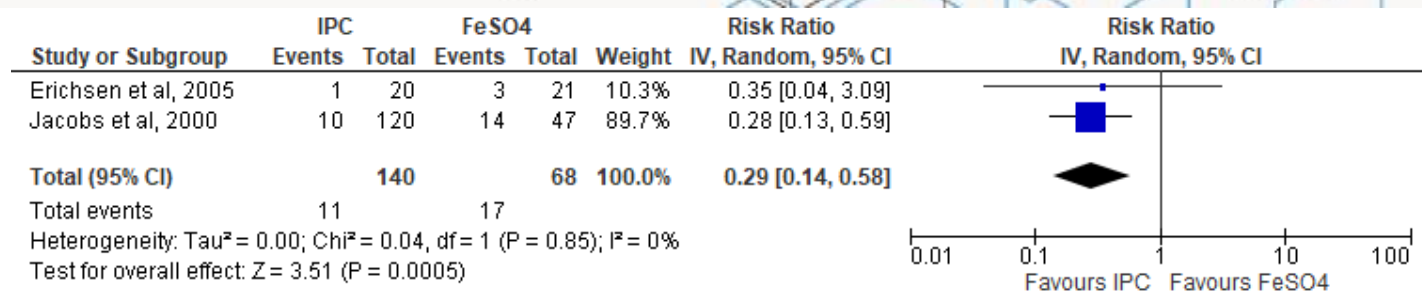


Figura 12. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: Descontinuação por eventos adversos.
Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

9.2 Estudos em população pediátrica e adolescente

Foram incluídos sete ECR¹¹⁻¹⁷, dos quais quatro^{12,14-16} com população infanto-juvenil com ADF e três^{11,13,17} com população pediátrica, sendo um deles (Ayudin *et al.*, 2017) com abordagem para profilaxia de ADF em bebês a termo. Na maioria dos estudos ($n=6$), a comparação investigada foi ferripolimaltose versus sulfato ferroso. O estudo de Pineda e colaboradores (2001) foi o único em que se avaliou glicinato férrico e o período de seguimento foi de apenas 28 dias. Além deste estudo, outros dois (Aycicek *et al.*, 2014; Bopche *et al.*, 2009) foram realizados em curto período de seguimento (1 mês ambos) e com mensuração aguda dos desfechos.

Com o objetivo de estimar a medida sumária de efeito relativo entres os tratamentos, realizou-se meta-análise dos estudos para os seguintes desfechos: concentrações séricas de Hb e ferritina e para os desfechos de segurança: eventos adversos gerais e incidência de náusea. Como nessa população houve um estudo em que se avaliou o glicinato férrico como intervenção, foram feitas, quando possível, avaliações dos compostos de sais férricos (incluindo tanto o glicinato férrico quanto a ferripolimaltose) e para cada fármaco separadamente.

9.2.1 Resultados de Eficácia

Os resultados foram reportados de acordo com os desfechos avaliados, a saber: concentração sérica de Hb e de ferritina ao final do estudo.

9.2.1.1 Hb final (mensurada pela mesma unidade de medida)

FERRIPOLIMALTOSE

Para este desfecho foram incluídos seis estudos totalizando 452 pacientes. O resultado da meta-análise foi favorável ao sulfato ferroso, com diferença de médias – DM = -0,80 (IC 95%: -1,09 a -0,50) e heterogeneidade substancial ($I^2=68\%$). Foram conduzidas duas análises de subgrupo, uma considerando o tempo de mensuração do desfecho (até um mês de acompanhamento vs. ao menos quatro meses – **Figura 13**) e outra considerando o nicho populacional (população exclusivamente pediátrica vs. infanto—juvenil - **Figura 14**). Em ambas, o resultado foi favorável ao comparador – sulfato ferroso (na primeira, o subgrupo com seguimento até 1 mês teve DM = -1,20 [IC 95%: -2,20 a -0,21; $I^2=80\%$] e o subgrupo com seguimento acima de 4 meses houve DM = -0,65 [IC 95%: -0,94 a -0,36; $I^2=50\%$]; na segunda, o subgrupo exclusivo pediátrico teve DM = -0,57 [IC 95%: -0,94 a -0,21; $I^2=79\%$] e o subgrupo infanto-juvenil teve DM = -1,01 [IC 95%: -1,44 a -0,59; $I^2=48\%$]. Como houve heterogeneidade substancial nas avaliações, foram feitas análises de sensibilidade retirando o estudo para profilaxia de ADF para ambas as análises de subgrupo. No subgrupo com seguimento acima de 4 meses, a nova análise teve DM = -0,80 [IC 95%: -1,08 a -0,51; $I^2=0\%$]. E no subgrupo pediátrico exclusivo, DM = -0,77 [IC 95%: -1,04 a -0,50; $I^2=\text{não aplicável}$]. Estas meta-análises estão dispostas na **Figura 15** e na **Figura 16**.

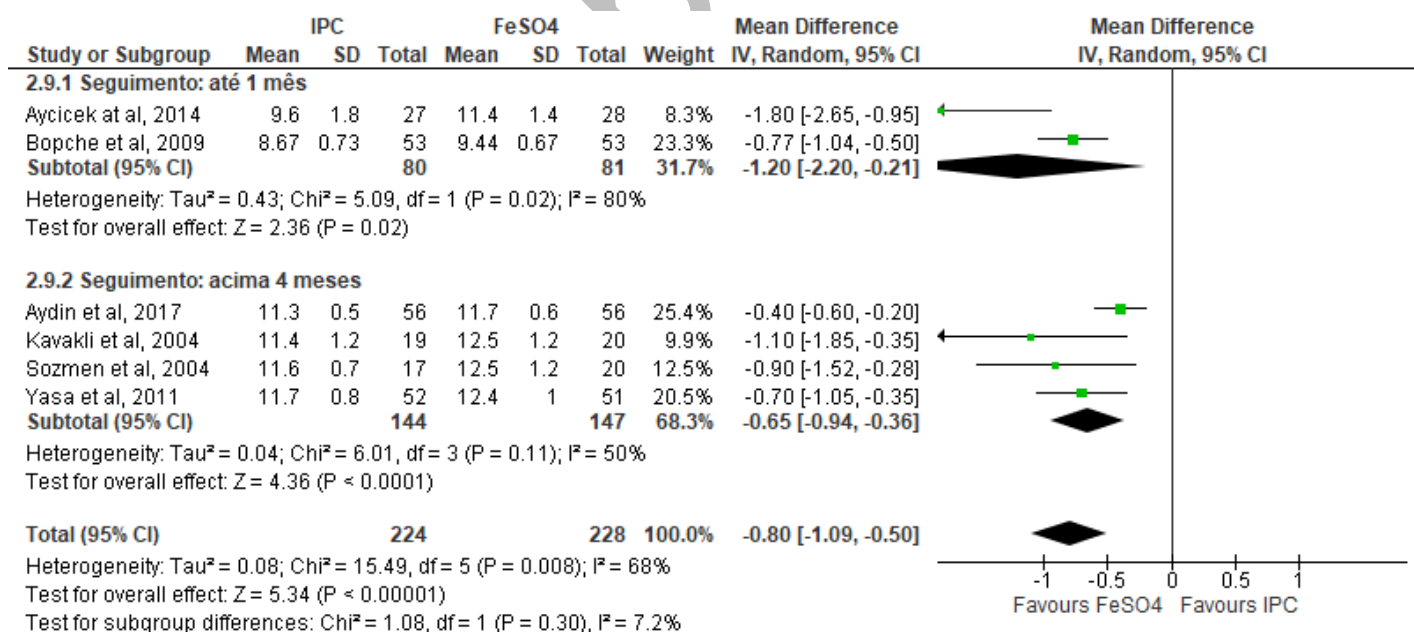


Figura 13. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso agrupado por tempo de seguimento. Desfecho: [Hb] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

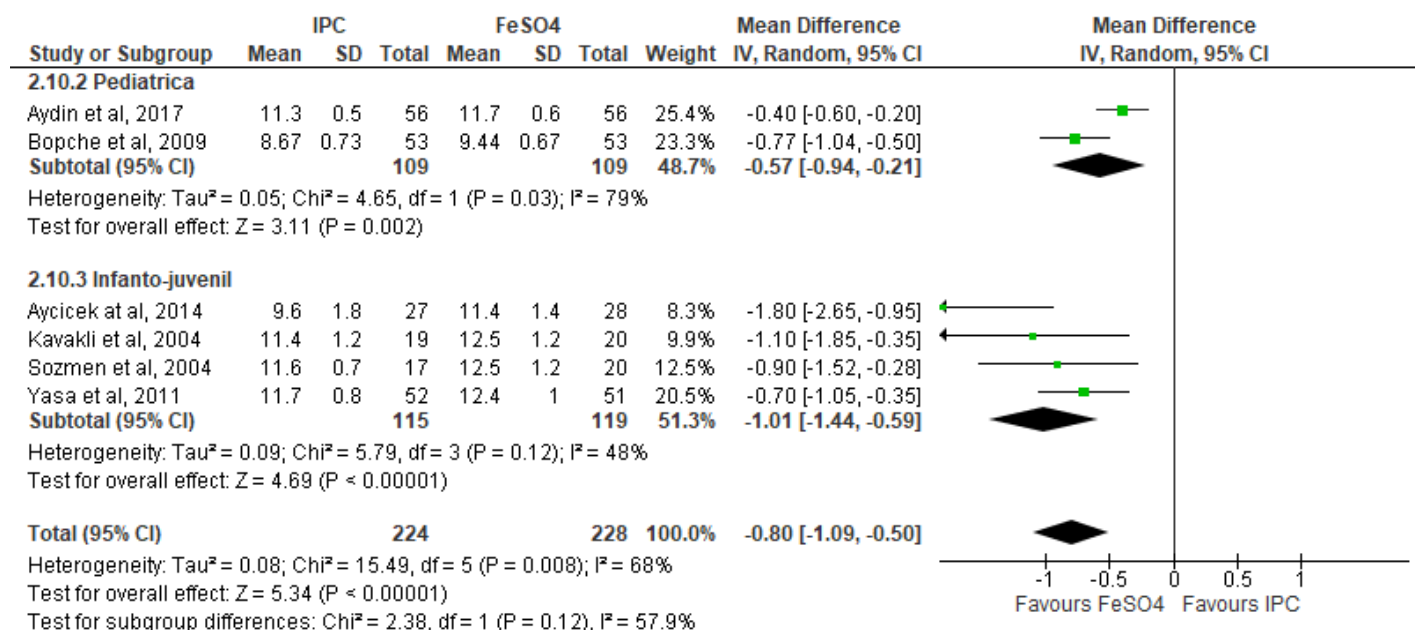


Figura 14. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso agrupado por estratos populacionais. Desfecho: [Hb] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

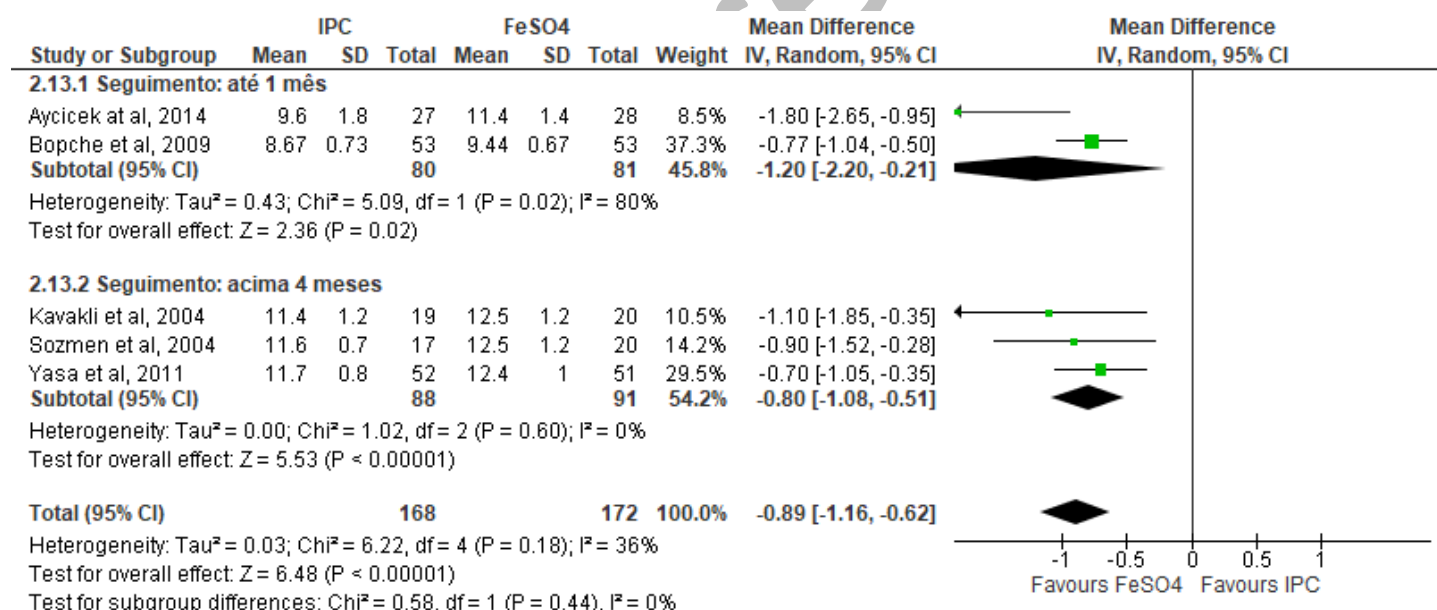


Figura 15: Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso agrupado por tempo de seguimento. Desfecho: [Hb] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

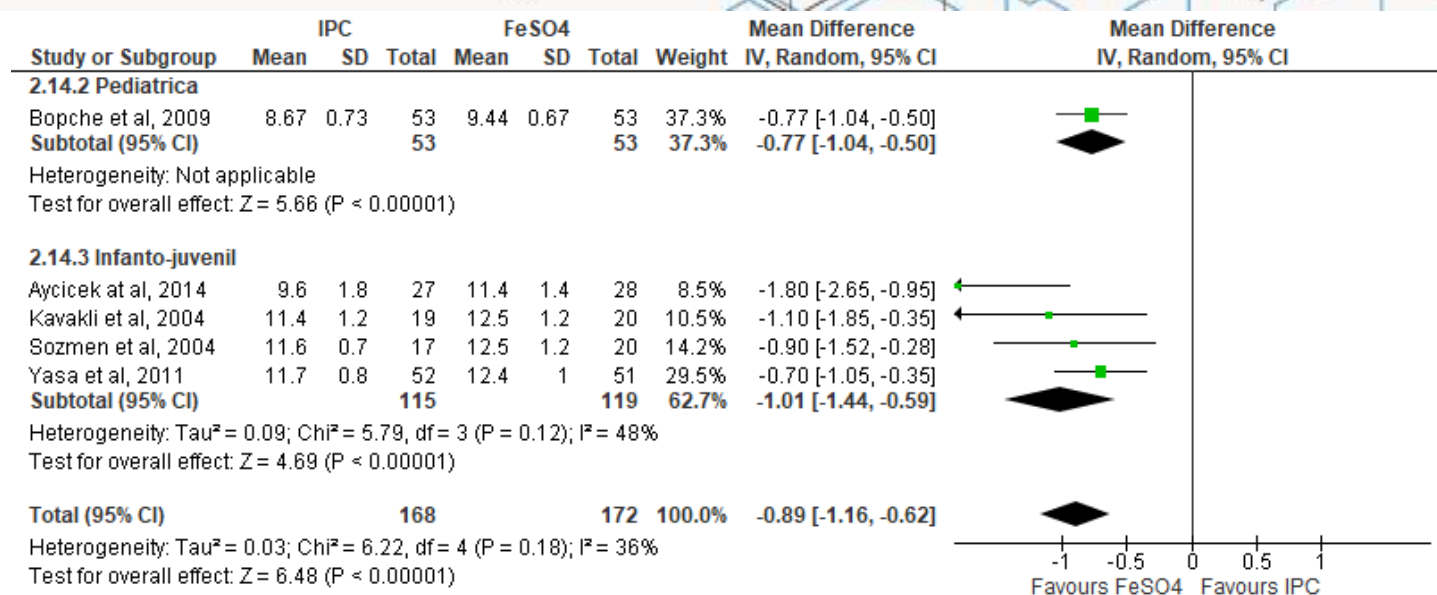


Figura 16: Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso agrupado por estratos populacionais. Desfecho: [Hb] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

GLICINATO FÉRRICO

Em apenas um ECR avaliou-se glicinato férrico vs. sulfato ferroso. No estudo de Pineda e colaboradores (2001)¹⁷ a alteração média em relação à linha de base da concentração de Hb foi de 2,5 (desvio padrão, DP = 1,31) para o grupo tratado com glicinato férrico e de 1,8 (DP = 1,59) no grupo tratado com sulfato ferroso, sem diferença significativa entre os grupos de tratamento.

9.2.1.2 Ferritina final (mensurada por unidades de medida diferentes)

FERRIPOLIMALTOSE

Em quatro estudos (n=307)^{11,12,15,16} reportou-se este desfecho, cuja medida sumária está apresentada no gráfico de floresta na **Figura 17**. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, com diferença de médias padronizadas, DMP = -0,44 (IC 95%: -0,97 a 0,08). Como houve heterogeneidade alta (I²=79%), foi feita análise de sensibilidade excluindo o estudo com população exclusivamente pediátrica tratada para profilaxia de ADF. A nova meta-análise, disposta na **Figura 18**, apontou resultado favorável à comparação (DMP = -0,66; IC 95%: -1,20 a -0,11), com heterogeneidade substancial (I²=68%).

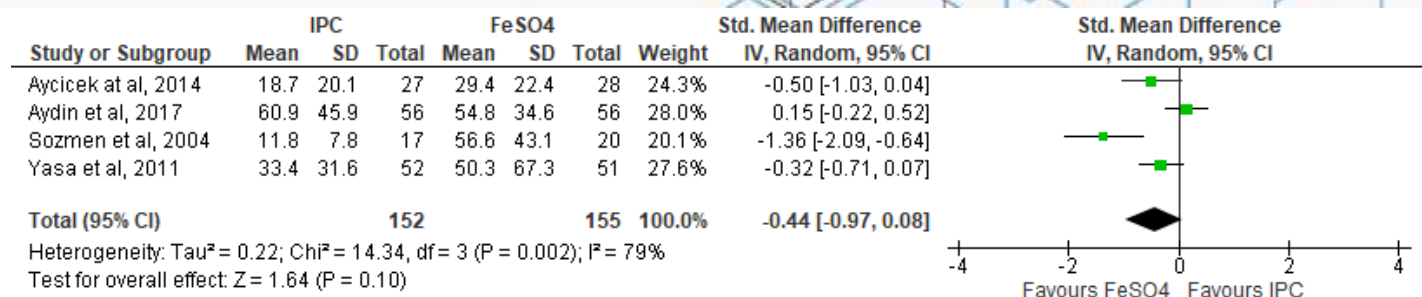


Figura 17. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [ferritina] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

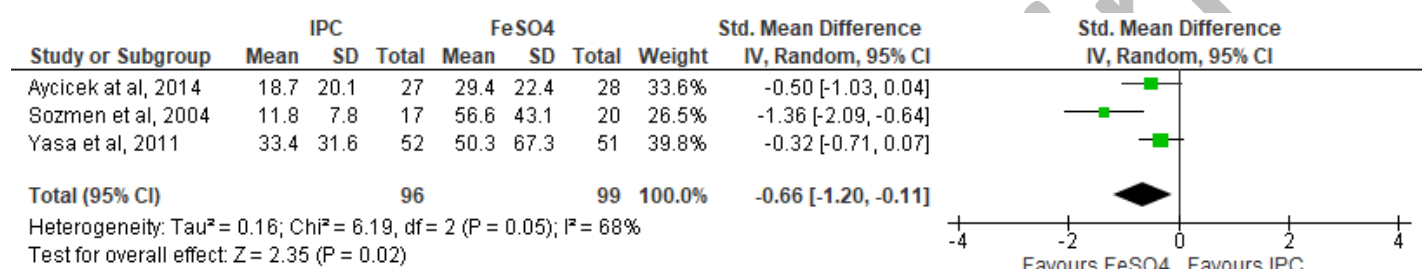


Figura 18. Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [ferritina] final. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

GLICINATO FÉRRICO

Avaliou-se glicinato férrico vs. sulfato ferroso em um ECR. Pineda e colaboradores (2001)¹⁷ mostraram que o grupo que recebeu glicinato férrico apresentou uma alteração média da concentração de ferritina em relação à linha de base de 76,4 (DP = 75,90) enquanto o grupo que recebeu sulfato ferroso um delta médio de 26,5 (DP = 53,98). Houve diferença significativa entre os grupos após os 28 dias de tratamento.

9.2.2 Resultados de Segurança

Os resultados foram reportados de acordo com os desfechos avaliados, a saber: incidência de EA e incidência de náusea

9.2.2.1 Incidência de Eventos Adversos

O resultado da meta-análise dos dois estudos (n=209 pacientes) está ilustrada na **Figura 19**. O resultado foi favorável à intervenção ferripolimatose, com RR = 0,51 (IC 95%: 0,32 a 0,82). Não houve heterogeneidade estatística na análise ($I^2=0$).

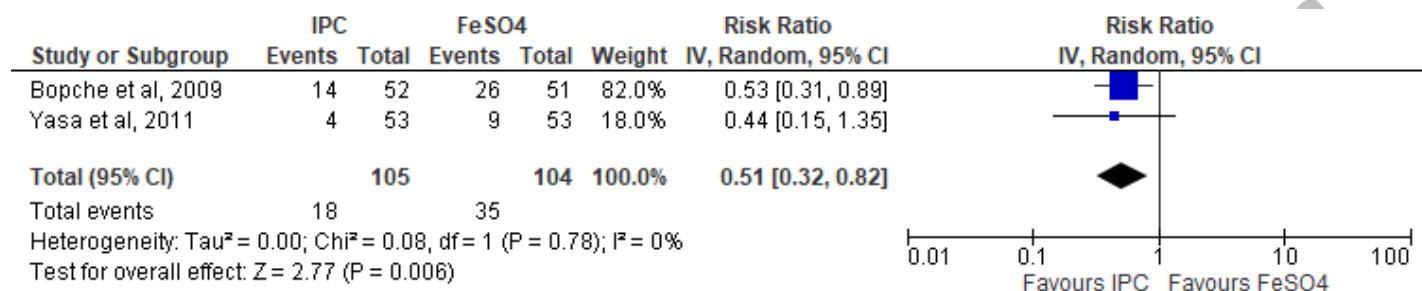


Figura 19. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: EA gerais. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

GLICINATO FÉRRICO

No único estudo selecionado (Pineda *et al.*, 2001) não se avaliaram desfechos de segurança.

9.2.2.2 Náusea

FERRIPOLIMALTOSE

O resultado da meta-análise de três estudos^{11,14,16} (n=254 pacientes) está apresentado na **Figura 20**. Não houve diferença entre os tratamentos, com RR = 0,96 (IC 95%: 0,47 a 1,93). Não houve heterogeneidade estatística na análise ($I^2=0$).

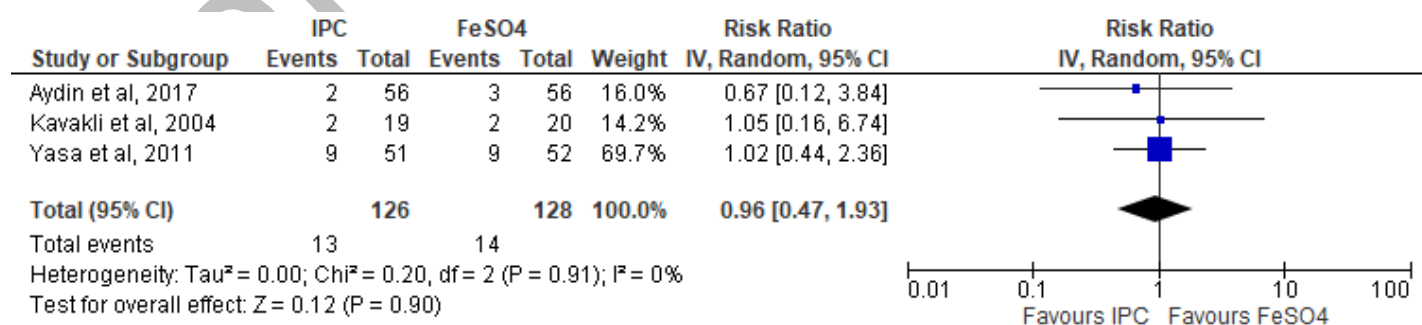


Figura 20. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: Náusea. Legenda: IPC - iron polymaltose complex (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

GLICINATO FÉRRICO

No único estudo selecionado (Pineda *et al.*, 2001) não se avaliaram desfechos de segurança.

10. CERTEZA DO CONJUNTO DAS EVIDÊNCIAS

10.1 Estudos em população adulta

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE⁶.

10.1.1 Ferripolimaltose

A qualidade geral da evidência variou de muito baixa a moderada na comparação direta de ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso. Os desfechos associados à qualidade da evidência muito baixa foram: concentração sérica de ferritina e incidência de náusea e desconforto GI. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta inconsistência e imprecisão entre os estudos. Os desfechos associados à qualidade da evidência baixa foram: eventos adversos - EA e descontinuação terapêutica por EA, sendo que os fatores ponderados para o rebaixamento foram igualmente o risco de viés, inconsistência e a imprecisão. Já o fator rebaixado para o desfecho concentração sérica de Hb (classificado como de qualidade moderada) foi o risco de viés dos estudos (**Quadro 8**).

Quadro 8. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso para pacientes adultos com ADF

Pergunta: Ferripolimaltose comparada a sulfato ferroso para ADF em adultos

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ferripolimaltose	Sulfato ferroso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

[Hb] sérica final

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	117	107	-	SMD 0.04 mais alto (0.22 menor para 0.3 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	--	------------------	------------

[Ferritina] sérica final

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	113	111	-	SMD 0.14 mais alto (0.59 menor para 0.88 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	---	---------------------	------------

Descontinuação por EA

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	11/140 (7.9%)	17/68 (25.0%)	RR 0.29 (0.14 para 0.58)	178 menos por 1.000 (de 215 menos para 105 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	------------------------------------	---	---------------	------------

Eventos adversos

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^f	não grave	não grave	nenhum	44/209 (21.1%)	96/138 (69.6%)	RR 0.34 (0.20 para 0.59)	459 menos por 1.000 (de 557 menos para 285 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	---	---------------	------------

Náusea/Desconforto GI

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ferripolimaltose	Sulfato ferroso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^g	grave ^h	não grave	grave ⁱ	nenhum	31/229 (13.5%)	70/159 (44.0%)	RR 0.42 (0.25 para 0.69)	255 menos por 1.000 (de 330 menos para 136 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confiança; SMD: Diferença de médias padronizada; RR: Risco relativo

Explicações

- Um estudo classificado como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0 e outros dois estudos classificados como algumas preocupações na mesma ferramenta.
- Heterogeneidade da medida geral: I²=86%. Na análise de sensibilidade, foi para 0%
- Estudos com direções de efeitos opostas e baixo número amostral na comparação
- Os dois estudos foram classificados como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0
- Há estudo com intervalo de confiança amplo e com número amostral considerado inferior ao número ótimo para avaliar desfechos contínuos, que seriam 400 participantes por comparação
- Heterogeneidade da medida geral: I²=73%. Na análise de sensibilidade, foi de 0%
- Dois estudos classificados como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0 e outros dois estudos classificados como algumas preocupações na mesma ferramenta.
- Heterogeneidade da medida geral: I²=43%. Na análise sensibilidade, foi de 0%.
- A recomendação seria alterada se o limite inferior versus superior do IC 95% representasse o verdadeiro efeito subjacente.

10.2 Estudos em população pediátrica

10.2.1 Ferripolimaltose

A qualidade geral da evidência foi baixa a muito baixa para os desfechos de eficácia e segurança mensurados. Os fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram: i) o alto risco de viés, avaliado pela ROB 2.0 e fator para o rebaixamento em dois níveis; ii) a imprecisão, para a maioria dos desfechos; e iii) inconsistência, para os desfechos de eficácia (**Quadro 9**).

10.2.2 Glicinato Férrico

Apenas um ECR com a intervenção foi encontrado. A qualidade geral da evidência foi baixa para os desfechos mensurados: concentração de Hb e ferritina. Os fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade foram o tamanho amostral pequeno em relação ao calculado para demonstrar efeito, gerando imprecisão e o alto risco de viés, avaliado pela ROB 2.0 (**Quadro 10**).

Quadro 9. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose versus sulfato ferroso para crianças e adolescentes com ADF

Pergunta: Ferripolimaltose comparada a sulfato ferroso para ADF em crianças e adolescentes

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ferripolimaltose	Sulfato ferroso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
[Hb] sérica final												
6	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	224	228	-	MD 0.8 menor (1.09 menor para 0.5 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
[Ferritina] sérica final												
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^d	não grave	grave ^e	nenhum	152	155	-	SMD 0.44 menor (0.97 menor para 0.08 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
EA gerais												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	18/105 (17.1%)	35/104 (33.7%)	RR 0.51 (0.32 para 0.82)	165 menos por 1.000 (de 229 menos para 61 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Náusea												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	13/126 (10.3%)	14/128 (10.9%)	RR 0.96 (0.47 para 1.93)	4 menos por 1.000 (de 58 menos para 102 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confiança; MD: Diferença de médias; SMD: Diferença de médias padronizada; RR: Risco relativo

Explicações

- Estudos classificados como alto risco de viés de acordo com a ROB 2.0.
- Heterogeneidade da medida geral: I²=68%. Nos subgrupos, foi de 80 e 50%.
- Estudos com intervalos de confiança amplos.
- Heterogeneidade da medida geral: I²=79%. Na análise de sensibilidade, varia de 68%.
- Estudos com direções de efeitos opostas

Quadro 10. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre glicinato férrico versus sulfato ferroso para crianças e adolescentes com ADF

Pergunta: Glicinato férrico comparado a sulfato ferroso para ADF em crianças e adolescentes

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

[Hb] final

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Mudança desde a linha de base, média (DP) · [Hb] em g/dL: Sulfato ferroso: 1.8 ± 1.59 ; $p < 0.001$ Bis-glicinato de ferro quelato: 2.5 ± 1.31 ; $p < 0.001$ <i>A diferença entre os dois tratamentos não foi significativa após 28d.</i>	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	---------------	------------

[ferritina] final

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Mudança desde a linha de base, média (DP) · [Ferritina] em µg/dL: Sulfato ferroso: 26.5 ± 53.98 . $p=ns$ Bis-glicinato de ferro quelato: 74.6 ± 75.90 ; $p < 0.005$ <i>Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos após 28d. Houve um efeito de tratamento significativo para quelato de bis-glicinato de ferro ($P < 0,005$), mas não para sulfato ferroso.</i>	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	---------------	------------

CI: Intervalo de confiança

Explicações

a. Estudo avaliado como tendo algumas preocupações pela RoB 2.0

b. Estudo com número amostral pequeno por grupo, n pequeno em relação ao calculado para demonstrar efeito

11. LIMITAÇÕES

Os tratamentos com ferripolimaltose e sulfato ferroso não foram comparados para avaliar a eficácia relativa em desfechos duros e clínicos relevantes, mas somente em desfechos substitutos e de forma mais esporádica em desfechos de segurança.

Uma limitação refere-se ao tempo de acompanhamento dos estudos selecionados. Apesar de haver análises dos sais férricos pré e pós tratamento, algumas delas foram planejadas para curto prazo (forma aguda, em 15 dias, 28 dias ou 1 mês). O controle laboratorial do paciente tratado com ferro por via oral deve ser feito de modo a mensurar a resposta ao tratamento, que deve ser conduzido por período suficiente para normalizar os valores da Hb (de um a dois meses) e restaurar os estoques normais de ferro do organismo (de dois a seis meses, ou até a obtenção de ferritina sérica > 15 ng/mL em crianças e > 30 ng/mL em adultos). Assim, seriam necessários ao menos noventa dias de seguimento para que a mensuração pudesse ser mais fidedigna da capacidade de resposta às terapias em análise.

Uma outra possível limitação foi a inclusão de ECR apenas. Embora esses sejam considerados a melhor evidência disponível para avaliação da eficácia e segurança relativas de tecnologias em saúde, o delineamento, por si só, possui baixa validade externa. Foram encontradas RS sobre a temática, mas que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Não foram avaliadas evidências de mundo real, o que possibilitaria maior generalização dos resultados.

Foram encontrados poucos estudos em que se avaliou glicinato férrico para o tratamento de ADF e apenas um estudo foi selecionado. Assim, as conclusões para o composto são limitadas. Uma possível explicação para o fato pode ser porque a agência norte-americana FDA tem recomendado este tipo de sal para a fortificação de alimentos, e não como suplemento terapêutico, visto que a biodisponibilidade dos sais aminoquelados é variável e inferior à de outros compostos¹⁹.

A melhor abordagem para a ADF em portadores de comorbidades e em neonatos permaneceu incerta, pois poucos estudos foram encontrados e no segundo caso, conforme dados da OMS de 2017, não há diretrizes estabelecidas para o diagnóstico de anemia na faixa etária.

Não foi possível o acesso ao texto completo de alguns ECR potencialmente elegíveis, o que também pode ter restringido as conclusões.

A maioria dos ECR foi associada a um risco alto de viés ou a algumas preocupações na maioria dos domínios. Na maioria dos estudos não se explicou o método de mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores de resultados e se houve sigilo da alocação. No entanto, os ECR foram associados a baixo risco de viés de detecção, já que os resultados laboratoriais relatados provinham de amostras de sangue.

A qualidade geral das evidências nesta revisão variou de muito baixa a moderada. Classificou-se a qualidade da evidência como moderada para concentração de Hb sérica em adultos e muito baixa para ferritina na mesma população.

Em geral, os resultados foram rebaixados devido ao risco de viés, inconsistência e imprecisão. Para alguns desfechos houve heterogeneidade e pequeno tamanho amostral – inferior ao *optimal information size*.

Nem todos os grupos de estudos usaram dosagens, regimes e tempo de consumo semelhante de ferro elementar, o que podem afetar a homogeneidade dos resultados. Todas essas diferenças enfraquecem a robustez da análise, uma vez que pode haver fatores confundidores não identificados.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança dos compostos de sais férricos para tratamento da ADF é baseada em estudos clínicos randomizados de alto risco de viés. Todos os estudos incluídos mostram, de forma geral, eficácia similar entre os compostos de sais férricos e o sulfato ferroso no tratamento da ADF em grávidas e adultos. Já os resultados de eficácia em crianças foram favoráveis ao sulfato ferroso. Na maioria dos estudos, independente da população, o perfil de segurança da ferripolimaltose é melhor em relação ao sulfato ferroso. A qualidade da evidência variou entre muito baixa a moderada para a maioria dos desfechos avaliados.

Por estas razões, a incorporação dos sais férricos (ferripolimaltose e/ou glicinato férrico) para o tratamento da ADF no SUS deve ser muito bem ponderada, principalmente naqueles pacientes que não toleram o sulfato ferroso, em que facilitar a adesão pode ser a maior alegação.

Por fim, por orientação dos revisores da Coordenação de Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS/DGITS/SCTIE/MS), após a avaliação das evidências constatar a falta de dados para uma avaliação aprofundada do glicinato férrico, optou-se por dar seguimento à avaliação apenas da ferripolimaltose.

13. JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Quadro 11. Justificativa para a exclusão dos estudos

Autor/Ano	Estudo	Justificativa
Toblli JE; Brignoli et al., 2007 ²⁰	<i>Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis</i>	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática que não contempla todos os ECR selecionados
Rogozińska et al., 2022 ²¹	<i>Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anaemia in pregnancy (FRIDA): a systematic review and network meta-analysis</i>	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática com meta-análise em rede que não contempla todos os ECR selecionados
Gordon et al., 2021 ²²	<i>Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease.</i>	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática que não contempla todos os ECR selecionados
Mohd Rosli et al., 2021 ²³	<i>Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis.</i>	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática que não contempla todos os ECR selecionados
Pergola et al., 2018 ²⁴	<i>Hemoglobin response to ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease and iron deficiency anemia</i>	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: citrato férrico.

Ginanjari et al, 2018 ²⁵	<i>Iron absorption in iron-deficient women, who received 65 mg Fe with an Indonesian breakfast, is much better from NaFe(III)EDTA than from Fe(II)SO₄, with an acceptable increase of plasma NTBI. A randomized clinical trial</i>	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: etilenodiaminotetracetato de sódio e ferro (NaFeEDTA)
Chertow et al, 2017 ²⁶	<i>Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease</i>	A comparação não se enquadra aos critérios de inclusão: citrato férrico vs, placebo
Long et al, 2012 ²⁷	<i>Benefits of iron supplementation for low-birth-weight infants: a systematic review</i>	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática.
Khoury et al, 2021 ²⁸	<i>Ferric Maltol: A New Oral Iron Formulation for the Treatment of Iron Deficiency in Adults.</i>	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: maltol férrico
Balbi; D'Ajello; Nappa, 1979 ²⁹	<i>Clinical study of a drug containing the chondroitin-sulfonic ferric acid complex in iron-deficiency anemias in the puerperium</i>	Idioma
J. Matern.-Fetal Neonatal Med, 2012	<i>Erratum: Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: A multicenter, randomized, controlled study (Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2011) 24:11 (1347-1352))</i>	Duplicado: errata
Ziedan; Bhandari 2019 ³⁰	<i>Protocol and baseline data for a prospective open-label explorative randomized single-center comparative study to determine the effects of various intravenous iron preparations on markers of oxidative stress and kidney injury in chronic kidney disease (IRON-CKD).</i>	Intervenção equivocada: preparações de ferro intravenosa
Patil et al, 2019 ³¹	<i>Comparison of Therapeutic Efficacy of Ferrous Ascorbate and Iron Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia in Children: A Randomized Controlled Trial</i>	O comparador não é o que está incorporado no SUS: ascorbato ferroso
Briguglio et al, 2020 ³²	<i>Oral Supplementation with Sucrosomial Ferric Pyrophosphate Plus L-Ascorbic Acid to Ameliorate the Marital Status: A Randomized Controlled Trial.</i>	Intervenção equivocada: Pirofosfato Férrico Sucrosomial
Grzegorzewska AE 2007 ³³	<i>Administration of iron-containing drugs in non-dialyzed patients with chronic kidney disease</i>	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão
Andrade et al, 1992 ³⁴	<i>Tratamento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimaltosado [Treatment on iron deficiency anemia with iron hydroxide polymaltose complex]</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo
Arvas A, Gür, 2000 ³⁵	<i>Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia?</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo
Bogdanova, Pashenko 2004 ³⁶	<i>A comparative study of iron salts vs hydroxide polymaltose iron complex efficacy in the treatment of iron deficiency anemia in presenile and senilepatients</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo
Borbolla et al, 2000 ³⁷	<i>Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes [Iron hydroxide polymaltose complex vs iron sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in infant]</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo
Geisser et al, 1987 ³⁸	<i>Klinische Wirksamkeit dreier verschiedener Eisenpräparate an Schwangeren [Clinical efficacy efficacy of three different iron preparations on pregnant women]</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo
Haliotis, Papanastasiou, 1998 ³⁹	<i>Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo
Langstaff et al, 1993 ⁴⁰	<i>Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects ith Ferrum Hausmann than ferrous sulphate</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo
Murahovschi et al, 1987 ⁴¹	<i>Tratamento da ferropenia e da anemia ferropenica com o complexo de hidróxido de ferro polimaltosado por via oral, de crianças em fase de recuperação de infecções respiratórias. Ensaio duplo-cego, comparativo com sulfato ferroso [Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children]</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo.

	<i>recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate]</i>	
Reddy et al, 2001 ⁴²	<i>Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (Ferrous Fumarate) in female patients with anaemia</i>	O comparador não é o que está incorporado no SUS: fumarato ferroso
Sas et al, 1984 ⁴³	<i>On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia.</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Schmidt et al, 1985 ⁴⁴	<i>Comparação terapêutica entre o sulfato ferroso e o ferro trivalente em forma de complexo dehidróxido férrico polimaltosado na deficiência orgânica de ferro [Comparison of ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltose ferric hydroxide complex in the treatment of organic iron deficiency]</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Arvas; Gür, 2000 ⁴⁵	<i>Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia?</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Christofides et al, 2006 ⁴⁶	<i>Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: A randomized clinical trial</i>	Intervenção equivocada: Sprinkles multi-micronutriente
Garbowski et al, 2020 ⁴⁷	<i>Intravenous iron preparations transiently generate non-transferrin-bound iron from two proposed pathways</i>	Intervenção equivocada: preparações de ferro intravenosas
Leszek P; Kruszewski, 2008 ⁴⁸	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia.</i>	Intervenção equivocada: darbepoetina alfa.
Warady et al, 2005 ⁴⁹	<i>Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis</i>	Intervenção equivocada: gluconato férrico de sódio
Rayado et al, 1997 ⁵⁰	<i>A comparative study of 2 ferrous proteins in the prevention of iron deficiency anaemia during pregnancy</i>	A comparação não se enquadra aos critérios de inclusão: ferro manitol albumina ou succinato de proteína de ferro
Santarpia et al, 2013 ⁵¹	<i>Iron Absorption following a Single Oral Dose of Ferrous Sulfate or Ferric Gluconate in Patients with Gastrectomy</i>	Não apresenta resultados para a comparação de interesse, e o desfecho é mensurado de forma aguda
Zaim et al, 2012 ⁵²	<i>Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: A non-inferiority controlled trial</i>	Intervenção equivocada: formulação de liberação prolongada de sulfato ferroso
Gasche et al, 2015 ⁵³	<i>Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: Results from a phase-3 clinical trial program</i>	Intervenção equivocada: maltol férrico
Abdullah et al, 2020 ⁵⁴	<i>Appraisal of anti-anemic potential of food and synthetic source of iron in women of childbearing age</i>	Intervenção equivocada: fontes de ferro natural e sintético
Kamal et al, 2021 ⁵⁵	<i>A comparative study for the efficacy of lactoferrin-100 versus lactoferrin-100 and ferrous gluconate versus ferric hydroxide on iron deficiency anemia</i>	O comparador não é o que está incorporado no SUS: gluconato ferroso
Han et al, 2011 ⁵⁶	<i>Moderate NaFeEDTA and ferrous sulfate supplementation can improve both hematologic status and oxidative stress in anemic pregnant women</i>	Intervenção equivocada: etilenodiaminotetracetato de sódio e ferro (NaFeEDTA)
Haliotis e Papanastasiou, 1998 ⁵⁷	<i>Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children</i>	O comparador equivocado: succinato proteína de ferro
Reddy et al, 2001 ⁵⁸	<i>Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia.</i>	O comparador não é o que está incorporado no SUS: fumarato ferroso
Afzal et al, 2019 ⁵⁹	<i>Comparative study of efficacy, tolerability and compliance of oral iron preparations (iron edetae, iron polymaltose complex) and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anaemia in children.</i>	O comparador equivocado: sorbitol de ferro intramuscular

Macdougall et al, 2014 ⁶⁰	<i>A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD.</i>	A comparação não se enquadra aos critérios de inclusão: ferumoxitol e sacarose de ferro
Jaber et al, 2010 ⁶¹	<i>Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy</i>	O comparador não é o que está incorporado no SUS: gluconato ferroso
Ikuta et al 2019 ⁶²	<i>Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study</i>	A comparação não se enquadra aos critérios de inclusão: carboximaltose férrica intravenosa e óxido férrico sacarado
Zdravkovic et al, 2019 ⁶³	<i>Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure</i>	O comparador não é o que está incorporado no SUS: fumarato ferroso
Arabaci et al, 2010 ⁶⁴	<i>Comparison of efficacies of divalent, trivalent irons and divalent iron plus zinc preparations in paediatric patients with iron deficiency anemia</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo
Ozsurekci et al, 2019 ⁶⁵	<i>Comparison of ferrous sulfate, polymaltose complex and iron-zinc in iron deficiency anemia</i>	Não foi possível o acesso ao texto completo.

14. REFERÊNCIAS

1. Baynes RD. Iron Deficiency. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW. *Iron Metabolism in Health Disease*. W.B. Saunders; 1994.
2. Beutler E. *Disorders of Iron Metabolism*. In: *Williams Hematology*. Chapter 40. Seventh Ed. McGraw-Hill; 2006.
3. Cook JD. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. Published online 2003:53-61.
4. Al. HJTJCJ et. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). *Cochrane, 2019 Handbook*. Published online 2019.
5. Minozzi S; Cinquini M; Gianola S; et al. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol*. 2020;126(37-44).
6. Guyatt GH; Oxman AD; Vist GE; et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336((7650)):924-926.
7. Jacobs P, Wood L, Bird AR. Erythrocytes: Better Tolerance of Iron Polymaltose Complex Compared with Ferrous Sulphate in the Treatment of Anaemia. *Hematology*. 2000;5(1):77-83. doi:10.1080/10245332.2000.11746490
8. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed*. 2007;9(1):1.
9. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2011;24(11):1347-1352. doi:10.3109/14767058.2011.599080
10. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):831-838. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02652.x
11. Aydin A, Gur E, Erener-Ercan T, Can G, Arvas A. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of

Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. Published online 2017;39(7):495-9.

12. Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Selek S, Kaya C, Guzel B. Ferrous sulfate (Fe^{2+}) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe^{3+}) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1):57-61. doi:10.1097/MPH.0b013e318299c91a
13. Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr*. 2009;46(10):883-885.
14. Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sağın FG. Safety profiles of Fe^{2+} and Fe^{3+} oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(5):403-410. doi:10.1080/08880010490457114
15. Sözmen EY, Kavakli K, Cetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydinok Y. Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2003;94(1):79-86. doi:10.1385/BTER:94:1:79
16. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr*. 2011;2011:524520. doi:10.1155/2011/524520
17. Pineda O, Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition*. 2001;17(5):381-384. doi:10.1016/s0899-9007(01)00519-6
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2 : a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials as an essential component of a. Published online 2019:1-8. doi:10.1136/bmj.l4898
19. Cançado R, Lobo C FJ. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. *Ver Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:121-128.
20. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431-438. doi:10.1055/s-0031-1296692
21. Rogozińska E, Daru J, Nicolaides M, Amezcua- C. Iron (Fe) preparations for women of Reproductive age with Iron Deficiency Anaemia in pregnancy : FRIDA , a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2022;8(7):1-21. doi:10.1016/S2352-3026(21)00137-X.Iron
22. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013529. doi:10.1002/14651858.CD013529.pub2
23. Mohd Rosli RR, Norhayati MN, Ismail SB. Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2021;9:e10527. doi:10.7717/peerj.10527
24. Pergola PE, Fishbane S, LeWinter RD, et al. Hemoglobin response to ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2018;93(6):E154-E156. doi:10.1002/ajh.25088
25. Ginanjar E, Indrawati L, Setianingsih I, et al. Iron Absorption in Iron-Deficient Women, Who Received 65 mg Fe with an Indonesian Breakfast, Is Much Better from NaFe(III)EDTA than from Fe(II)SO_4 , with an Acceptable Increase of Plasma NTBI. A Randomized Clinical Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(3). doi:10.3390/ph11030085
26. Chertow GM, Block GA, Neylan JF, Pergola PE, Uhlig K, Fishbane S. Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188712.

doi:10.1371/journal.pone.0188712

27. Long H, Yi JM, Hu PL, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2012;12:99. doi:10.1186/1471-2431-12-99
28. Khoury A, Pagan KA, Farland MZ. Ferric Maltol: A New Oral Iron Formulation for the Treatment of Iron Deficiency in Adults. *Ann Pharmacother.* 2021;55(2):222-229. doi:10.1177/1060028020941014
29. Balbi C, D'Ajello M, Nappa L. [Clinical study of a drug containing the chondroitin-sulfonic ferric acid complex in iron-deficiency anemias in the puerperium]. *Minerva Ginecol.* 1979;31(11):821-824.
30. Ziedan A, Bhandari S. Protocol and baseline data for a prospective open-label explorative randomized single-center comparative study to determine the effects of various intravenous iron preparations on markers of oxidative stress and kidney injury in chronic kidney disease (I. *Trials.* 2019;20(1):194. doi:10.1186/s13063-019-3291-x
31. Patil P, Geevarghese P, Khaire P, et al. Comparison of Therapeutic Efficacy of Ferrous Ascorbate and Iron Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia in Children: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2019;86(12):1112-1117. doi:10.1007/s12098-019-03068-2
32. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. Oral Supplementation with Sucrosomial Ferric Pyrophosphate Plus L-Ascorbic Acid to Ameliorate the Martial Status: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020386
33. Grzegorzewska AE. [Administration of iron-containing drugs in non-dialyzed patients with chronic kidney disease]. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117(4):52-57.
34. Andrade JVD; Rodrigues PPB; Fontoura IB; D'Agnoluzzo R; Horta VF; Alves JGB. Tratamento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimaltosado [Treatment on iron Deficiency anemia with iron hydroxide polymaltose Complex]. *ABP-Supl Arq bras Med.* 1992;66:253–258.
35. Arvas A; Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turkish J Pediatr.* 2000;42:352–353.
36. Bogdanova OM; Pashenko IG. A comparative study of iron salts vs hydroxide polymaltose iron complex efficacy in treatment of iron deficiency anemia in presenile and Senile patients. *Gematol I Transfuziol.* 2004;49:29–31.
37. Borbolla JR; Cicero RE; Dibildox MM; Sotres RD; Gutiérrez EI; GR. Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en Lactantes [Iron hydroxide polymaltose complex vs iron sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in Infant]. *Rev Mex Pediatr.* 2000;67:63–67.
38. Geisser P, Hohl H MA. Klinische Wirksamkeit dreier verschiedener Eisenpräparate an Schwangeren [Clinical efficacy of three different iron preparations on pregnant women]. *Schweizerische Apotheker-Zeitung.* 1987;125:393– 398.
39. Haliotis FA; Papanastasiou DA. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus Iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36:320–325.
40. Langstaff RJ; Geisser P; Heil WG; Bowdler JM. Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *Brit J Clin Res.* 1993;4::191–198.
41. Murahovschi J; Stein ML; Careffa RC; De Andrade VL; Da Compos Guerra CC; Falci M. Tratamento da ferropenia e da anemia ferropenica com o complexo de hidróxido de Ferro polimaltosado por via oral, de crianças em fase de recuperação de infecções respiratórias. Ensaio duplo-cego, Comparativo com sulfato ferroso [Treatment of iron

- Deficien. *Rev Paul Ped.* 1987;5(97–104.).
42. Reddy PSN; Adsul BB; Gandewar K; Korde KM; Desai A. Evaluation of efficacy and safety or iron polymaltose Complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (Ferrous Fumarate) in female patients with anaemia. *J Ind Med.* 2001;99(154–155.).
 43. Sas G; Nemesanszky E; Bräuer H; Scheffer K. On the Therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron Deficiency anaemia. *Arzneimittel-forsch (Drug Res.* 1984;34:1575–1579.
 44. Schmidt BJ; Morais MB; Fisberg M; Martins A; Machado N. Comparação terapêutica entre o sulfato ferroso e Ferro trivalente em forma de complexo de hidróxido férrico Polimaltosado na deficiência orgânica de ferro [Comparison Of ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a Polymaltose ferric hydroxide com. *Fol Med.* 1985;90:225–229.
 45. Arvas A, Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turk J Pediatr.* 2000;42(4):352-353.
 46. Christofides A, Asante KP, Schauer C, Sharieff W, Owusu-Agyei S, Zlotkin S. Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial. *Matern Child Nutr.* 2006;2(3):169-180. doi:10.1111/j.1740-8709.2006.00060.x
 47. Garbowski MW, Bansal S, Porter JB, Mori C, Burckhardt S, Hider RC. Intravenous iron preparations transiently generate non-transferrin-bound iron from two proposed pathways. *Haematologica.* 2020;Online ahe. doi:10.3324/haematol.2020.250803
 48. Leszek P, Kruszewski M. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J.* 2008;29(4):565-567. doi:10.1093/eurheartj/ehm598
 49. Warady BA, Zobrist RH, Wu J, Finan E. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(9):1320-1327. doi:10.1007/s00467-005-1904-y
 50. Rayado, B.; Carrillo, J.A.; Fernandez-Esteban, J.A.; Gomez-Cedillo, A.; Martin, M.; Coronel P. Estudio comparativo entre 2 proteínas ferricas en la prevencion de la anemia ferropenica gestacional [A comparative study of 2 ferrous proteins in the prevention of iron deficiency anaemia during pregnancy]. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 1997;24(2):(46-50).
 51. Santarpia L, Pagano MC, Cuomo R, Alfonsi L, Contaldo F, Pasanisi F. Iron absorption following a single oral dose of ferrous sulfate or ferric gluconate in patients with gastrectomy. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(1-2):55-59. doi:10.1159/000351447
 52. Zaim M, Piselli L, Fioravanti P, Kanony-Truc C. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial. *Eur J Nutr.* 2012;51(2):221-229. doi:10.1007/s00394-011-0210-7
 53. Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, et al. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(3):579-588. doi:10.1097/MIB.0000000000000314
 54. Abdullah, M.; Ahmed, Z.; Mahmood, S.; Ahmad H. Appraisal of anti-anemic potential of food and synthetic source of iron in women of childbearing age. *Prog Nutr.* 2020;22(4).
 55. Kamal, M.Y.; Rezk, M.M.; Hafez MH. A comparative study for the efficacy of lactoferrin-100 versus lactoferrin-100 and ferrous gluconate versus ferric hydroxide on iron deficiency anemia. *Curr Paediatr Res.* 2021;25(3):444-449.

56. Han XX, Sun YY, Ma AG, et al. Moderate NaFeEDTA and ferrous sulfate supplementation can improve both hematologic status and oxidative stress in anemic pregnant women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(4):514-520.
57. Haliotis FA, Papanastasiou DA. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(6):320-325.
58. Reddy PS, Adsul BB, Gandewar K, Korde KM, Desai A. Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia. *J Indian Med Assoc.* 2001;99(3):154-155.
59. Afzal M, Qureshi SM, Lutafulah M, Iqbal M, Sultan M, Khan SA. Comparative study of efficacy, tolerability and compliance of oral iron preparations (iron edetae, iron polymatose complex) and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anaemia in children. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(11):764-768.
60. Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, Li Z, Dellanna F, Hertel J. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):705-712. doi:10.2215/CJN.05320513
61. Jaber L, Rigler S, Taya A, et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(8):585-588. doi:10.1097/MPH.0b013e3181ec0f2c
62. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, et al. Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol.* 2019;109(1):41-49. doi:10.1007/s12185-018-2501-8
63. Zdravkovic SC, Nagorni SP, Cojbasic I, et al. Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure. *J Int Med Res.* 2019;47(7):3179-3189. doi:10.1177/0300060519847352
64. Arabaci, F.I.; Kaya, A.; Gültekin, A.; Içağasioğlu, F.D.; Mutlu EC. Comparison of efficacies of divalent, trivalent irons and divalent iron plus zinc preparations in paediatric patients with iron deficiency anemia. *Turkiye Klin Pediatr.* 2010;19(3):(210-215).
65. Ozsurekci Y, Unal S, Cetin M, Gumruk F. Comparison of ferrous sulfate, polymaltose complex and iron-zinc in iron deficiency anemia. *Minerva Pediatr.* 2019;71(5):449-454. doi:10.23736/S0026-4946.17.04268-2

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Avaliação Econômica

Ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro (ADF), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). O presente estudo de análise de custo-minimização foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), com o objetivo de avaliar a custo-efetividade dos sais férricos para o tratamento de ADF, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Versão preliminar

3. INTRODUÇÃO

Como apresentado no Parecer Técnico Científico – PTC (**Anexo 1**), não há evidências robustas suficientes para a avaliação do glicinato férrico em comparação ao tratamento oral disponível no SUS, o sulfato ferroso. Com isso, por orientação da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS/DGITS/SCTIE/MS), as análises aqui apresentadas são direcionadas à comparação da ferripolimaltose com o sulfato ferroso.

A análise das evidências da ferripolimaltose foi separada em dois extratos populacionais, a população adulta e a pediátrica e adolescente, sendo feitas análises separadas segundo o estrato populacional, devido às diferenças entre os tratamentos para essas populações.

Para a população pediátrica e adolescente tratamentos com sulfato ferroso (comparador disponível no SUS) são mais eficaz que a intervenção (ferripolimaltose) para aumentar a concentração de Hb (DM: -0,69 [IC95%: -1,00 a -0,38]). Dessa forma, considerando ainda que o tratamento com ferripolimaltose é mais caro que o disponível no SUS, não há justificativa para avaliar a custo-efetividade da ferripolimaltose no tratamento da ADF na perspectiva do SUS para esse estrato populacional.

Para a população adulta, a avaliação de eficácia da concentração sérica de Hb não apontou diferença entre a ferripolimaltose e o comparador (DMP: 0,04; IC95%: -0,22 a 0,30). Contudo, há diferença com significância estatística entre as tecnologias nos desfechos de segurança, favorecendo a ferripolimaltose (incidência de eventos adversos gerais: RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59] e incidência de náusea: RR = 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69]).

Dessa forma, foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) da ferripolimaltose comparada ao tratamento oral atualmente disponível no SUS para ADF, o sulfato ferroso, considerando os desfechos de eventos adversos gerais na população adulta. O presente estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica¹, do Ministério da Saúde. Os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos com base no roteiro para relato de estudos de avaliação econômica², versão brasileira do *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS)³ (Quadro 12).

Quadro 12. Características da análise de custo-efetividade de sais férricos.

Antecedentes e objetivos

A anemia é definida por valores de hemoglobina (Hb) no sangue abaixo do normal para idade e sexo⁴. A principal causa é a deficiência de ferro (DF), a alteração hematológica mais frequente, acometendo 20 a 30% da população mundial^{5,6}. A anemia por deficiência de ferro (ADF) é a anemia mais comum em todas as faixas etárias, devendo ser considerada como uma doença e não apenas como um sinal⁷, em que há diminuição do número de hemácias, da concentração da Hb circulante, da capacidade de transporte de oxigênio e da oxigenação tecidual⁸⁻¹⁰.

Em saúde pública, deve ser dada especial atenção às crianças e gestantes em relação ao tratamento da anemia ou à suplementação profilática de ferro. O tratamento da DF e da ADF consiste, primeiramente, da orientação nutricional e administração de compostos com ferro via oral^{8,10-12}. Contudo, grande parte do ferro suplementar ingerido não é absorvido e é o responsável por taxas elevadas de eventos adversos (EA) gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia, constipação, gosto metálico na boca), sobretudo com a utilização dos suplementos na forma ferrosa¹², que é a opção oral disponível no SUS (sulfato ferroso).

Na tentativa de reduzir EA e melhorar a tolerância e a adesão ao ferro oral, tem-se recomendado^{12, 13-15}:

- Dose única diária de ferro oral;
- Regimes em dias alternados. A taxa de absorção de ferro é 40%-50% maior em dias alternados em comparação a dias consecutivos em doses de 100 e 200 mg;
- Tratamento por, no mínimo, 90 dias podendo chegar a mais de 6 meses, dependendo da intensidade da DF, da continuidade da perda de sangue, da ocorrência de EA e da adesão ao tratamento.

O principal critério de boa resposta terapêutica é o aumento da Hb a partir do 7º dia de tratamento. Espera-se um aumento de, pelo menos, 2 g/dl após 3-4 semanas. Como a ferritina é uma proteína de fase aguda, seus valores podem aumentar em situações de infecção, inflamação ou câncer, sem refletir necessariamente os estoques de ferro. Desta forma, recomenda-se mensurar a concentração de ferritina somente quando houver a normalização da Hb. A obtenção de valores de ferritina ≥ 30 ng/ml indica reconstituição das reservas normais de ferro e sinaliza a suspensão do tratamento¹⁶.

Pelo exposto, foi necessário avaliar nova opção oral de suplementação de ferro para tratamento da ADF no SUS. A intervenção escolhida foi a ferripolimaltose. Como o tratamento é diferenciado entre a população adulta e a pediátrica e adolescente, foram feitas análises separadas segundo o estrato populacional. A avaliação de eficácia, considerando o desfecho supracitado (concentração sérica de Hb), mostrou que o sulfato ferroso (comparador disponível no SUS) é mais eficaz que a intervenção (ferripolimaltose) para aumentar a concentração de Hb (DM: -0,69 [IC95%: -1,00 a -0,38]). Dessa forma, não há justificativa para avaliar a custo-efetividade da ferripolimaltose no tratamento da ADF na perspectiva do SUS para esse estrato populacional. A avaliação de eficácia não apontou diferença entre a intervenção (ferripolimaltose) e comparador para a população adulta (DMP: 0,04 [IC95%: -0,22 a 0,30]), contudo, há diferença com significância estatística entre as tecnologias nos desfechos de segurança, favorecendo a ferripolimaltose (incidência de eventos adversos gerais: RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59] e incidência de náusea: RR = 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69]).

Dessa forma, foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) da ferripolimaltose comparada ao tratamento oral atualmente disponível no SUS para ADF, o sulfato ferroso, considerando os desfechos de eventos adversos gerais na população adulta.

População-alvo	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro
Tipo de avaliação econômica	Custo-efetividade
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	- Ferripolimaltose - Sulfato ferroso
Horizonte temporal	Foi considerado o período de 6 meses de tratamento (considerado como um ciclo de tratamento)
Taxa de desconto	Não aplicada devido ao curto horizonte temporal
Escolha do desfecho de saúde	Segurança (eventos adversos gerais)
Mensuração da efetividade	Baseados na meta-análise de eventos adversos em pacientes adultos com ADF (Anexo 1). RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59]
Estimativa de recursos e custos	Custos diretos médicos, verificados no Banco de Preços em Saúde (BPS), foram considerados os menores valores de compra públicas na modalidade pregão, realizadas no período de 15/03/2021 a 15/09/2022 e valores da tabela SIGTAP.
Moeda, data dos preços e conversão	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Pressupostos	Tratamento de um ciclo de 6 meses considerando, para cada tecnologia, as probabilidades de ocorrência de eventos adversos gerais, os custos de tratamento, os custos de acompanhamento e os custos para

	tratamento dos eventos adversos.
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.
Custos e desfechos incrementais	Em comparação com o sulfato ferroso disponível no SUS, a ferripolimaltose apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 126,05 por evento adverso evitado em indivíduos adultos com ADF.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

Considerou-se como população elegível pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade foram:

- 1- Ferripolimaltose
- 2- Sulfato Ferroso

4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi definido como 6 meses de tratamento para anemia por deficiência de ferro, considerado um ciclo de tratamento. Isso porque, segundo a literatura, a duração do tratamento é de no mínimo 90 dias¹⁷, mas pode se estender a mais de 6 meses¹⁸, dependendo da intensidade da deficiência de ferro, da continuidade da perda de sangue, da ocorrência de EA e, consequentemente, da adesão terapêutica^{19,20,21}.

4.5 Taxa de desconto

Não aplicada, devido ao curto período de horizonte temporal adotado.

4.6 Desfechos de saúde

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade pela incidência de eventos adversos gerais. A análise se justifica pelos resultados encontrados na meta-análise realizada em população adulta (descritos no Anexo 1), em que não houve diferença estatisticamente significativa entre a ferripolimaltose e o sulfato ferroso na concentração sérica de Hb – principal parâmetro utilizado como indicador de boa resposta terapêutica, mas houve diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias no desfecho de segurança eventos adversos gerais, favorecendo a ferripolimaltose (RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59]).

Não foram considerados os resultados de ferritina sérica, pois, segundo a literatura, a dosagem sérica do parâmetro deve ser considerada após a normalização da Hb, para sinalizar a suspensão do tratamento. A obtenção de valores de ferritina ≥ 30 ng/ml indica reconstituição das reservas normais de ferro no organismo¹⁶.

Apesar dos eventos adversos (EA) gastrointestinais serem comuns com a suplementação oral de ferro, são facilmente manejáveis e nem sempre exigem intervenções. Os EA relatados nos estudos clínicos, em regra, não exigem intervenção. Ademais, não houve relato de EA graves – qualquer EA com risco de vida, resultando em morte, incapacidade do paciente, internação ou hospitalização prolongada, anomalia congênita, defeito de nascença ou dano permanente. Contudo, considerando que a incidência de eventos adversos é único desfecho para o qual os tratamentos apresentaram diferenças mais consistentes, esse desfecho foi avaliado nesta análise econômica.

4.7 Estimativa de recursos e custos

Os custos dos tratamentos foram calculados considerando os dados extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS)²². Foram considerados os menores valores de compras públicas na modalidade pregão, realizadas no período de 15/03/2021 a 15/09/2022. Valores *outliers* foram desconsiderados. As quantidades de medicamentos necessárias em cada tratamento foram calculadas de acordo com as posologias preconizadas nas bulas dos medicamentos referência para a população adulta.

Também foram computados os custos de acompanhamento dos pacientes, conforme orientações do PCDT de ADF, e as estimativas de custo de tratamento para controle dos EAs dos tratamentos avaliados durante o horizonte temporal. O custo de tratamento de EAs foi estimado considerando uma média de custo de tratamento de eventos gastrointestinais mais frequentes relatados nos estudos (náuseas, vômito, constipação e diarreia) baseados na utilização de medicamentos sintomático disponíveis no SUS, disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2022, nas doses recomendadas em bula e durante todo o tratamento. Não foi considerado custo de administração para o ferro oral (seja intervenção ou comparador). Os custos de tratamento são descritos na **Error! Reference source not found.** Como custo final para cada ciclo foi estimada a média de custo por paciente nas diferentes opções de apresentações e tratamentos.

Tabela 11 - Custos considerados na análise.

	Medicamento/Apresentação ou Consultas e Exames	Preço Unitário [1]	Posologia [2]	Custo Semestral/Paciente	Custo médio estimado/Paciente	Fonte
Tratamento com sulfato ferroso	Sulfato ferroso, dosagem:5 mg/ml, xarope Frasco 60 ml	R\$ 1,08	Adultos: 1 colher de chá (5 mL), 2x/dia	R\$ 32,40	R\$ 18,49	BPS/SIASG e bula dos medicamentos
	Sulfato ferroso, dosagem:5 mg/ml, xarope Frasco 100 ml	R\$ 0,78		R\$ 14,04		
	Sulfato ferroso, dosagem:25 mg/ml. Solução oral; frasco 30,00 ml	R\$ 0,58	Adultos: 40 a 150 gotas/dia. Cada mL (25 gotas) *Dose adotada: 120mg/dia	R\$ 16,70		
	Sulfato ferroso, dosagem:40 mg, comprimido	R\$ 0,02	Adultos: 1 a 4 comprimidos/dia *Dose adotada: 120mg/dia	R\$ 10,80		
Tratamento com ferripolimaltose	Ferripolimaltose - Hidróxido de ferro III, concentração:50 mg/ml, forma farmacêutica: solução oral – gotas; frasco 30,00 ml	R\$ 4,06	Adultos: 40-120 gotas/dia Cada mL (20 gotas) *Dose adotada: 100mg/dia	R\$ 63,00	R\$ 87,08	BPS/SIASG e bula dos medicamentos
	Ferripolimaltose - Hidróxido de ferro III, concentração:100 mg, forma farmacêutica: comprimido mastigável	R\$ 0,7	Adultos: 1 a 2 comprimidos mastigáveis em uma ou mais tomadas 100 a 200 mg de ferro elementar/dia *Dose adotada: 100mg/dia	R\$ 111,15		
Acompanhamento	Consulta médica	R\$ 10,00	Consultas clínicas de rotina, no mínimo a cada oito semanas	R\$ 30,00	R\$ 89,10 (soma das ações de acompanhamento)	SIGTAP 03.01.01.007-2 e PCDT de ADF
	Hemograma completo	R\$ 4,11		R\$ 12,33		SIGTAP 02.02.02.038-0 e PCDT de ADF
	Dosagem de ferritina	R\$ 15,59		R\$ 46,77		SIGTAP 02.02.01.038-4 e PCDT de ADF
Tratamento de eventos adversos	Cloridrato e metoclopramida – comprimido de 10 mg	R\$ 0,04	1 comp., 3x ao dia, via oral	R\$ 3,60	R\$ 15,367 (atendimento médico + média de um dos tratamentos de eventos adversos)	BPS/SIASG e bula dos medicamentos
	Lactulose – xarope frasco 120 mL	R\$ 4,85	Adultos: 30 mL/dia	R\$ 4,85		
	Sais para reidratação oral - envelope	R\$ 0,465	Estimativa da utilização de 10 envelopes para reidratação após eventos adversos gastrointestinais	R\$ 4,65		
	Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	R\$ 11,00	1 evento	R\$ 11,00		SIGTAP 03.01.06.009-6

[1] Menor preço de compras públicas na modalidade pregão na base BPS, consultada no período entre 15/03/2021 a 15/09/2022. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

[2] Dose definida como base na posologia das bulas dos medicamentos de referência avaliados.

*Posologia considerando doses diárias próximas de ferro elementar (100mg e 120mg) contidas nas bulas dos fármacos.

NOTA: Apesar de serem encontradas no mercado outras apresentações da ferripolimaltose (conforme tabela CMED), nem todas possuem código BR. E, das que possuem cadastro no CATMAT (Catálogo de Materiais do Portal de Compras do Governo Federal), não há histórico de compras públicas por pregão no BPS de todas elas.

4.8 Modelo econômico

Foi construído um modelo de árvore de decisão utilizando o *software* TreeAge Pro® (versão 2021) para comparar os custos, benefícios e relação de custo-efetividade de dois tratamentos diferentes para uma coorte hipotética de adultos com ADF em um único ciclo de 6 meses.

A análise avalia a diferença de incidência de EAs entre as tecnologias, incorporando os custos decorrentes do tratamento dos EAs, do acompanhamento e do tratamento dos pacientes com ferripolimaltose ou sulfato ferroso.

Os pacientes iniciaram o modelo sendo tratados com ferripolimaltose ou sulfato ferroso e as probabilidades de ocorrência de EAs foram aplicadas, assim como os custos de tratamento e acompanhamento. Ao final, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada (**Figura 1**). Foi considerada apenas a resposta (ou não resposta) de um único ciclo de tratamento.

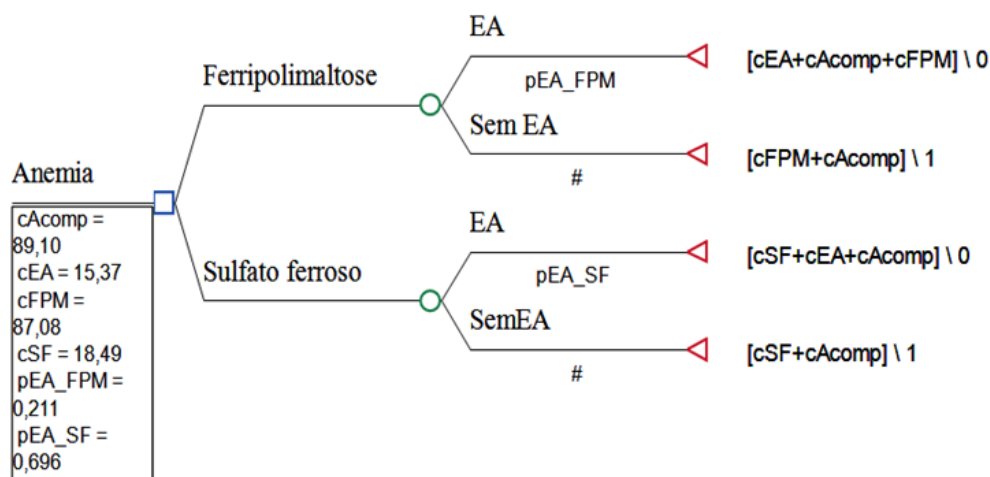


Figura 21. Árvore de decisão da avaliação de custo-efetividade da ferripolimaltose comparada ao sulfato ferroso.

As variáveis utilizadas no modelo estão apresentadas na **Tabela 2** abaixo:

Tabela 12. Variáveis utilizadas no modelo econômico

Variável	Descrição da variável	Valores	Fonte
cFPM	Custo do tratamento com o medicamento ferripolimaltose	R\$ 87,08	BPS/SIASG e bula do medicamento
cSF	Custo do tratamento com o medicamento sulfato ferroso	R\$ 18,49	BPS/SIASG e bula do medicamento
cEA	Custo de tratamento de eventos adversos gerais	R\$ 15,37	BPS/SIASG e bula do medicamento
cAcomp	Custo do acompanhamento de pacientes com ADF	R\$ 89,10	PCDT de ADF e SIGTAP
pEA_FPM	Probabilidade ocorrência de eventos adversos gerais em pacientes tratados com ferripolimaltose	0,211	PTC (Anexo 1)
pEA_SF	Probabilidade ocorrência de eventos adversos gerais em pacientes tratados com sulfato ferroso	0,696	PTC (Anexo 1)

4.9 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionada à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Uma análise de sensibilidade determinística onde foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo foi realizada para verificar as mudanças no RCEI final. Os valores mínimos e máximos dos IC95% da meta-análise (**Anexo 1**) foram utilizados para as variações das probabilidades de eventos adversos gerais; os custos de tratamento foram variados de acordo com os valores mínimos e máximos dentro das apresentações avaliadas.

Para a análise probabilística (simulação de Monte Carlo) foram calculados os desvios padrão da variação de 20% em cada parâmetro.

A **Tabela 3** apresenta as variáveis aplicadas nas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Tabela 13. Variáveis utilizadas nas análises de sensibilidade

Variável	Análise de sensibilidade determinística		Análise de sensibilidade probabilística		
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão (±20%)	Distribuição
cFPM	R\$ 63,00	R\$ 111,15	R\$ 87,08	R\$ 17,42	Gama
cSF	R\$ 10,80	R\$ 32,40	R\$ 18,49	R\$ 3,70	Gama
cEA	R\$ 11,60	R\$ 21,10	R\$ 15,37	R\$ 3,07	Gama
cAcomp	NA	NA	R\$ 89,10	R\$ 17,82	Gama

pEA_FPM	0,124	0,365	0,211	R\$ 0,04	Beta
pEA_SF	0,409	1,000	0,696	R\$ 0,14	Beta

5. RESULTADOS

5.1 Análise de custo-efetividade

Os resultados da análise de custo-efetividade e a RCEI são apresentados na **Tabela 4**. Em comparação com o sulfato ferroso, a ferripolimaltose apresentou uma RCEI de R\$ 126,05 por evento adverso evitado. Apesar de promover menos eventos adversos, a ferripolimaltose possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com sulfato ferroso disponível no SUS.

Tabela 14. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)	Dominância
Sulfato ferroso	R\$ 118,29		0,30			Não dominado
Ferripolimaltose	R\$ 179,42	R\$ 61,14	0,79	0,485	R\$ 126,05	Não dominado

5.2 Análise de sensibilidade

A **Figura 2** apresenta o diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da comparação dos regimes terapêuticos na população com ADF. Na análise, as variáveis que mais influenciaram o modelo foram a probabilidade de eventos adversos com o sulfato ferroso, o custo de tratamento com a ferripolimaltose e a probabilidade de eventos adversos com a ferripolimaltose.

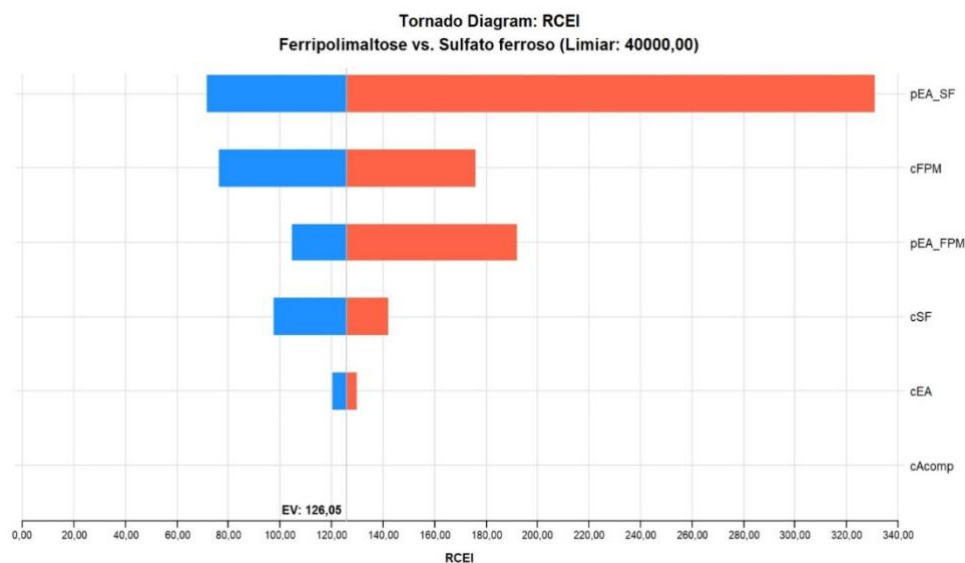


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.

A **Figura 3** apresenta a análise de sensibilidade probabilística multivariada (Monte Carlo), utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez dos resultados. Após 1.000 simulações verificou-se que 100% das iterações encontram-se no quadrante superior à direita, sendo que a ferripolimaltose se mantém com maior efetividade, porém com maior custo.

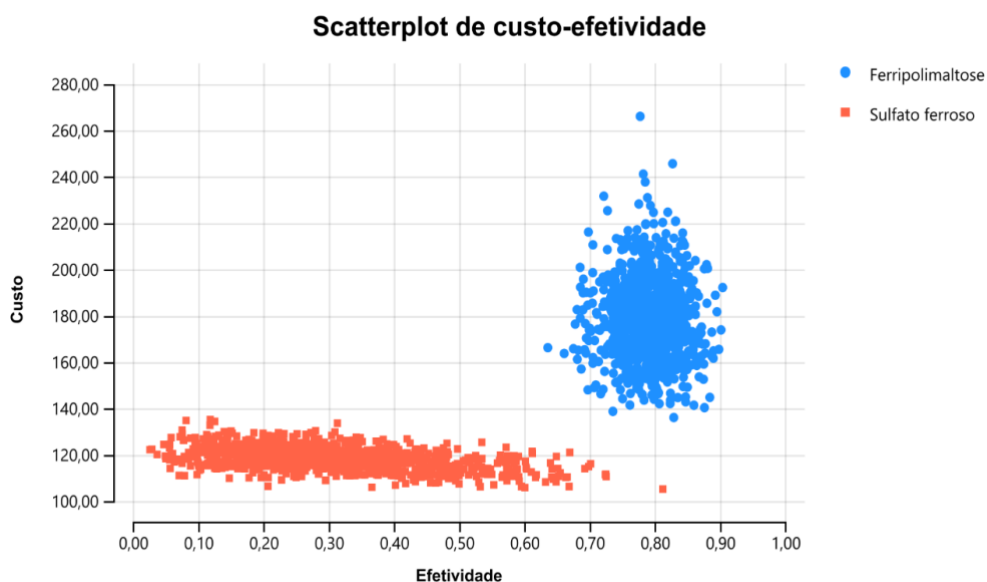


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.

6. LIMITAÇÕES

A presente análise tem as seguintes limitações:

- Os estudos utilizados estavam em sua maioria associados a alto risco ou a algumas preocupações quanto ao risco de viés e qualidade da evidência dos desfechos considerada baixa a muito baixa para a maioria das comparações.
- Incertezas das evidências que embasaram a escolha da análise. Apesar de serem provenientes de estudos de comparações diretas, são oriundas predominantemente de estudos de baixa qualidade metodológica, cujo desfecho principal mensurado foi a concentração sérica final de Hb, sem encontrar diferenças de eficácia neste desfecho.
- A análise foi realizada apenas para a população adulta, já que não houve dados que justificassem uma avaliação em crianças e adolescentes. Na população pediátrica, o comparador foi superior em termos de eficácia e é mais barato que a intervenção.
- A mensuração de custos de tratamento de eventos adversos gerais não possui validação devido à grande diferença de tratamentos entre pacientes e ausência de estudos que avaliem o tratamento de eventos adversos gerais em pacientes com ADF que recebem tratamento com as tecnologias avaliadas. Os estudos incluídos no PTC destacam que os eventos adversos resultantes do uso das tecnologias são de fácil manejo e não necessitaram de intervenção.

7. CONCLUSÕES

Pela avaliação da análise de custo-efetividade identificou-se que, a RCEI para a comparação entre o sulfato ferroso e a ferripolimaltose foi de R\$ 126,05 por evento adverso evitado em indivíduos adultos com ADF. Apesar de aparentemente causar menos eventos adversos, o tratamento com ferripolimaltose é mais caro que o tratamento com sulfato ferroso disponível no SUS.

A análise de sensibilidade mostrou que, apesar da variação dos parâmetros, não houve alteração nos resultados do cenário base, ou seja, a ferripolimaltose manteve-se mais segura, porém com maior custo em relação ao sulfato ferroso.

Contudo, é necessário ponderar os resultados pelas limitações presentes neste estudo, entre elas avaliação de custos com eventos adversos leves, que, em geral, são manejáveis com a alteração na administração da intervenção e não necessitam de intervenção. Os dados foram calculados apenas para população adulta. Desse modo, não é possível fazer inferência para população infanto-juvenil.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica. [Internet]. 2a edição. Brasília.
2. Silva, Everton Nunes da; Silva, Marcus Tolentino; Augustovski F et al. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol. Serv Epidemiol Serv Saúde [Internet]*. 2017;26((4)):895-898.
3. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BJOG An Int J Obs Gynaecol [Internet]*. 120((6)):765–70.
4. World, Health O. Iron Deficiency Anaemia - Assessment, Prevention and Control. *A Guid Program Manag.* 2001;WHO/NHD/01.
5. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-454. doi:10.1017/S1368980008002401
6. Silla LM da R, Zelmanowicz A, Mito I, et al. High prevalence of anemia in children and adult women in an urban population in southern Brazil. *PLoS One*. 2013;8(7):e68805. doi:10.1371/journal.pone.0068805
7. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107(5):1747-1750. doi:10.1182/blood-2005-07-3046
8. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-1843. doi:10.1056/NEJMra1401038
9. B. E. Disorders of iron metabolism. *Williams Hematology [Internet]*. Published online 2006:511-553.
10. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-39. doi:10.1182/blood-2018-05-815944
11. Cançado R. Tratamento da anemia ferropênica: alternativas ao sulfato ferroso. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31((3)):1-2.
12. Cançado RD; Lobo C; Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(121–8.).
13. Stoffel NU; Cercamondi CI; Brittenham G; et al. No Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4:e524–e533.
14. Moretti D; Goede JS; Zeder C; et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126((17)):1981-1989.
15. Stoffel NU; Zeder C; Brittenham GM; et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105:1232–1239.
16. Cançado RD. “Atualização nas anemias por deficiência de ferro: quando e quem investigar e como tratar? - Discussão das últimas diretrizes segundo a visão do hematologista”. Atualização nas anemias por deficiência de ferro: quando e quem investigar e como tratar? - Artículos - IntraMed,.
17. Cançado R LCF. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. *Ver Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:121-128.
18. Schrier SL AM. Treatment of the adult with iron deficiente anemia. *UpToDate [Internet]*.
19. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372((19)):1832–43.
20. CANCELED RD, CHIATTONE C. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. 2010;32:240-246.

21. Bortolini GA FM. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol e Hemoter.* 2010;32:105-113.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet].

Versão preliminar

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso

Outubro de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro (ADF) e intolerância a sulfato ferroso, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). A presente análise de impacto orçamentário foi elaborada pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de ADF em pacientes intolerantes ao sulfato ferroso, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise de impacto orçamentário (AIO) para a estimar o custo incremental da incorporação da ferripolimaltose comparada ao tratamento oral recomendando no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Anemia por Deficiência de Ferro (ADF), com sulfato ferroso.

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário¹ do Ministério da Saúde.

4.1 Perspectiva

Nesta AIO, foi adotada a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹.

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027), conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde¹.

4.3 Custos do tratamento

Para o cálculo dos custos do tratamento foram considerados apenas os custos diretos, correspondentes ao custo de aquisição dos medicamentos em compras públicas. Para tanto foram conduzidas consultas na base de dados do Banco de Preços em Saúde (BPS). Foram considerados os menores valores de compras públicas por pregão, realizadas no período de 15/03/2021 a 15/09/2022.

As quantidades unitárias necessárias para cada tratamento foram calculadas de acordo com as posologias preconizadas nas respectivas bulas dos referidos medicamentos. Apesar de serem recomendadas doses diferenciadas segundo os estratos populacionais, para os cálculos dessa análise foram consideradas as doses médias de 120mg/dia para sulfato ferroso e de 100mg/dia para ferripolimaltose. Os preços dos medicamentos e os respectivos custos mensais dos tratamentos por ciclo são apresentados na **Tabela 15**. Cabe destacar que foi considerado como um ciclo de tratamento o período de 6 meses, tempo necessário para repor as reservas de ferro do organismo e normalização dos níveis de Hb. Ademais, é o tratamento recomendado pelo PCDT de ADF vigente².

Tabela 15 - Custos unitários dos medicamentos e custos de tratamento estimados.

Medicamento, Apresentação	Preço Unitário (Compras Públicas) [1]	Posologia [2]	Custo Mensal/ Paciente	Custo de Ciclo/Paciente
SULFATO FERROSO, DOSAGEM:5 MG/ML, XAROPE FRASCO 60 ML	R\$ 1,08	Adultos: 1 colher de chá (5 mL), 2x/dia	R\$ 5,40	R\$ 32,40
SULFATO FERROSO, DOSAGEM:5 MG/ML, XAROPE FRASCO 100 ML	R\$ 0,78		R\$ 2,34	R\$ 14,04
SULFATO FERROSO, DOSAGEM:25 MG/ML. SOLUÇÃO ORAL; FRASCO 30,00 ML	R\$ 0,58	Adultos: 40 a 150 gotas/dia Gestantes: 60 a 120 gotas Cada mL (25 gotas) *Doses adotadas: 120mg/dia e 160mg/dia	R\$ 2,78 (120mg/dia) R\$ 3,71 (160mg/dia)	R\$ 16,70 (120mg/dia) R\$ 22,27 (160mg/dia)
SULFATO FERROSO, DOSAGEM:40 MG, COMPRIMIDO	R\$ 0,02	Adultos: 1 a 4 comprimidos/dia Gestantes: 2 a 3 comprimidos/dia *Doses adotadas: 120mg/dia e 160mg/dia	R\$ 1,80 (120mg/dia) R\$ 2,40 (160mg/dia)	R\$ 10,80 (120mg/dia) R\$ 14,40 (160mg/dia)
FERRIPOLIMALTOSE HIDRÓXIDO DE FERRO III, CONCENTRAÇÃO:50 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO ORAL – GOTAS FRASCO 30,00 ML	R\$ 5,25	40-120 gotas/dia (100-300 mg de ferro) Cada mL (20 gotas)	R\$ 10,50 (100mg/dia) R\$ 21,00 (200mg/dia)	R\$ 63,00 (100mg/dia) R\$ 126,00 (200mg/dia)
FERRIPOLIMALTOSE HIDRÓXIDO DE FERRO III, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACEUTICA:COMPRIMIDO MASTIGÁVEL	R\$ 0,6175	1 a 2 comprimidos mastigáveis em uma ou mais tomadas 100 a 200 mg de ferro elementar/dia	R\$ 18,525 (100mg/dia) R\$ 37,05 (200mg/dia)	R\$ 111,15 (100mg/dia) R\$ 222,30 (200mg/dia)

[1] Menor preço de compras públicas na modalidade pregão na base BPS, consultada no período entre 15/03/2021 a 15/09/2022. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

[2] Dose definida como base na posologia das bulas dos medicamentos de referência avaliados.

*Posologia considerando doses de ferro elementar mais próximas das prescritas para intervenção (ferripolimaltose).

4.4 População

Para estimar a população elegível foi considerada a análise por demanda aferida. Obteve-se junto ao Ministério da Saúde o número de indivíduos com ADF tratados no país com as apresentações de sulfato ferroso indicadas no PCDT de ADF. Para tanto foram extraídos os registros constantes no banco de dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), para o período 2017 até 2021³.

A BNAFAR é a consolidação dos dados nacionais de posição de estoque, entradas, saídas, avaliações e dispensações realizadas pelos estabelecimentos de saúde dos Municípios, Estados e Distrito Federal para os medicamentos padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), e do Programa Farmácia Popular do Brasil³.

Com os dados da série histórica do BNAFAR, foi projetada a tendência, por regressão linear, para estimar o número de indivíduos com ADF utilizando reposição oral de ferro nos anos do horizonte temporal da AIO para cada apresentação (**Tabela 2**).

Tabela 16 – Quantidade de usuários das diferentes apresentações de sulfato ferroso no SUS

Apresentação	Quantidade de usuários (BNAFAR)					Quantidade de usuários (projeção)					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Sulfato ferroso (5mg/ml de ferro elementar) xarope 100 ml	5.759	7.665	10.608	6.578	7.295	8.177	8.375	8.574	8.772	8.971	9.169
Sulfato ferroso (5mg/ml de ferro elementar) xarope 60 ml	145	206	549	487	476	656	750	844	938	1.033	1.127
Sulfato ferroso (25mg/ml de ferro elementar) solução oral 30 ml	18.517	37.523	158.841	171.707	197.202	264.224	313.380	362.535	411.690	460.846	510.001
Sulfato ferroso (40mg de ferro elementar) comprimido	120.773	208.398	598.764	831.248	891.278	1.179.250	1.395.636	1.612.022	1.828.408	2.044.794	2.261.180
TOTAL	145.194	253.792	768.762	1.010.020	1.096.251	1.452.306	1.718.141	1.983.975	2.249.809	2.515.643	2.781.477

Versão preliminar

4.5 Market share e taxa de difusão

Considerando as premissas acima, foi estimado o Cenário referência, no qual a ferripolimaltose não é uma opção terapêutica, ou seja, neste cenário estima-se a utilização do sulfato ferroso sem a incorporação da ferripolimaltose. Foram desenhados também cenários alternativos, como o Cenário Base, em que se considera a incorporação da ferripolimaltose com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 30% e atingindo 50% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise.

Outros dois cenários alternativos foram projetados considerando a estimativa de que 35% a 55% dos pacientes apresentam eventos adversos ao sulfato ferroso e poderia migrar para a utilização da ferripolimaltose⁴. Assim, foi construído um Cenário alternativo 1 (conservador) com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 15% e atingindo 35% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise; e um Cenário alternativo 2 (agressivo), com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 35% e atingindo 55% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise.

Analisando os dados do BNAFAR é possível visualizar a proporção de uso de cada uma das apresentações de sulfato ferroso ao longo do tempo. O uso da apresentação de comprimidos de 40 mg corresponde a maior parcela dos tratamentos efetuados (81%), seguido da solução oral (18%), xarope frasco de 100 mL (0,4%) e xarope frasco de 60 mL (0,05%). Considerando que as apresentações de xarope são utilizadas por um número muito inferior de indivíduos, foi considerado que não sofreriam alterações dentro dos cenários propostos. As taxas de difusão e *market share* aplicados para a introdução da ferripolimaltose consideraram a substituição gradual das apresentações de sulfato ferroso pelas apresentações correspondentes de ferripolimaltose na mesma proporção de utilização, ou seja, comprimidos de ferripolimaltose foram difundidos com relação aos comprimidos de sulfato ferroso e solução oral de ferripolimaltose foi difundida em relação à solução de sulfato ferroso.

A **Tabela 3** detalha distribuições de mercado dos diferentes cenários propostos.

Tabela 17. Distribuição de mercado entre intervenção e comparadores no Cenários Base, Cenário alternativo 1 (conservador) e Cenário alternativo 2 (agressivo).

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027
CENÁRIO BASE					
<i>Taxa de difusão da ferripolimaltose</i>	30%	35%	40%	45%	50%
Sulfato ferroso (25mg/ml de ferro elementar) solução oral	13,30%	12,35%	11,40%	10,45%	9,50%
Sulfato ferroso (40mg de ferro elementar) comprimido	56,70%	52,65%	48,60%	44,55%	40,50%
Ferripolimaltose (50 mg/ml) solução oral gotas	5,70%	6,65%	7,60%	8,55%	9,50%
Ferripolimaltose 100 mg, comprimido	24,30%	28,35%	32,40%	36,45%	40,50%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%
CENÁRIO ALTERNATIVO 1 (conservador)					
<i>Taxa de difusão da ferripolimaltose</i>	15%	20%	25%	30%	35%
Sulfato ferroso (25mg/ml de ferro elementar) solução oral	16,15%	15,20%	14,25%	13,30%	12,35%
Sulfato ferroso (40mg de ferro elementar) comprimido	68,85%	64,80%	60,75%	56,70%	52,65%
Ferripolimaltose (50 mg/ml) solução oral gotas	2,85%	3,80%	4,75%	5,70%	6,65%
Ferripolimaltose 100 mg, comprimido	12,15%	16,20%	20,25%	24,30%	28,35%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%
CENÁRIO ALTERNATIVO 2 (agressivo)					
<i>Taxa de difusão da ferripolimaltose</i>	35%	40%	45%	50%	55%
Sulfato ferroso (25mg/ml de ferro elementar) solução oral	12,35%	11,40%	10,45%	9,50%	8,55%
Sulfato ferroso (40mg de ferro elementar) comprimido	52,65%	48,60%	44,55%	40,50%	36,45%
Ferripolimaltose (50 mg/ml) solução oral gotas	6,65%	7,60%	8,55%	9,50%	10,45%
Ferripolimaltose 100 mg, comprimido	28,35%	32,40%	36,45%	40,50%	44,55%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

5 RESULTADOS

5.1 Cenário Referência

Considerando a população elegível e os custos de tratamento, foi calculado o impacto orçamentário da utilização do sulfato ferroso nos anos do horizonte temporal proposto sem a incorporação da ferripolimaltose (Tabela 4). A expectativa é que sejam gastos aproximadamente R\$ 20 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 133,9 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027).

Tabela 18. Impacto orçamentário do Cenário Referência.

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 117.585	R\$ 120.379	R\$ 123.159	R\$ 125.953	R\$ 128.733	R\$ 615.808
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 24.300	R\$ 27.346	R\$ 30.391	R\$ 33.469	R\$ 36.515	R\$ 152.021
Sulfato ferroso, solução oral	R\$ 5.233.446	R\$ 6.054.335	R\$ 6.875.223	R\$ 7.696.128	R\$ 8.517.017	R\$ 34.376.148
Sulfato ferroso, comprimido	R\$ 15.072.869	R\$ 17.409.838	R\$ 19.746.806	R\$ 22.083.775	R\$ 24.420.744	R\$ 98.734.032
Ferripolimaltose, solução oral	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ferripolimaltose, comprimido	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Total	R\$ 20.448.200	R\$ 23.611.897	R\$ 26.775.579	R\$ 29.939.325	R\$ 33.103.008	R\$ 133.878.010

5.2 Cenário alternativo (Base)

Considerando a população elegível, as taxas de difusão e os custos de tratamento, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação da ferripolimaltose no SUS no Cenário Base (**Tabela 5**). A estimativa é que o impacto orçamentário seja de aproximadamente R\$ 67 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 552,2 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027).

Tabela 19. Impacto orçamentário do Cenário Base.

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 117.585	R\$ 120.379	R\$ 123.159	R\$ 125.953	R\$ 128.733	R\$ 615.808
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 24.300	R\$ 27.346	R\$ 30.391	R\$ 33.469	R\$ 36.515	R\$ 152.021
Sulfato ferroso, solução oral	R\$ 3.816.163	R\$ 4.091.849	R\$ 4.283.186	R\$ 4.390.174	R\$ 4.412.813	R\$ 20.994.186
Sulfato ferroso, comprimido	R\$ 10.521.208	R\$ 11.281.279	R\$ 11.808.797	R\$ 12.103.765	R\$ 12.166.180	R\$ 57.881.229
Ferripolimaltose, solução oral	R\$ 6.169.844	R\$ 8.311.863	R\$ 10.772.085	R\$ 13.550.511	R\$ 16.647.140	R\$ 55.451.444
Ferripolimaltose, comprimido	R\$ 46.406.043	R\$ 62.517.086	R\$ 81.021.472	R\$ 101.919.201	R\$ 125.210.273	R\$ 417.074.075
Total	R\$ 67.055.144	R\$ 86.349.802	R\$ 108.039.091	R\$ 132.123.073	R\$ 158.601.654	R\$ 552.168.764

O impacto orçamentário incremental foi calculado pela diferença entre o Cenário Base e o Cenário Referência. A estimativa é que o impacto orçamentário incremental da incorporação da ferripolimaltose no Cenário Base seja de aproximadamente R\$ 46,6 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 418,3 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027) (**Tabela 6**).

Tabela 20. Impacto orçamentário incremental do Cenário Base.

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Sulfato ferroso, solução oral	-R\$ 1.417.283	-R\$ 1.962.485	-R\$ 2.592.037	-R\$ 3.305.954	-R\$ 4.104.203	-R\$ 13.381.962
Sulfato ferroso, comprimido	-R\$ 4.551.661	-R\$ 6.128.559	-R\$ 7.938.009	-R\$ 9.980.010	-R\$ 12.254.564	-R\$ 40.852.803
Ferripolimaltose, solução oral	R\$ 6.169.844	R\$ 8.311.863	R\$ 10.772.085	R\$ 13.550.511	R\$ 16.647.140	R\$ 55.451.444
Ferripolimaltose, comprimido	R\$ 46.406.043	R\$ 62.517.086	R\$ 81.021.472	R\$ 101.919.201	R\$ 125.210.273	R\$ 417.074.075
Total	R\$ 46.606.944	R\$ 62.737.905	R\$ 81.263.512	R\$ 102.183.747	R\$ 125.498.646	R\$ 418.290.754

5.3 Cenário alternativo 1 (conservador)

Considerando a população elegível, as taxas de difusão e os custos de tratamento, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação da ferripolimaltose no SUS no Cenário alternativo 1 (conservador) (**Tabela 7**). A estimativa é que o impacto orçamentário seja de aproximadamente R\$ 43,8 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 400,2 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027).

Tabela 21. Impacto orçamentário do Cenário alternativo 1 (conservador).

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 117.585	R\$ 120.379	R\$ 123.159	R\$ 125.953	R\$ 128.733	R\$ 615.808
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 24.300	R\$ 27.346	R\$ 30.391	R\$ 33.469	R\$ 36.515	R\$ 152.021
Sulfato ferroso, solução oral	R\$ 4.633.912	R\$ 5.036.122	R\$ 5.353.983	R\$ 5.587.495	R\$ 5.736.657	R\$ 26.348.169
Sulfato ferroso, comprimido	R\$ 12.775.753	R\$ 13.884.651	R\$ 14.760.997	R\$ 15.404.791	R\$ 15.816.035	R\$ 72.642.226
Ferripolimaltose, solução oral	R\$ 3.084.922	R\$ 4.749.636	R\$ 6.732.553	R\$ 9.033.674	R\$ 11.652.998	R\$ 35.253.784
Ferripolimaltose, comprimido	R\$ 23.203.022	R\$ 35.724.049	R\$ 50.638.420	R\$ 67.946.134	R\$ 87.647.191	R\$ 265.158.816
Total	R\$ 43.839.494	R\$ 59.542.183	R\$ 77.639.503	R\$ 98.131.516	R\$ 121.018.128	R\$ 400.170.824

O impacto orçamentário incremental foi calculado pela diferença entre o Cenário alternativo 1 (conservador) e o Cenário Referência. A estimativa é que o impacto orçamentário incremental da incorporação da ferripolimaltose no Cenário alternativo 1 (conservador) seja de aproximadamente R\$ 23,4 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 266,3 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027) (**Tabela 8**).

Tabela 22. Impacto orçamentário incremental do Cenário alternativo 1 (conservador).

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Sulfato ferroso, solução oral	-R\$ 599.534	-R\$ 1.018.212	-R\$ 1.521.240	-R\$ 2.108.634	-R\$ 2.780.359	-R\$ 8.027.979
Sulfato ferroso, comprimido	-R\$ 2.297.116	-R\$ 3.525.187	-R\$ 4.985.810	-R\$ 6.678.984	-R\$ 8.604.709	-R\$ 26.091.806
Ferripolimaltose, solução oral	R\$ 3.084.922	R\$ 4.749.636	R\$ 6.732.553	R\$ 9.033.674	R\$ 11.652.998	R\$ 35.253.784
Ferripolimaltose, comprimido	R\$ 23.203.022	R\$ 35.724.049	R\$ 50.638.420	R\$ 67.946.134	R\$ 87.647.191	R\$ 265.158.816
Total	R\$ 23.391.294	R\$ 35.930.286	R\$ 50.863.924	R\$ 68.192.191	R\$ 87.915.120	R\$ 266.292.814

5.4 Cenário alternativo 2 (agressivo)

Considerando a população elegível, as taxas de difusão e os custos de tratamento, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação da ferripolimaltose no SUS no Cenário alternativo 2 (agressivo) (**Tabela 9**). A estimativa é que o impacto orçamentário seja de aproximadamente R\$ 74,8 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 602,8 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027).

Tabela 23. Impacto orçamentário do Cenário alternativo 2 (agressivo).

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 117.585	R\$ 120.379	R\$ 123.159	R\$ 125.953	R\$ 128.733	R\$ 615.808
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 24.300	R\$ 27.346	R\$ 30.391	R\$ 33.469	R\$ 36.515	R\$ 152.021
Sulfato ferroso, solução oral	R\$ 3.543.580	R\$ 3.777.092	R\$ 3.926.254	R\$ 3.991.068	R\$ 3.971.532	R\$ 19.209.525
Sulfato ferroso, comprimido	R\$ 9.769.693	R\$ 10.413.488	R\$ 10.824.731	R\$ 11.003.422	R\$ 10.949.562	R\$ 52.960.897
Ferripolimaltose, solução oral	R\$ 7.198.152	R\$ 9.499.272	R\$ 12.118.596	R\$ 15.056.123	R\$ 18.311.854	R\$ 62.183.997
Ferripolimaltose, comprimido	R\$ 54.140.384	R\$ 71.448.098	R\$ 91.149.156	R\$ 113.243.556	R\$ 137.731.301	R\$ 467.712.495
Total	R\$ 74.793.694	R\$ 95.285.675	R\$ 118.172.287	R\$ 143.453.592	R\$ 171.129.496	R\$ 602.834.744

O impacto orçamentário incremental foi calculado pela diferença entre o Cenário alternativo 2 (agressivo) e o Cenário Referência. A estimativa é que o impacto orçamentário incremental da incorporação da ferripolimaltose no Cenário alternativo 2 (agressivo) seja de aproximadamente R\$ 54,3 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 469 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027) (**Tabela 10**).

Tabela 24. Impacto orçamentário incremental do Cenário alternativo 2 (agressivo).

Medicamento/Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Sulfato ferroso, solução oral	-R\$ 1.689.866	-R\$ 2.277.243	-R\$ 2.948.969	-R\$ 3.705.061	-R\$ 4.545.485	-R\$ 15.166.623
Sulfato ferroso, comprimido	-R\$ 5.303.175	-R\$ 6.996.350	-R\$ 8.922.075	-R\$ 11.080.353	-R\$ 13.471.182	-R\$ 45.773.135
Ferripolimaltose, solução oral	R\$ 7.198.152	R\$ 9.499.272	R\$ 12.118.596	R\$ 15.056.123	R\$ 18.311.854	R\$ 62.183.997
Ferripolimaltose, comprimido	R\$ 54.140.384	R\$ 71.448.098	R\$ 91.149.156	R\$ 113.243.556	R\$ 137.731.301	R\$ 467.712.495
Total	R\$ 54.345.494	R\$ 71.673.778	R\$ 91.396.708	R\$ 113.514.266	R\$ 138.026.488	R\$ 468.956.734

6 LIMITAÇÕES

A presente análise considerou apenas os custos com a aquisição dos medicamentos citados, não foram contemplados os custos adicionais associados ao tratamento de eventos adversos, sobretudo gastrintestinais, pois os estudos apontam que não há necessidade de intervenção para o controle destes eventos adversos. Ressalta-se, ainda, que rotineiramente são recomendadas estratégias com intuito de reduzir os eventos adversos e que não implicariam em custos adicionais.

A AIO também traz incertezas importantes em relação à população que passaria a utilizar a ferripolimaltose. Na prática clínica, toda a população com ADF poderia iniciar o tratamento com sulfato ferroso. Aqueles intolerantes, migrariam para a ferripolimaltose até completarem o período de tratamento recomendado para reposição das reservas de ferro no organismo. Pela dificuldade em estimar o tempo de uso de sulfato ferroso até a intolerância, a análise considerou o tempo total de tratamento com o uso de ferripolimaltose, o que poderia superestimar a duração e a quantidade de tratamentos com o medicamento. Portanto, a estimativa de difusão no mercado que considerou dados da literatura sobre a descontinuação do tratamento com sulfato ferroso por eventos adversos para calcular a proporção de pacientes que passarão a utilizar a ferripolimaltose no SUS também é uma limitação do presente estudo.

Outra incerteza consiste na dificuldade de mensurar os benefícios objetivos resultantes da adesão à terapia de reposição de ferro, como o aumento da capacidade laboral e redução de custos que envolvem a prematuridade, baixo peso ao nascer e mortalidade materna e fetal. Pela dificuldade em estimar o impacto nessas variáveis, não foram consideradas na análise.

Ainda que haja limitações, a estimativa prevê as possíveis consequências financeiras relacionadas à incorporação da ferripolimaltose ao rol de tratamentos disponíveis para ADF no SUS.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ADF apresenta um impacto relevante para os sistemas de saúde e os pacientes, é uma doença de alta prevalência e com grande impacto social.

Nesta AIO, a estimativa do Cenário Base é que a incorporação da ferripolimaltose gere um incremento nos gastos em relação ao tratamento atual disponível no SUS de aproximadamente R\$ 46,6 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 418,3 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027).

Cenários alternativos com variações na taxa de adoção da tecnologia ao longo dos anos do horizonte temporal estimaram que incorporação da ferripolimaltose possa gerar um incremento nos gastos em relação ao tratamento atual disponível no SUS de, aproximadamente, R\$ 23,4 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 266,3 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027) no Cenário alternativo 1 (conservador); e, aproximadamente, R\$ 54,3 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 469 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027) no Cenário alternativo 2 (agressivo).

O incremento de custos se dá principalmente pela grande diferença no custo de tratamento da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso. O custo de um tratamento com solução oral de sulfato ferroso é equivalente a cerca de 27% do custo de um tratamento com solução oral de ferripolimaltose. Já o custo de um tratamento com comprimidos de sulfato ferroso – que representa aproximadamente 81% dos tratamentos realizados no SUS – é equivalente a cerca de 10% do custo de um tratamento com comprimidos de ferripolimaltose. A redução do custo unitário da ferripolimaltose após uma eventual incorporação no SUS pode reduzir o impacto orçamentário incremental.

Apesar das limitações apontadas para a realização deste estudo, entendemos que este é o cenário que represente as possíveis consequências da incorporação dos compostos de sais férricos no SUS.

8 REFERÊNCIAS

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012.
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. (2014). Portaria SAS/MS no 1.247, de 10 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Da Anemia Por Deficiência de Ferro. Disponível em: <<https://www.planserv.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/12/Protocolo-Clinico-Anemia-Ferropriva-DEZ-2020.pdf>>. Acesso em: 15 set 2022.

3- Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde – BNAFAR. Disponível em: <https://bnafar.saude.gov.br>. Acesso em: 15 set 2022.

4- Fisberg M, Lyra I, Weffort V. Consenso sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos de Nutrologia e Hematologia-Hemoterapia - Diretrizes: SBP; 2018.

Versão preliminar

Versão preliminar