

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Novembro/2022

Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro

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

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 figuras

Figura 1. <i>Forest plot</i> da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base.	11
Figura 2. <i>Forest plot</i> da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de normalização da Hb.	12
Figura 3. <i>Forest plot</i> da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.	13
Figura 4. <i>Forest plot</i> da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de eventos adversos.	14

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	7
Quadro 2.: Preço da tecnologia.	9
Quadro 3. Medicamentos injetáveis potenciais para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos.	18

Lista de tabelas

Tabela 1. Qualidade das evidências (GRADE).	14
Tabela 2. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.	16
Tabela 3. Características dos cenários da AIO.	16
Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário nos diferentes cenários.	17

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	2
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	2
3.	RESUMO EXECUTIVO	3
4.	INTRODUÇÃO	5
	4.1 Tecnologias recomendadas	5
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	7
	5.1 Preço da tecnologia	9
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	9
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	9
	7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	10
	7.1.1 Mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base	10
	7.1.2 Normalização da Hb	11
	7.1.3 Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base	12
	7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	13
	7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)	14
	7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	14
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	15
	8.1 Avaliação econômica	15
	8.2 Impacto orçamentário	16
9.	ACEITABILIDADE	17
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	18
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	18
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	19
13.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	19
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	21
16.	REFERÊNCIAS	21
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	24
	MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	70
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	80

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório de recomendação se refere à avaliação da incorporação da carboximaltose férrica (CMF) para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), como parte da conduta de elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de ADF do Ministério da Saúde.

Os estudos que compõe 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 CMF para o tratamento de pacientes adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, 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: Carboximaltose férrica IV (CMF).

Indicação: Adultos com Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

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 ingestão insuficiente ou perda excessiva. Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde global e condições clínicas muito comuns na prática clínica. A ADF afeta mais de 2 bilhões de pessoas no mundo, sendo a causa mais comum de anemia. 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 oral mais frequentemente utilizada. No entanto, o seu uso é limitado pela presença de efeitos adversos gastrointestinais significativos que afetam a adesão e prejudicam os resultados do tratamento, pela baixa taxa de absorção intestinal e pela demora em repor as reservas de ferro. O ferro intravenoso (IV) é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos orais falharam por intolerância ou por necessidade de reposição rápida. O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento intravenoso com sacarato de hidróxido de ferro (SHF) nestas situações. A dose de ferro é calculada por fórmula específica e deve ser administrada em infusão lenta por 30 minutos, em ambiente hospitalar, de uma a três vezes por semana, sem ultrapassar a dose de 300 mg de cada vez. Novos compostos de ferro para uso IV foram lançados no mercado e a CMF possibilita a aplicação rápida da dose total necessária em uma única infusão. O presente documento relata a avaliação da CMF em comparação ao tratamento com SHF disponível no SUS para tratamento da ADF, atendendo a demanda da SCTIE/MS para atualização do PCDT de ADF.

Pergunta: A carboximaltose férrica IV é eficaz, segura e custo-efetiva quando comparada ao sacarato de hidróxido de ferro IV para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro?

Evidências clínicas: A partir da revisão sistemática (RS) realizada, 8 estudos foram incluídos para a análise final, se tratando de 4 ECRs e 4 RS. Tendo em vista que as RS não contemplam todos os ECR identificados, foram extraídos das RS os dados de todos os ECR contidos que compararam CMF com o SHF, sendo então analisados em conjunto com os ECR não incluídos nas RS, totalizando a seleção de 14 ECR com uma população total de 2.193 participantes. Para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base, a CMF foi mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87). Para o desfecho de normalização da Hb, a CMF foi mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08 a 1,96). Para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base, a CMF também foi mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 16,44 µg/L; IC95% 8,45 a 24,42). Para os eventos adversos, não houve significância estatística na comparação entre CMF e SHF (RR 0,71; IC95% 0,51 a 1,0). A certeza das evidências, segundo o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos, principalmente devido ao risco de viés dos estudos e as heterogeneidades clínica e estatística.

Avaliação econômica: A população considerada foi constituída de pacientes adultos com ADF, localizados no Brasil, sob a perspectiva do SUS. Foram utilizados como comparadores nesta análise a CMF IV ou SHF IV. O horizonte temporal adotado foi de 12 semanas, não sendo aplicável uma taxa de desconto para custo e efetividade. As medidas de efetividade foram normalização da Hb e o modelo analítico escolhido foi a árvore de decisão. Como resultado, verificou-se que o tratamento com CMF é mais eficaz e mais caro que o tratamento com SHF, gerando uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 164,22 para atingir a normalização da Hb na população geral com ADF.

Análise de impacto orçamentário: A dinâmica de mercado (*market share*) foi variada em cinco cenários diferentes, sendo a difusão conservadora (20% – 60%) a escolhida como modelo padrão para a análise (Cenário Base). O horizonte temporal foi de 5 anos (2023 a 2027), considerando a perspectiva do SUS. No Cenário Base, considerando a incorporação da CMF, o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 590 mil em 2023, chegando a R\$ 6,4 milhões no acumulado de 5 anos. No Cenário Mínimo, o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 294,8 mil em 2023, chegando a R\$ 4,8 milhões no acumulado de 5 anos. No Cenário Máximo, o impacto orçamentário

incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 884,5 mil em 2023, chegando a R\$ 8 milhões no acumulado de 5 anos. A análise de sensibilidade determinística univariada mostra que a redução do preço da CMF e o aumento do custo por infusão podem fazer com que o impacto orçamentário incremental da incorporação da CMF traga economia de recursos ao SUS. Isso se deve ao maior custo de aquisição do medicamento CMF em relação ao SHF e à necessidade de maior número de procedimentos de infusão para o tratamento com SHF.

Recomendações internacionais: O AWMSG e o SMC recomendaram em 2011 a CMF como uma opção para uso nos seus respectivos sistemas de saúde públicos (NHS Wales e NHS Scotland, respectivamente) no tratamento de pacientes com DF quando as preparações orais de ferro são ineficazes ou não podem ser usadas, restrita a pacientes não submetidos a hemodiálise. A INFARMED recomendou em 2019 a CMF para o tratamento da DF quando as formulações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. Não foram identificadas recomendações do NICE, CADTH, PHARMAC e PBAC sobre o uso da CMF para o tratamento da ADF.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Em busca realizada no Clinical Trials, Cortellis, Anvisa, FDA e EMA foram identificadas duas tecnologias, a saber: derisomaltose férrica e ferumoxitol.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública de número 26/2022, durante o período de 12/05/2022 a 22/05/2022 e não houve inscritos.

Considerações finais: Considerando que a ADF possui alta prevalência na população, a CMF tem potencial para contribuir na melhora clínica destes pacientes. Os dados da revisão sistemática demonstram que a CMF mostra superioridade em relação ao SHF para os desfechos de mudança dos níveis séricos de Hb e de ferritina em relação à linha de base também na normalização da Hb. Não há diferença estatisticamente significativa no desfecho de eventos adversos. Mediante a análise de custo-efetividade foi verificado que CMF é mais eficaz e mais cara que o tratamento com SHF, gerando uma RCEI de R\$ 164,22 para atingir a normalização da Hb por paciente. A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação da CMF no contexto do SUS, no período de 5 anos, leva ao incremento estimado em R\$ 6,4 milhões. Assim, foi possível verificar que a CMF é um tratamento mais eficaz considerando os desfechos clínicos avaliados, que não eleva a ocorrência de eventos adversos e que tem o potencial de melhorar a qualidade de vida da população com ADF, estando associada, no entanto, a um custo incremental.

Recomendação preliminar da Conitec: A avaliação inicial pela Conitec ocorreu na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022. Na ocasião, os membros da Plenária presentes solicitaram informações adicionais que foram trazidas para análise na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec. Os membros da Plenária presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro. Consideraram que a evidência disponível aponta maior eficácia da carboximaltose férrica em relação à opção disponível do SUS, o sacarato de hidróxido de ferro, sem diferenças significativas de segurança. Ademais, consideraram que a posologia do tratamento com carboximaltose férrica, com menos infusões intra-venosas, pode ser vantajosa aos pacientes do SUS.

4. INTRODUÇÃO

A anemia é definida como a redução na concentração de hemoglobina (Hb), a proteína que transporta o oxigênio pelo sangue, abaixo dos valores de referência. Esse fenômeno pode estar associado ou não à diminuição no número de hemácias circulantes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os limites mínimos de hemoglobina são 13 gramas por decilitro (g/dL) para homens adultos, 11 g/dL para mulheres e 12 g/dL para gestantes¹.

A deficiência de ferro (DF) é uma condição em que a quantidade de ferro (Fe) é insuficiente para manter as funções fisiológicas normais, podendo ser resultado de ingestão insuficiente, diminuição da absorção, aumento da demanda ou perda excessiva. A primeira fase de depleção de ferro caracteriza-se pela diminuição das reservas de ferro sem anemia e a fase mais grave de depleção de ferro com anemia por deficiência de ferro (ADF), com hemácias microcíticas e hipocrômicas. Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde global e condições clínicas muito comuns na prática clínica. Estima-se que quase 2 bilhões de pessoas em todo o mundo apresentem ADF e que 27% a 50% da população seja afetada por DF¹⁻³.

A ADF, também chamada de anemia ferropriva, é a mais comum de todas as anemias. 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. Atinge prioritariamente as camadas sociais de menor renda e desenvolvimento^{1,3}. No Brasil, não há estudos que representem a realidade nacional e que possam indicar a exata dimensão do problema⁴. 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 de crianças, mesmo que a DF tenha sido 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 país³⁻⁶.

O organismo humano evoluiu para conservar 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 excesso³.

4.1 Tecnologias recomendadas

Como tratamentos não medicamentosos recomendados pelo 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-parto⁷.

O tratamento medicamentoso da ADF é feito com suplementação de ferro, sendo que a administração oral é conveniente, barata e efetiva em pacientes estáveis. Em pacientes sem resposta ao tratamento oral por intolerância, perdas que excedem a reposição ou doenças que contraindicam o uso oral de ferro, a administração de ferro intravenoso (IV) está indicada. O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento medicamentoso com ferro oral como primeira linha. O sulfato ferroso é a preparação oral mais frequentemente utilizada⁷. No entanto, apesar da eficácia, o seu uso é limitado pela presença de efeitos adversos gastrointestinais significativos e frequentes que determinam menor tolerância e afetam a adesão pela baixa taxa de absorção intestinal do ferro e consequente demora em repor as reservas de ferro, sempre necessárias. Assim, o ferro IV é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos falharam por intolerância ou quando há necessidade de reposição rápida^{3,7-9}.

Como tratamento IV, o PCDT preconiza o uso do sacarato de hidróxido de ferro (SHF). A dose de ferro é calculada pela fórmula de Ganzoni e deve ser administrada em infusão lenta por 30 minutos, em ambiente hospitalar, de uma a três vezes por semana, sem ultrapassar a dose de 300 mg de cada vez. Novos compostos de ferro para uso IV foram lançados no mercado, como a carboximaltose férrica (CMF) que possibilita a aplicação da dose total necessária em uma única infusão rápida^{3,7,10,11}.

A CMF é considerada uma preparação IV de ferro de última geração, segura e eficaz. Pode ser aplicada em infusão única e rápida, suprimindo o déficit de ferro existente. A administração mais conveniente tem o potencial de diminuir as visitas hospitalares e os custos proporcionalmente. A dose máxima de CMF aprovada em inúmeros países é de 1000 mg em uma única aplicação, até 20 mg/kg, podendo compreender doses de 1000 mg a 2000 mg. Se a dose total calculada, por níveis de Hb e peso do paciente, for maior do que 1000 mg, as aplicações devem ser de 500 mg de cada vez com intervalos mínimos de 1 semana entre elas. Esta forma de calcular a dose eliminaria a necessidade de uso da fórmula de Ganzoni para cálculo da dose de ferro, utilizada de forma inconsistente na prática clínica, propensa a erros, além de subestimar as necessidades reais de ferro¹²⁻¹⁴.

Em reunião de escopo para revisão do PCDT de ADF foi sugerida a avaliação da incorporação da CMF como opção de tratamento IV em comparação com o SHF já fornecido pelo SUS, para pacientes adultos intolerantes aos sais de ferro orais ou que necessitem de correção rápida da anemia, em uma apresentação de ferro que possa ser administrada IV em dose única e de forma rápida, com o potencial de aumentar a adesão e a eficácia do tratamento.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento									
Princípio ativo	Carboximaltose férrica									
Nome comercial	Ferinject® ¹²									
Apresentação	Solução injetável intravenosa de 50 mg de ferro III/mL; Cada frasco ampola de 10 mL contém carboximaltose férrica - 1.800 mg (equivalente a 500 mg de ferro III)									
Detentor do registro	Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A. ¹⁵									
Fabricante	BIPSO GmbH Singen – Alemanha.									
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas.									
Indicação proposta	Tratamento da anemia por deficiência de ferro quando há intolerância às apresentações orais de ferro ou quando estas são contraindicadas.									
Posologia e Forma de Administração	<p>A dose adequada, a forma de administração, a frequência e a duração do tratamento deverão ser estabelecidas pelo médico levando-se em consideração os parâmetros hematológicos de deficiência de ferro. A dose cumulativa para reposição de ferro por meio de FERINJECT® é determinada com base no peso corporal do paciente e no nível de hemoglobina, não devendo ser excedida. Aplicar a tabela a seguir para determinar a dose cumulativa de ferro:</p> <table border="1"><thead><tr><th>Hb (g/dL)</th><th>Peso de 35 a < 70kg</th><th>Peso ≥ 70 kg</th></tr></thead><tbody><tr><td>< 10</td><td>1500 mg</td><td>2000 mg</td></tr><tr><td>≥ 10</td><td>1000 mg</td><td>1500 mg</td></tr></tbody></table> <p>Uma dose única de FERINJECT® não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana.</p> <p>FERINJECT® pode ser administrado por injeção intravenosa de até 1000 mg de ferro por meio da solução não diluída. Para doses até 200 mg de ferro, não há tempo de administração estabelecido. Para doses superiores a 200 mg e até 500 mg de ferro, FERINJECT® deve ser administrado a uma taxa de 100 mg/min. Para doses superiores a 500 mg e até 1000 mg de ferro, FERINJECT® deve ser administrado durante 15 minutos.</p> <p>FERINJECT® deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa: em injeção em bolus (não diluído), durante uma sessão de hemodiálise (não diluído, diretamente na linha venosa do dialisador) ou em infusão. Em caso de infusão, FERINJECT® deve ser diluído apenas em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V. Nenhuma outra solução ou agente terapêutico para uso parenteral deve ser usado devido ao potencial para precipitação e/ou interações. FERINJECT® não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular.</p>	Hb (g/dL)	Peso de 35 a < 70kg	Peso ≥ 70 kg	< 10	1500 mg	2000 mg	≥ 10	1000 mg	1500 mg
Hb (g/dL)	Peso de 35 a < 70kg	Peso ≥ 70 kg								
< 10	1500 mg	2000 mg								
≥ 10	1000 mg	1500 mg								

Fonte: Bula do medicamento Ferinject®¹² com registro na Anvisa.

Patente: Foi detectado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) o depósito de pedido nacional de patente nº BR 11 2021 008142 9 A2 com o título “TRATAMENTO DE DEFICIÊNCIA DE FERRO COM CARBOXIMALTOSE FÉRRICA” realizado em 19/10/2019 pela PHARMACOSMOS HOLDING A/S (DK) e a publicação em 03/08/2021.

Contraindicações: FERINJECT® não deve ser usado: por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao complexo de carboximaltose férrica, à solução de carboximaltose férrica ou a qualquer dos excipientes da formulação; por pacientes

com qualquer tipo de anemia não causada por deficiência de ferro (não-ferropênica), por exemplo, outra anemia microcítica; nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro.

Cuidados e Precauções: Preparados intravenosos de ferro devem ser utilizados com precaução em caso de infecção aguda ou crônica, asma, eczema ou atopia. Recomenda-se interromper a administração de FERINJECT® em pacientes com bacteremia. Em pacientes com infecção crônica deve-se realizar uma avaliação do risco/benefício, considerando a supressão da eritropoiese decorrente de infecção crônica.

Devem-se tomar precauções para evitar o extravasamento venoso durante a administração, pois pode causar no local da injeção uma coloração amarronzada potencialmente de longa duração e irritação da pele. Caso ocorra, a administração deve ser descontinuada imediatamente.

FERINJECT® contém 0,24 mmol (ou 5,5 mg) de sódio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no caso de pacientes em dieta com controle de sódio. FERINJECT® contém no máximo 75 µg de alumínio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no tratamento de pacientes submetidos a diálise.

Preparados de ferro administrados por via intravenosa podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que podem ser fatais. Portanto, deve haver disponibilidade de suporte para ressuscitação cardiopulmonar. Se ocorrerem reações alérgicas ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Reações de hipersensibilidade também foram relatadas após doses anteriores sem eventos de qualquer complexo de ferro parenteral, incluindo carboximaltose férrica. Cada paciente deve ser observado para efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada aplicação de FERINJECT®.

Eventos adversos: Como todo medicamento, FERINJECT® pode causar eventos adversos, embora nem todos os pacientes os apresentem. A reação adversa do medicamento mais comumente relatada é a náusea que ocorre em 2,9% dos pacientes. As reações adversas relatadas em pacientes tratados com FERINJECT® (n=7391) de estudos clínicos são classificadas como: Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dor de cabeça, tontura, hipertensão, náusea, reação no local da aplicação (injeção/infusão), hipofosfatemia e rubor; Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipersensibilidade, parestesia, disgeusia, taquicardia, hipotensão, dispneia, vômitos, dispepsia, dor abdominal, constipação, diarreia, eritema, prurido, urticária, erupção cutânea, mialgia, dor nas costas e nas articulações, dor nas extremidades, espasmos musculares, febre, fadiga, dor torácica, edema periférico, dor, calafrios, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama glutamiltransferase, aumento de lactato desidrogenase sanguínea, aumento de fosfatase alcalina sanguínea e aumento da alanina aminotransferase. Alterações laboratoriais: As seguintes alterações laboratoriais foram observadas durante os estudos clínicos e suas frequências foram calculadas com base em medições observadas e não em reações adversas relatadas. Muito comum ($> 1/10$): diminuição transitória de fosfatemia; Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$): aumento de gama glutamiltransferase; Incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da lactato desidrogenase sanguínea.

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), via Banco de Preços em Saúde (BPS) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, preferencialmente os praticados em pregões.

Quadro 2.: Preço da tecnologia.

Tecnologia	PMVG 18%*	BPS**
Carboximaltose férrica Frasco ampola contendo o equivalente a 500 mg de ferro III (50 MG/ML SOL INJ IV CX 1 AMP VD TRANS X 10 ML)	R\$ 432,19	R\$ 364,96

*Preço máximo de venda ao governo aprovado pela CMED (ICMS 18%), publicada em 05/08/2022.

**Menor preço de compra pública da CMF registrada na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A ADF é a causa mais comum de anemia sendo considerada um dos principais problemas de saúde pública mundial, afetando mais de 2 bilhões de pessoas. O tratamento da ADF é feito com suplementação de ferro, sendo que a administração oral é indicada para pacientes estáveis. No entanto, a presença de efeitos adversos gastrointestinais significativos, a baixa taxa de absorção intestinal e a demora em repor as reservas de ferro pela via oral, podem limitar sua utilização. O ferro IV é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos orais falharam por intolerância ou por necessidade de reposição rápida. O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento intravenoso com SHF nestas situações. Novos compostos de ferro para uso IV foram lançados no mercado e a CMF possibilita a aplicação rápida da dose total necessária em uma única infusão, enquanto a SHF pode necessitar até cinco vezes mais infusões para a reposição da mesma quantidade de ferro. O presente documento relata a avaliação da CMF em comparação ao tratamento com SHF disponível no SUS para tratamento da ADF com uma melhor comodidade posológica e rápida reposição das reservas de ferro.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Após busca estruturada na literatura, foram selecionados 14 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) comparando diretamente a CMF com o SHF. Os estudos consideraram diferentes populações com ADF que foram avaliadas em meta-análises com o conjunto de estudos e divididas em subgrupos pelos tipos de população, de forma similar ao efetuado em outra revisão sistemática com meta-análise¹⁶.

No subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” foram incluídos os estudos que avaliaram mulheres com ADF na gravidez ou puérperas, ou com problemas ginecológicos (12 estudos¹⁷⁻²⁸). Outro subgrupo incluiu um estudo que avaliou pacientes - homens e mulheres - com doença inflamatória intestinal (DII)²⁹. Um último subgrupo incluiu um estudo que avaliou pacientes - homens e mulheres - com câncer colorretal (CCR) com ADF após cirurgia³⁰.

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).

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os desfechos avaliados pelos estudos incluídos e discutidos no presente relatório, considerados efeitos desejáveis da tecnologia, foram: **mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base; normalização da Hb; e mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base**. Cabe destacar que todos os desfechos de eficácia avaliados foram “substitutos” e não houve estudos com resultados de desfechos “duros” como mortalidade ou consequências clínicas pontuais.

7.1.1 Mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base

A avaliação global da meta-análise incluiu 14 estudos com 1.104 indivíduos no grupo CMF e 1.089 indivíduos no grupo SHF. A CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87; $I^2=94\%$) (Figura 1).

Nas análises por subgrupos, apenas em um (CCR-pós cirúrgico) não foi observada superioridade da CMF com significância estatística. No subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” a CMF mostra superioridade com significância estatística em relação ao SHF (DM 0,64 g/dL; IC95% 0,32 a 0,96; $I^2=94\%$). No subgrupo “Doença inflamatória intestinal” a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,51 g/dL; IC95% 0,33 a 0,69).

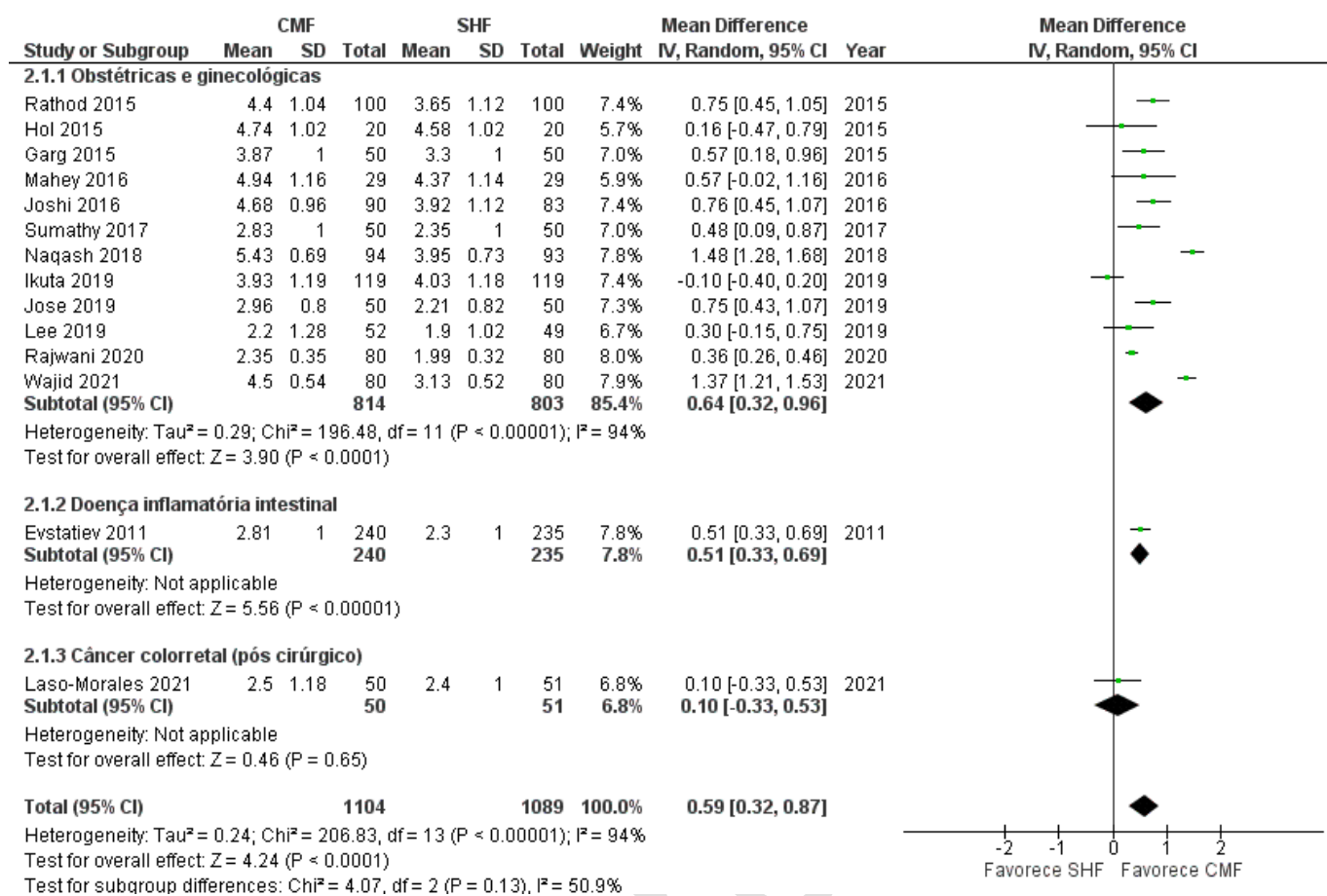


Figura 1. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base.

7.1.2 Normalização da Hb

Para a meta-análise da proporção de pacientes que atingiram a normalização da Hb (definida como Hb \geq 12 g/dL em mulheres e \geq 13 g/dL em homens) foram incluídos 6 estudos. A avaliação global da meta-análise incluiu 618 indivíduos no grupo CMF e 614 indivíduos no grupo SHF. A CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08 a 1,96; I²=92%) (Figura 2).

Houve alta heterogeneidade estatística na avaliação global e no subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” (I²=92%). Esta última pôde ser reduzida significativamente após análise de sensibilidade separando este subgrupo em dois. Por fim, os subgrupos “Obstétricas” e DII apresentaram RR favorável ao tratamento com a CMF [(RR 2,92; IC95% 1,99 a 4,27; I²=49%) e (RR 1,20; IC95% 1,04 a 1,37), respectivamente], enquanto os subgrupos “Ginecológicas” e CCR pós cirúrgico não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. [(RR 0,98; IC95% 0,89 a 1,08; I²=9%) e (RR 1,02; IC95% 0,73 a 1,43), respectivamente).

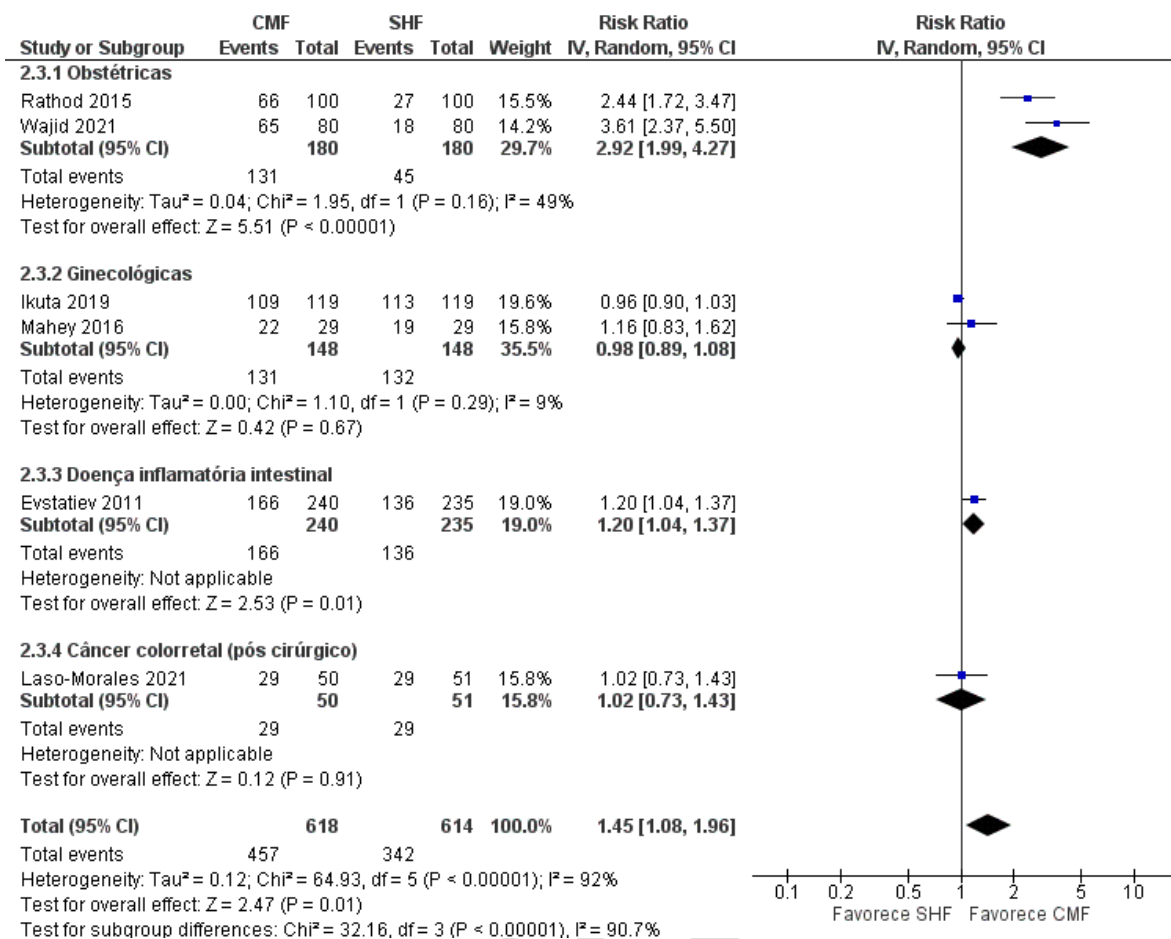


Figura 2. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de normalização da Hb.

7.1.3 Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base

A reposição das reservas de ferro foi avaliada pelo aumento dos níveis séricos de ferritina. Os dados dos estudos foram meta-analisados para avaliar a mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base pela diferença de médias. A avaliação global da meta-análise incluiu 9 estudos com 792 indivíduos no grupo CMF e 779 indivíduos no grupo SHF. A CMF se mostra mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 16,44 µg/L; IC95% 8,45 a 24,42; I²=82%) (Figura 3).

No subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” a CMF mostra superioridade com significância estatística em relação ao SHF (DM 14,3 µg/L; IC95% 6,08 a 22,52; I²=76%). No subgrupo DII a CMF mostra superioridade com significância estatística em relação ao SHF (DM 27,07; IC95% 8,45 a 34,26).

Devido à alta heterogeneidade estatística encontrada, foram realizadas outras análises de subgrupos e análises de sensibilidade, no entanto, não foram identificados fatores que proporcionassem redução substancial. Atribuímos esse fato novamente à heterogeneidade clínica dos participantes dos estudos. Variações nos níveis séricos de ferritina são influenciados pelos níveis séricos de Hb e outros estímulos metabólicos, o que torna sua quantificação suscetível a falhas.

A reposição IV de ferro tende a elevar os níveis de ferritina nas primeiras semanas e, em decorrência da reposição dos níveis de Hb, há redução gradual da ferritina sérica. Mesmo com as inconsistências na aferição da ferritina e sem a resolução da heterogeneidade estatística, optamos por apresentar a meta-análise para melhor visualização dos resultados individuais de cada estudo e discussão desse desfecho.

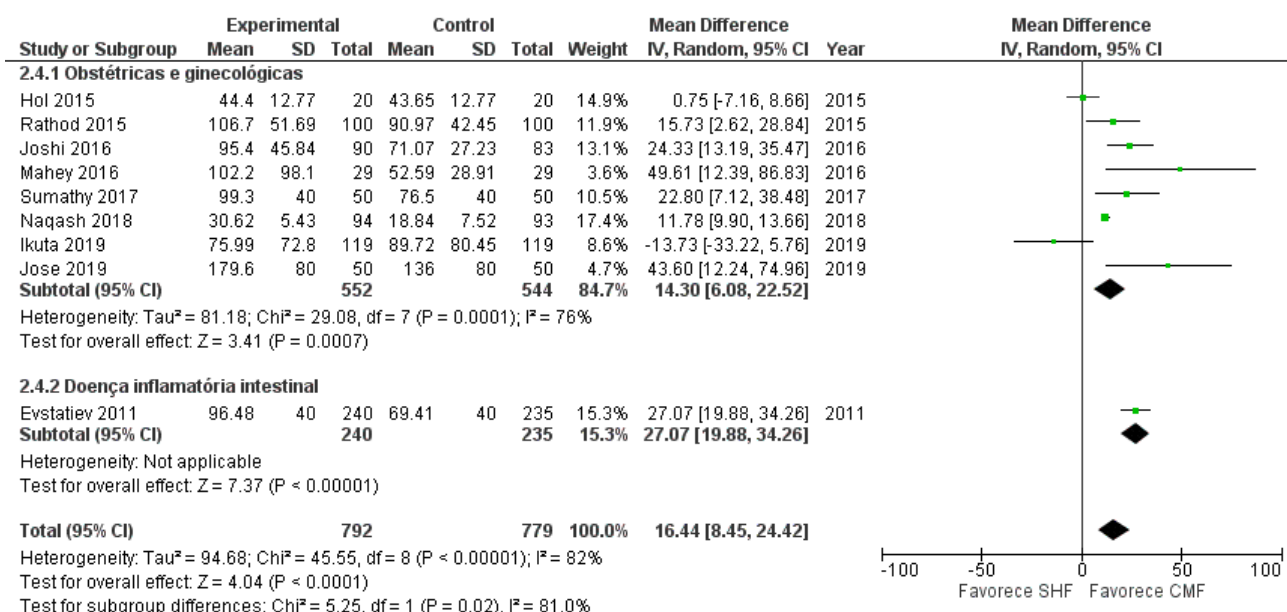


Figura 3. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os principais efeitos indesejáveis da utilização da CMF em comparação ao tratamento com SHF estão relacionados aos seus eventos adversos no tratamento de pacientes com ADF. Em geral, os eventos adversos foram considerados leves a moderados e de fácil resolução. Apenas um evento grave de embolia pulmonar foi relatado no tratamento com CMF no estudo de Evstatiev e cols. 2011²⁹, que causou a descontinuação do tratamento.

A avaliação global da meta-análise de eventos adversos incluiu 842 indivíduos no grupo CMF e 829 indivíduos no grupo SHF. Não houve significância estatística na comparação entre CMF e SHF (RR 0,72; IC95% 0,53 a 1,0; I²=47%) (Figura 4). Os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam CMF foram a redução do fósforo ou hipofosfatemia transitória (30 casos), cefaleia (19 casos) e nasofaringite (18 casos). Os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam SHF foram a redução do fósforo ou hipofosfatemia (28 casos), nasofaringite (19 casos) e náusea/vômito (15 casos).

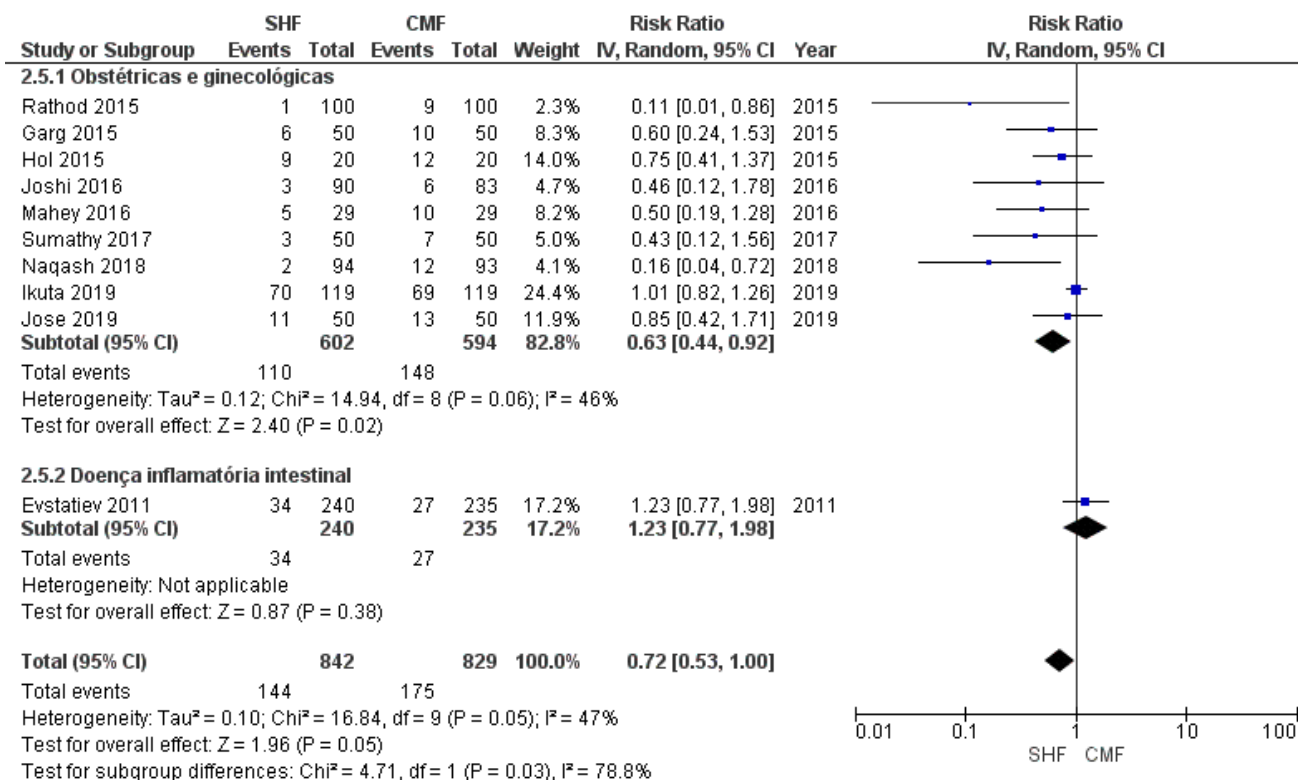


Figura 4. Forest plot da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de eventos adversos.

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 1). A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

A certeza das evidências foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. O risco de viés dos estudos e a heterogeneidade estatística foram os principais motivos de redução da qualidade da evidência (Anexo 1).

Tabela 1. Qualidade das evidências (GRADE).

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base	2.193 (14 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Normalização da Hb	1232 (6 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base	1.571 (9 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos	1.671 (11 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados encontrados mostram que a CMF foi mais eficaz que o SHF, com significância estatística nos desfechos de normalização da Hb e nas mudanças dos níveis séricos de Hb e ferritina em relação à linha de base. Para o desfecho de eventos adversos, não houve diferença com significância estatística na comparação entre CMF e SHF.

Quanto aos efeitos desejáveis, os níveis de Hb e ferritina são considerados desfechos substitutos de eficácia e os estudos não avaliaram desfechos duros como mortalidade ou outras consequências clínicas, tornando questionável o real benefício clínico promovido pela CMF em relação ao SHF. Outro fator limitante foi o tempo de seguimento dos estudos que foi variado e curto, entre 2 e 12 semanas, dificultando a análise de consequências clínicas da reposição IV de ferro. Além disso, a maioria dos estudos foi classificado com alto risco de viés e nenhum deles com baixo risco de viés, contribuindo para a avaliação de “muito baixa” qualidade da evidência.

Indivíduos tratados com CMF receberam menos infusões que os indivíduos que receberam SHF. Para CMF foram uma ou no máximo duas infusões, enquanto para SHF foram entre 5 e 6 infusões (Tabela 4 – Anexo 1).

Quanto aos efeitos indesejáveis, ambas tecnologias parecem ser seguras e bem toleradas.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Foi construído um modelo de árvore de decisão, com horizonte temporal de 12 semanas, para comparar os custos e os benefícios pela razão de custo-efetividade de dois regimes terapêuticos diferentes para o tratamento de uma coorte hipotética de indivíduos com ADF e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro. Como os dados da meta-análise realizada no PTC estão apresentados separadamente por tipo de população, foram construídas quatro análises utilizando o mesmo modelo, cada uma com uma das populações, com resultados meta-analisados para o desfecho de normalização da Hb, definida como a obtenção de Hb sérica igual ou superior a 12 g/dL em mulheres e 13 g/dL em homens.

As análises foram feitas para a população geral, obstétricas, ginecológicas e DII. Como não houve significância estatística na normalização da Hb no subgrupo de mulheres com problemas ginecológicos (“ginecológicas”) e população com CCR pós-cirúrgico, para essas populações foi realizada a análise de custo-minimização. A custo-minimização nas análises das populações com ADF ginecológicas e população com CCR pós-cirúrgico resultou em um custo incremental de R\$ 29,56 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, o SHF, para atingir a normalização da Hb.

Os resultados da análise de custo-efetividade e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) são mostrados na Tabela 1. Em comparação com o SHF, a CMF apresentou uma RCEI de R\$ 164,22 para a população com ADF geral, R\$ 61,58 para a população com ADF obstétricas, e R\$ 268,73 para a população com ADF e DII para atingir a normalização da Hb (Tabela 2).

Tabela 2. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.

	População	Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Custo-efetividade	ADF geral	SHF	918,00		0,56		
		CMF	947,56	29,56	0,74	0,18	164,22
	ADF obstétricas	SHF	918,00		0,25		
		CMF	947,56	29,56	0,73	0,48	61,58
	ADF DII	SHF	918,00		0,58		
		CMF	947,56	29,56	0,69	0,11	268,73
Custo minimização	ADF ginecológicas	SHF	918,00		0,89		-
		CMF	947,56	29,56	0,89	0	-
	ADF CCR	SHF	918,00		0,57		-
		CMF	947,56	29,56	0,58	0	-

Na análise de sensibilidade determinística univariada da comparação dos regimes terapêuticos na população ADF geral, as variáveis que mais influenciaram o modelo foram o custo de infusão do SHF, a probabilidade de normalização da Hb com CMF e a probabilidade de normalização da Hb com SHF. Foi possível observar que as variações podem fazer com que a CMF seja *cost saving*, ou seja, maior eficácia e menor custo. A análise evidencia a grande influência do custo de infusão na RCEI da comparação.

Na análise de sensibilidade probabilística multivariada (Monte Carlo), verificou-se após 1.000 simulações que as variações aplicadas nos parâmetros podem fazer com que a CMF seja dominante em alguns cenários.

As metodologias utilizadas para a avaliação econômica, assim como a análise detalhada dos dados, estão descritas no documento anexado a este relatório (Anexo 2).

8.2 Impacto orçamentário

Na Análise de Impacto Orçamentário (AIO) avaliaram-se o Cenário Referência, sem a incorporação da CMF no SUS, e três cenários alternativos com difusão de 10% ao ano e diferentes simulações de *market share* para incorporação da CMF a CMF no horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027). A Tabela 3 apresenta as características aplicadas aos cenários.

Tabela 3. Características dos cenários da AIO.

Cenário	Medicamento	Difusão em 5 anos
Referência (sem CMF)	SHF	100%
	CMF	0%
Base	SHF	80% a 40%
	CMF	20% a 60%
Mínimo	SHF	90% a 50%
	CMF	10% a 50%
Máximo	SHF	70% a 30%
	CMF	30% a 70%

A estimativa de impacto orçamentário do **Cenário referência**, sem considerar a incorporação da CMF, é de aproximadamente R\$ 7 milhões em 2023, chegando a R\$ 458 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027). A Tabela 4 detalha todos os resultados da AIO.

No **Cenário Base**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 590 mil em 2023, chegando a R\$ 6,4 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

No **Cenário Mínimo**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 294,8 mil em 2023, chegando a R\$ 4,8 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

No **Cenário Máximo**, considerando a incorporação da CMF segundo as premissas assumidas (Tabela 3), o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R\$ 884,5 mil em 2023, chegando a R\$ 8 milhões no acumulado de 5 anos (2023 a 2027).

Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário nos diferentes cenários.

Ano	População elegível	Cenário referência	Cenário Base		Cenário Mínimo		Cenário Máximo	
		Impacto orçamentário	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental	Impacto orçamentário	Impacto orçamentário incremental
2023	99.745	R\$ 85.640.971	R\$ 86.230.663	R\$ 589.692	R\$ 85.935.817	R\$ 294.846	R\$ 86.525.509	R\$ 884.538
2024	103.210	R\$ 88.615.848	R\$ 89.531.112	R\$ 915.264	R\$ 89.226.024	R\$ 610.176	R\$ 89.836.200	R\$ 1.220.351
2025	106.675	R\$ 91.590.726	R\$ 92.852.045	R\$ 1.261.319	R\$ 92.536.715	R\$ 945.989	R\$ 93.167.375	R\$ 1.576.649
2026	110.139	R\$ 94.565.603	R\$ 96.193.462	R\$ 1.627.859	R\$ 95.867.890	R\$ 1.302.287	R\$ 96.519.034	R\$ 1.953.431
2027	113.604	R\$ 97.540.480	R\$ 99.555.363	R\$ 2.014.882	R\$ 99.219.549	R\$ 1.679.069	R\$ 99.891.176	R\$ 2.350.696
Total		R\$ 457.953.629	R\$ 464.362.644	R\$ 6.409.016	R\$ 462.785.995	R\$ 4.832.367	R\$ 465.939.294	R\$ 7.985.665

Fonte: Elaboração própria.

O custo total de tratamento não difere muito entre as tecnologias (R\$ 888,16 para CMF e R\$ 858,60 para SHF). A análise de sensibilidade determinística univariada mostra que a redução do preço da CMF e o aumento do custo por infusão podem fazer com que o impacto orçamentário incremental da incorporação da CMF traga economia de recursos ao SUS. Isso se deve ao maior custo de aquisição do medicamento CMF em relação ao SHF e, por outro lado, à necessidade de maior número de procedimentos de infusão para o tratamento com SHF em relação à CMF.

As metodologias utilizadas para a AIO, assim como a análise detalhada dos dados, estão descritas no documento anexado a este relatório (Anexo 3).

9. ACEITABILIDADE

A utilização de tratamentos parentais administrados para a reposição de ferro já é uma alternativa bem aceita para pacientes com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Por necessitar de menos procedimentos de infusão, a CMF tende a ser bem aceita por profissionais de saúde, gestores e pacientes, pois é efetiva e segura comparada

ao SHF. Portanto, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para reposição de ferro pela via IV já é ofertado no SUS e sua conduta já é definida, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas. A incorporação da CMF pode ser vantajosa no sentido de diminuição da frequência e tempo das infusões em relação à tecnologia disponível no SUS, o SHF, possibilitando maior fluxo de pacientes e reduzindo a carga ao sistema.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam incremento dos recursos necessários para a incorporação da nova tecnologia no SUS. No entanto, custos intangíveis como economia de tempo e espaço não foram avaliados.

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 injetáveis para tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos que apresentaram intolerância aos sais orais de ferro. 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 (Quadro 3).

Quadro 3. Medicamentos injetáveis potenciais para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para anemia por deficiência de ferro
-------------------------	-------------------	----------------------	---------------------	--

Derisomaltose férrica	Estimulador de absorção de ferro	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Registrado (2020) EMA Registrado (2013) FDA Registrado (2020)
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: 22/09/2022.

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

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 ³¹⁻³⁴.

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 ³⁴. 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. Ademais, a bula do FDA alerta sobre o alto risco de reação anafilática ao utilizar esse medicamento ³⁴.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública de número 26/2022, durante o período de 12/05/2022 a 22/05/2022 e não houve inscritos.

13. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações da CMF no tratamento de pacientes com ADF por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), tais como: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC).

O AWMSG recomendou em 2011 a CMF como uma opção para uso no NHS Wales para o tratamento de pacientes com deficiência de ferro quando as preparações orais de ferro são ineficazes ou não podem ser usadas, restrita para uso apenas em pacientes não submetidos a hemodiálise³⁵.

O SMC recomendou em 2011 a CMF para uso no NHS Scotland para o tratamento da deficiência de ferro quando as preparações orais de ferro são ineficazes ou não podem ser usadas, restrito a pacientes que não estão recebendo hemodiálise³⁶.

A INFARMED recomendou em 2019 a CMF para o tratamento da deficiência de ferro quando as formulações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas³⁷.

Não foram identificadas recomendações do NICE, CADTH, PHARMAC e PBAC sobre o uso da CMF para o tratamento da ADF.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados das evidências clínicas avaliadas mostram que a CMF foi mais eficaz que o SHF, com significância estatística nos desfechos de mudança dos níveis séricos de Hb e ferritina em relação à linha de base e no desfecho de normalização da Hb. Não houve significância estatística no desfecho de eventos adversos. Níveis de Hb e ferritina são considerados desfechos substitutos de eficácia e não foram avaliados nos estudos desfechos duros, como mortalidade ou outras consequências clínicas.

Os estudos apresentaram alto ou incerto risco de viés, principalmente devido a falhas no processo de randomização e desvios das intervenções. Todos os estudos foram abertos, a maioria unicêntricos, em mulheres indianas e/ou com pequeno número de indivíduos. Também apresentaram heterogeneidade clínica devido aos critérios de inclusão e características do motivo da ADF (gestação, problemas ginecológicos, DIIe CCR). Além disso, foram assumidas diferentes metodologias para cálculo da dosagem de ferro para reposição e tempo de seguimento. Estes fatores desencadearam heterogeneidade estatística nem sempre contornável nas meta-análises, culminando na avaliação da qualidade da evidência como muito baixa para todos os desfechos.

A análise de custo-efetividade mostra que o tratamento com CMF é mais eficaz e com maior custo que o tratamento disponível no SUS, o SHF, gerando uma RCEI de R\$ 164,22 para atingir a normalização da Hb na população adulta com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

Estimamos que a incorporação da CMF no SUS para os pacientes com ADF e contraindicação ou intolerância aos sais orais de ferro possa gerar um impacto orçamentário incremental em cinco anos (2023 a 2027) de aproximadamente R\$ 6,4 milhões.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

A avaliação inicial pela Conitec ocorreu na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022. Na ocasião, os membros da Plenária presentes solicitaram informações adicionais sobre o procedimento de infusão no SUS para reposição de Fe intravenoso em pacientes com anemia por deficiência de ferro, assim como ajustes na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário. As informações solicitadas foram apresentadas na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec.

Os membros da Plenária presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 11 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro. Consideraram que a evidência disponível aponta maior eficácia da carboximaltose férrica em relação à opção disponível do SUS, o sacarato de hidróxido de ferro, sem diferenças significativas de segurança. Ademais, consideraram que a posologia do tratamento com carboximaltose férrica, com menos infusões intra-venosas, pode ser vantajosa aos gestores e usuários do SUS.

16. REFERÊNCIAS

1. WHO. *World Health Organization. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control*. World Health Organization; 2017.
2. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. Published online 2013;87(2):98-104.
3. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. Published online 2015;372(19): 1832-1843.
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 JL, Barros Filho AdA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. Published online 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. 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.
8. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. Published online 2019;133(1):30-39. doi:doi: 10.1182/blood-2018-05-815944
9. Qassim A, Mol BW, Grivell RM, Grzeskowiak LE . Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose , iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review. *Aust N Z J Obs Gynaecol*. Published online 2018;22-39. doi:10.1111/ajo.12695
10. Noripurum: Sacarato de hidróxido férrico 100mg/5mL. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Geraldo César M. de Castro. Bula de remédio. 20XX.
11. Cançado RD, Brasil SA, Noronha TG, Chiatton CS. Evaluation of the efficacy of intravenous iron III-hydroxide

- saccharate for treating adult patients with iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras*. Published online 2005;51(6):323-8.
12. Ferinject: Carboximaltose férrica. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Alex Bernacchi. Bula de remédio. Published online 2020.
 13. Bailie GR, Mason NA, Valaoras T. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int*. Published online 2010;14:47-54.
 14. Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther*. Published online 2014;8:2475-91.
 15. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta/Medicamentos.
 16. Shin HW, Go DY, Lee SW, Choi YJ, Ko EJ, You HS, Jang YK. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Published online 2021;100:20(e24571).
 17. Hol K, Damle H, Shekhawat G, Hol A. Comparative study of intravenous iron sucrose versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in postpartum patients. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2015;4(3):669-673. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20150071
 18. Rathod S, Samal S, Samal S, Mahapatra P. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):25. doi:10.4103/2229-516x.149230
 19. 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
 20. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):6. doi:10.1186/s12905-017-0506-8
 21. Garg R, Singh S, Singh S, Rajvanshi R. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of single dose intravenous iron carboxymaltose vs multidose iron sucrose in postpartum cases of severe iron deficiency anemia. *J SAFOG*. 2015;7(1):18-21. doi:10.5005/jp-journals-10006-1314
 22. Joshi S, Chikkagowdra S, CM V. Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxy maltose versus iron sucrose in treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2016;5(8):2566-2570. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20162199
 23. Sumathi C, Arulmozhi V. Certificate "Comparative Study of Intravenous Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in the Management of Postnatal Iron Deficiency. Published online 2017:91-94.
 24. Jose A, Mahey R, Sharma JB, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1-8. doi:10.1186/s12884-019-2200-3
 25. Rajwani S, Kshirsagar N, Patil SK. Randomized clinical trial of iv iron sucrose and iv ferric carboxymaltose in the treatment of moderate iron deficiency anaemia in pregnancy. *Int J Res Pharm Sci*. 2020;11(3):4937-4943. doi:10.26452/ijrps.v11i3.2796
 26. Wajid R, Gondal M, Tahira T, Maqbool S, Kausar R, Khalil N. Comparison of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Injection with IV Iron Sucrose Complex for Correction of Postpartum Iron Deficiency Anemia. *P J M H S*. 2021;15(4):826-829.
 27. Mahey R, Kriplani A, Mogili KD, Bhatla N, Kachhawa G, Saxena R. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;133(1):43-48. doi:10.1016/j.ijgo.2015.09.007
 28. Lee S, Ryu KJ, Lee ES, Lee KH, Lee JJ, Kim T. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose

- and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(4):858-864. doi:10.1111/jog.13893
29. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e2. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.005
 30. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfus*. Published online 2021:310-318. doi:10.2450/2021.0157-21
 31. CLINICAL trials. Database. Published 2022. Accessed November 8, 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/>
 32. CLARIVATE analytics. CORTELLIS. Published 2022. Accessed November 8, 2022. <https://www.cortellis.com>
 33. ANVISA. Consulta – produtos para a saúde. Published 2022. Accessed November 9, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br>
 34. FDA. Medical Devices. Published 2022. Accessed November 9, 2022. <https://www.fda.gov/medical-devices>
 35. AWMSG. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation: Ferric carboxymaltose (Ferinject®). Published online 2011.
 36. SMC. Scottish Medicines Consortium. Medicine advice: ferric carboxymaltose (Ferinject®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Published online 2011.
 37. INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR: CARBOXIMALTOSE FÉRRICA. Published online 2019.

Parecer Técnico-Científico

Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro

Setembro de 2022

1. APRESENTAÇÃO

O presente Parecer Técnico-Científico (PTC) foi demandado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) e elaborado pelo Grupo Elaborador de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com a Secretaria-Executiva da Conitec, como parte da conduta de elaboração do PCDT de Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) do Ministério da Saúde (MS).

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

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

Versão preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A carboximaltose férrica IV é eficaz e segura quando comparada ao sacarato de hidróxido de ferro IV para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro?

População-alvo: Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

Tecnologia: Carboximaltose férrica IV (CMF).

Comparador: Sacarato hidróxido férrico IV (SHF).

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

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 531 publicações e, ao final, foram incluídos 8 estudos completos, sendo 4 revisões sistemáticas (RS) e 4 ensaios clínicos randomizados (ECR). As RS selecionadas não contemplaram todos os ECR, dessa forma, foram extraídos todos os ECR contidos nas RS e analisados em conjunto com os ECR não incluídos, totalizando a seleção de 14 ECR para análise.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87). Para o desfecho de normalização da Hb, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08 a 1,96). Para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 16,44 µg/L; IC95% 8,45 a 24,42). Para os eventos adversos, não houve significância estatística na comparação entre a CMF e o SHF (RR 0,71; IC95% 0,51 a 1,0). A certeza das evidências foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. O risco de viés dos estudos e a heterogeneidade estatística foram os principais motivos de redução da qualidade da evidência.

Qualidade da evidência (GRADE):

Mudança dos níveis séricos de Hb em relação a linha de base	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Normalização da Hb	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação a linha de base	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

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 reservas de ferro sem anemia e a fase mais grave de depleção de ferro com anemia por deficiência de ferro (ADF), com hemácias microcíticas e hipocrômicas¹⁻³.

Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde global e condições clínicas muito comuns na prática clínica diária. Estima-se que aproximadamente 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 comprometem 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, sendo que metade delas podem ter ADF³⁻⁵.

No Brasil, não há estudos que representem a realidade nacional e que possam indicar a exata dimensão do problema. Os dados variam muito e provêm de estudos isolados⁵. 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 patologia⁶⁻⁸.

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 de crianças, mesmo que a DF tenha sido 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^{4,6,8-11}.

O organismo humano evoluiu para conservar 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 mg 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 excesso⁴.

4.2 Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde

Como tratamentos não medicamentosos recomendados pelo PCDT de ADF, destacam-se a redução da pobreza, o acesso a dietas diversificadas, a melhora nos serviços de saúde e saneamento e a promoção de melhores 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 no pós-parto¹².

O tratamento medicamentoso da ADF é feito com suplementação de ferro, sendo que a administração oral é considerada conveniente, barata e efetiva em pacientes estáveis. Já naqueles pacientes sem resposta ao tratamento oral por intolerância, perdas que excedem a reposição ou doenças que contraindicam o uso oral de ferro, a administração de ferro IV está indicada¹².

O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento medicamentoso com ferro oral como primeira linha de tratamento¹². O sulfato ferroso é a preparação oral mais frequentemente utilizada. No entanto, apesar da eficácia, o seu uso é limitado pela presença de efeitos adversos gastrointestinais significativos e frequentes (35% a 55%) que determinam menor tolerância e afetam sua adesão pela baixa taxa de absorção intestinal do ferro e consequente demora em repor as reservas de ferro, sempre necessárias. Assim, o ferro intravenoso (IV) é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos falharam por intolerância aos mesmos ou quando há necessidade de reposição rápida^{4,13}.

O PCDT preconiza o tratamento intravenoso com sacarato de hidróxido de ferro (SHF) nestas situações. A dose de ferro é calculada pela fórmula de Ganzoni e deve ser administrada em infusão lenta por 30 minutos, em ambiente hospitalar, de uma a três vezes por semana, sem ultrapassar a dose de 300 mg de cada vez¹².

A fórmula para cálculo da dose total IV de SHF a ser administrada é:

Ferro (mg) = (Hb desejada conforme sexo e idade do paciente – Hb atual em g/dL) x Peso corporal (kg) x 2,4 + 500 mg

A terapia com ferro intravenoso constitui alternativa eficaz e segura que deve ser indicada em situações clínicas específicas de risco para pacientes com ADF, quais sejam: quando a reposição oral não for suficiente para a normalização da Hb ou dos depósitos de ferro, quando há intolerância ou não adesão ao ferro oral, por má absorção, por perda de sangue e/ou utilização que excede a taxa de reposição, quando for necessária correção rápida da Hb circulante ou para

evitar transfusão de sangue. A vantagem é o efeito mais rápido e eventos adversos gastrointestinais negligenciáveis. Indicações estabelecidas para ferro IV são, portanto, a presença de condições que reduzem a capacidade de absorção gastrointestinal por doenças ou cirurgias gástricas, anemia grave ($Hb < 7-8 \text{ g/dL}$), altos níveis de hepticina por inflamação concomitante ou raramente IRIDA (condição autossômica recessiva rara de ADF refratária ao ferro), insuficiência renal crônica (com PCDT específico) e quando uma rápida reposição é desejável. O ferro IV deve ser evitado no primeiro trimestre de gravidez por falta de dados de segurança, mas tem perfil de efeitos adversos aceitável para uso mais tardio. Para crianças, o uso de ferro IV é indicado em casos excepcionais, como em anemia grave e hospitalização por falha do tratamento oral, perdas sanguíneas, doença inflamatória intestinal, quimioterapia, diálise, pós-cirurgias gástricas^{4,5,14-16}.

4.3 Tecnologia avaliada

A carboximaltose férrica (CMF) é uma preparação IV de ferro de última geração. Pode ser aplicada em infusão única e rápida, suprimindo o déficit de ferro existente. A administração mais conveniente diminui as visitas hospitalares. A dose máxima de CMF aprovada é de 1000 mg em uma única aplicação, até 20 mg/kg, podendo compreender doses de 1000 a 2000 mg. Se a dose total calculada, por níveis de Hb e peso do paciente, for maior do que 1000 mg, as aplicações devem ser de 500 mg de cada vez com intervalos mínimos de 1 semana entre elas¹⁷. Esta forma de calcular a dose eliminaria a necessidade de uso da fórmula de Ganzoni para cálculo da dose de ferro, utilizada de forma inconsistente na prática clínica, propensa a erros, além de subestimar as necessidades reais de ferro¹³.

A dose padrão da CMF para uso IV é de 750 – 1000 mg por 15 a 30 minutos, com dose máxima em uma única aplicação de 20 mg /kg por 15 minutos. Em alguns pacientes, a dose total de ferro requerida pode ser administrada em uma infusão. Tem meia-vida de 7 a 12 horas^{4,17,18}.

Em reunião de escopo para revisão do PCDT de ADF foi sugerida a avaliação da incorporação da CMF como opção de tratamento IV em comparação com o SHF já fornecido pelo SUS, para pacientes adultos intolerantes aos sais de ferro orais ou que necessitem de correção rápida da anemia, numa apresentação de ferro que possa ser administrada IV em dose única e de forma rápida.

4.3.1 Histórico de desenvolvimento

A CMF é um pó marrom, amorfo, solúvel em água, com peso molecular de 150.000 Da, contendo 1000 átomos de ferro, 50 mg/mL de ferro e foi desenvolvida pelo laboratório suíço Vifor Pharma Inc. para uso IV. É composta por um centro de hidróxido de ferro III polinuclear estável dentro de um envelope de carboximaltose não-dextran. Foi projetada para mimetizar a ferritina fisiológica. É captada pelo sistema reticuloendotelial e gradualmente liberada para a circulação, com menor risco de ferro livre citotóxico, permitindo uma quantidade maior de ferro por aplicação e a suplementação total em uma ou poucas infusões. Tem várias vantagens sobre os outros compostos IV. Suscita menos reações de hipersensibilidade por não possuir dextran, tem pH neutro (5,0-7,0), osmolaridade fisiológica, menor biorreatividade que

o SHF e o gluconato de ferro, produzindo liberação lenta e competitiva de ferro para os sítios endógenos de ligação de ferro. A necessidade de menor número de infusões e menor tempo para recuperar as reservas de ferro e corrigir a anemia, faz dela um composto mais adequado para o paciente ambulatorial^{16,18}.

4.3.2 Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada

A CMF é fabricada pela BIPSO GmbH Singen da Alemanha. Teve o registro concedido pela Anvisa em 29/10/12 (nº 106390262) e é comercializada no Brasil pela Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A¹⁹.

4.4 Tecnologia comparadora

O SHF IV é um complexo coloidal em que os núcleos de hidróxido férrico polinucleares são rodeados por moléculas de sacarose. O ferro nos núcleos polinucleares está ligado a uma estrutura similar, como ocorre fisiologicamente com a ferritina. O ferro trivalente do complexo coloidal de SHF combina-se com a transferrina, parte dele formando depósitos de ferro (ferritina) e outra parte destinada à gênese de hemoglobina, mioglobina e enzimas contendo ferro²⁰.

A apresentação do SHF IV é em solução injetável de 20 mg/mL (100 mg/5 mL). Para aplicação no paciente a dose de SHF deve ser calculada pela fórmula de Ganzoni e administrada em infusão lenta por 30 minutos, em ambiente hospitalar, de uma a três vezes por semana com intervalos mínimos de 48 horas, sem ultrapassar a dose de 300 mg de cada infusão¹². Atualmente, contam com registros válidos na Anvisa três apresentações comerciais (Ferropurum®, Noripurum® e SuCrofer®)²¹.

É o tratamento IV de reposição de ferro preconizado no PCDT de ADF vigente para os casos em que a dose necessária de ferro é superior a 25 mg/dia, doença inflamatória intestinal (DII), tratamento quimioterápico, diálise, realização de cirurgia de *by-pass* gástrico, casos especiais em gestantes, ou em pacientes que apresentam intolerância absoluta (náuseas e vômitos incoercíveis) ou refratariedade ao tratamento via oral para reposição de ferro (Figura 1)¹².

O SHF está no Grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), portanto, sua aquisição é de responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal mediante transferência de recursos financeiros do Ministério da Saúde²².

A incorporação do SHF foi anterior à criação da Conitec, portanto, não há avaliação e recomendação da Comissão para sua inclusão no PCDT de ADF e incorporação no SUS.

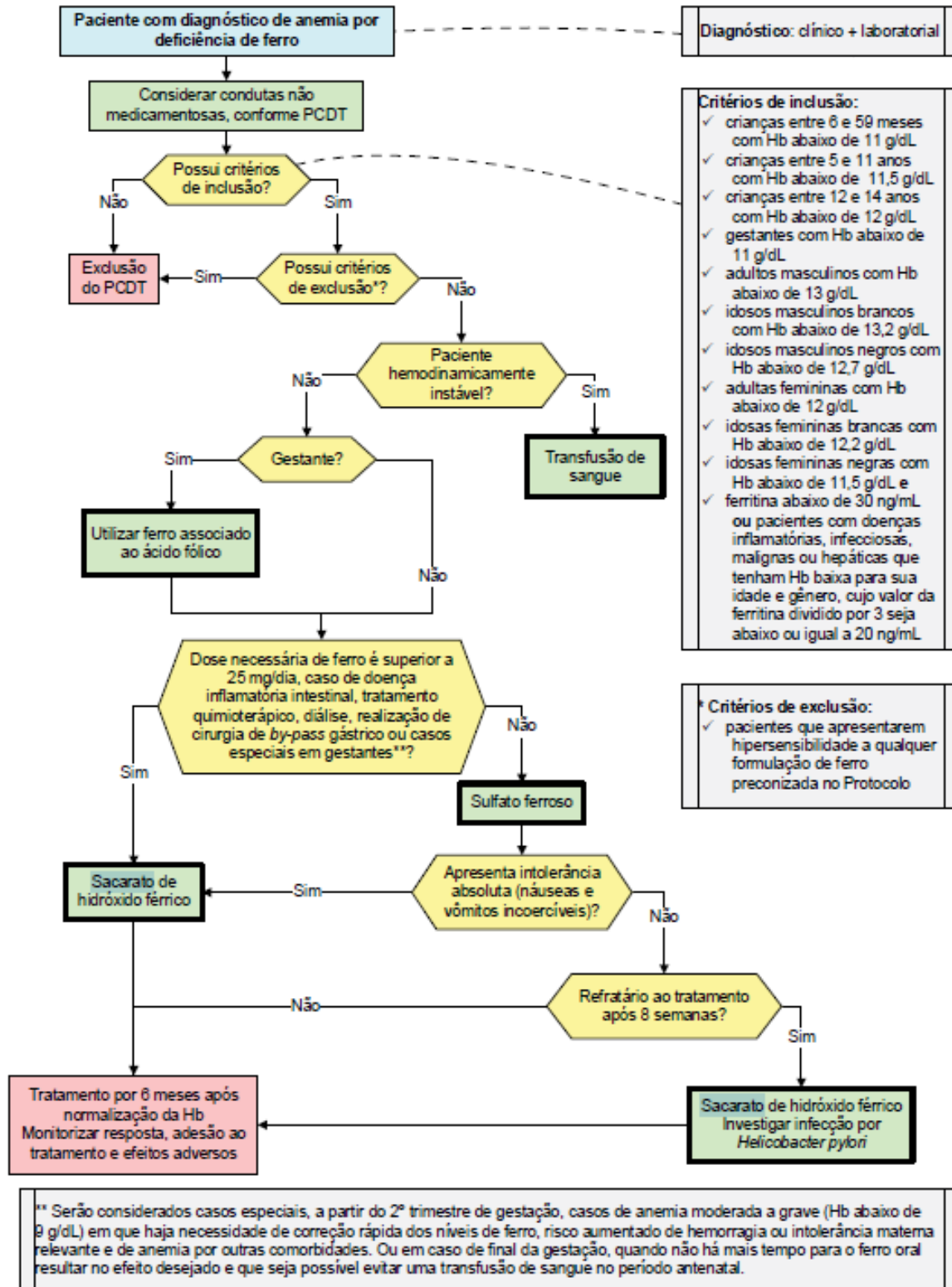


Figura 1. Fluxograma de tratamento da anemia por deficiência de ferro.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: anemia por deficiência de ferro¹².

4.5 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas no SUS

Uma das principais vantagens relacionadas ao uso da CMF é a possibilidade de reposição de maior quantidade de ferro por infusão, podendo suprimir as necessidades do paciente com apenas uma ou poucas infusões. Do outro lado, o SHF tem um limite de 300 mg de ferro por infusão e, por consequência, necessita, geralmente, mais procedimentos. Além disso, a infusão de maior quantidade de ferro em menos infusões com a CMF possibilita a recuperação das reservas de ferro e correção da anemia de forma mais rápida^{16,18}.

Outros aspectos colocados como vantajosos no tratamento com CMF são relacionados a menor frequência de reações de hipersensibilidade por não possuir dextran, ter pH neutro (5,0-7,0), osmolaridade fisiológica e menor biorreatividade em relação ao SHF^{16,18}.

O principal aspecto negativo da CMF é o maior custo para tratamento. Todavia, o maior custo unitário da CMF precisa ser avaliado simultaneamente com a redução dos procedimentos de infusão e aspectos de eficácia e segurança em uma análise de custo-efetividade comparada ao SHF.

5. OBJETIVO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da carboximaltose férrica (CMF) comparada ao sacarato de hidróxido de ferro (SHF) para o tratamento intravenoso de adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, motivado pela solicitação de avaliação da Reunião de Escopo para atualização do PCDT de ADF, a fim de embasar a avaliação e recomendação da Conitec a respeito de sua incorporação no SUS.

6. MÉTODOS

Todos os métodos aplicados na elaboração do PTC seguem as recomendações da última versão das Diretrizes Metodológicas para elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde²³.

6.1 Pergunta de pesquisa

Com o objetivo de nortear a busca da literatura, foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICOS (População, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study design* [delineamento dos estudos]), conforme Tabela 2.

Pergunta de pesquisa: A carboximaltose férrica IV é eficaz e segura quando comparada ao sacarato de hidróxido de ferro IV para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro?

Tabela 5. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS.

População	Pacientes adultos com ADF com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro
Intervenção	Carboximaltose férrica IV
Comparação	Sacarato hidróxido férrico IV
Outcomes (Desfechos)	Primários: Correção da anemia e aumento da ferritina Secundários: eventos adversos
Study design (Delineamento dos estudos)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

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 atualização do PCDT da ADF.

7.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Pacientes adultos com ADF, indicados por intolerância absoluta ou refratariedade ao ferro oral, cirurgias gástricas, doença inflamatória intestinal, ou quando a quantidade necessária de ferro para repor as perdas supera a capacidade de absorção pelo trato gastrointestinal, conforme recomendações do PCDT de ADF para o uso do SHF;
- Comparação cabeça a cabeça da CMF com o SHF;
- Estudos nos quais os desfechos de interesses definidos *a priori* foram avaliados;
- Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), ensaios clínicos randomizados;
- Sem restrição de data.

Critérios de exclusão

- Outras doenças ou outras anemias;
- ADF em insuficiência renal crônica (possui PCDT específico);
- Comparadores inadequados;
- Desfechos não contemplados na pergunta PICO;
- Ensaios pré-clínicos com modelos animais, registros de estudos, resumos de congressos, estudos de biologia molecular, relatos ou séries de casos, estudos já incluídos em revisão sistemática, revisões não sistemáticas, comentários, estudos observacionais, avaliação de monócitos, avaliações econômicas, ou estudos em línguas diferentes do português, inglês ou espanhol.

6.3 Fontes de informação e estratégias de busca

6.3.1 Bases de dados

Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Também foi realizada busca manual por estudos incluídos nas listas de referências de estudos selecionados.

6.3.2 Construção da estratégia de busca

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca em 24 de agosto de 2022. O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas na data.

Quadro 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	((((((((Anemia, Iron-Deficiency[MeSH Terms]) OR (Anemia, Iron-Deficiency)) 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 carboxymaltose[Supplementary Concept]) OR (ferric carboxymaltose)) OR (iron carboxymaltose)) OR (iron dextri-maltose)) OR (Ferinject)) OR (VIT-45)) OR (VIT 45)) OR (injectafer))) AND (((((((((((Ferric Oxide, Saccharated[MeSH Terms]) OR (Ferric Oxide, Saccharated)) OR (Saccharated Ferric Oxide)) OR (Ferric Saccharate)) OR (D-Glucaric acid, iron(2+) salt (1:1))) OR (Iron Sucrose)) OR (Iron-Saccharate)) OR (Iron Saccharate)) OR (Ferri-Saccharate)) OR (Ferri Saccharate)) OR (Iron Oxide (Saccharated))) OR (Iron(III)-Hydroxide Sucrose Complex)) OR (Venofer)) OR (Hippiron))	114
EMBASE	#1 ('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, 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 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 'iron-deficiency anaemia' OR 'iron-deficiency anemia' OR 'microcytic hypochromic anaemia' OR 'microcytic hypochromic anemia' OR 'sideropenic anaemia' OR 'sideropenic anemia' OR 'anemia, iron-deficiency') AND #2 ('ferric carboxymaltose'/exp OR 'eiseninject' OR 'ferinject' OR 'injectafer' OR 'iroprem' OR 'poly [dextro glucopyranosyl (1-4)] dextro gluconic complex of hydrated iron oxide' OR 'ferric carboxymaltose') AND #3 ('iron saccharate'/exp OR 'alvofer' OR 'colliron' OR 'faremio' OR 'fer (iron saccharate)' OR 'ferion' OR 'feriv' OR 'fermed' OR 'ferri saccharate' OR 'ferric hydroxide sucrose' OR 'ferric hydroxide sucrose complex' OR 'ferric oxide saccharate' OR 'ferric saccharate' OR 'ferrinemia' OR 'ferrisaccharate' OR 'ferrivenin' OR 'ferrologic' OR 'ferroprol' OR 'ferrous saccharate' OR 'ferrovin' OR 'fesin' OR 'hemafer s' OR 'hemafer-s' OR 'idafer' OR 'iron (iii) hydroxide sucrose complex' OR 'iron saccharate' OR 'iron sucrose' OR 'ironcrose' OR 'iviron' OR 'nefro-fer' OR 'nefrofer' OR 'neo ferrum' OR 'nephroferol' OR 'proferrin' OR 'referen' OR 'reoxyl' OR 'saccharate ferric' OR 'saccharate iron' OR 'saccharated ferric oxide' OR 'saccharated iron oxide' OR 'sucro fer' OR 'sucrofer' OR 'sucroven' OR 'veniron' OR 'venofer' OR 'venotrix' OR 'xi 921' OR 'xi921' OR 'ferric oxide, saccharated') #4 #1 AND #2 AND #3	330
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Anemia, Iron-Deficiency] explode all trees #2 Anemia, Iron-Deficiency #3 Anemia, Iron Deficiency #4 Iron-Deficiency Anemia #5 Iron Deficiency Anemia #6 Iron-Deficiency Anemias #7 Iron Deficiency Anemias #8 Anemias, Iron-Deficiency #9 Anemias, Iron Deficiency #10 ferric carboxymaltose #11 iron carboxymaltose #12 iron dextri-maltose #13 Ferinject #14 VIT-45	84

#15	VIT 45	
#16	injectafer	
#17	MeSH descriptor: [Ferric Oxide, Saccharated] explode all trees	
#18	Ferric Oxide, Saccharated	
#19	Saccharated Ferric Oxide	
#20	Ferric Saccharate	
#21	Iron Sucrose	
#22	Iron-Saccharate	
#23	Iron Saccharate	
#24	Ferri-Saccharate	
#25	Ferri Saccharate	
#26	Iron Oxide (Saccharated)	
#27	Venofer	
#28	Hippiron	
#29	{OR #1-#9}	
#30	{OR #10-#16}	
#31	{OR #17-#28}	
#32	{AND #30-#31}	
LILACS	Anemia, Iron-Deficiency OR Anemia Ferropriva OR Anemia por Deficiência de Ferro OR Anemia Ferropénica [Palavras] and ferric carboxymaltose OR iron carboxymaltose OR carboximaltose férrica [Palavras] and Ferric Oxide, Saccharated OR Óxido de Ferro Sacarado OR Complexo de Sucrose com Hidróxido de Ferro(III) OR Ferro Sacarato OR Hippiron OR Sacarato Férrico OR Sucrose de Ferro OR Venofer OR Óxido Férrico Sacarado OR Sacarato de hidróxido de ferro OR Sacarato de Óxido Férrico [Palavras]	0
Total		528

6.4 Seleção dos estudos

As 528 publicações encontradas em todas as bases de dados foram carregadas no *software online* Rayyan^{®24}. O método de seleção dos estudos seguiu o fluxo de etapas recomendado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²⁵. Inicialmente foram excluídas as duplicatas. Em um segundo momento, foi feita a triagem pela leitura de títulos e resumos excluindo os estudos de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Por fim, os estudos remanescentes foram lidos na íntegra, excluindo os que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Todas as etapas foram realizadas por um único pesquisador.

6.5 Extração de dados

Um avaliador extraiu os dados dos estudos selecionados para os desfechos pré-definidos. As informações foram inseridas em tabelas de acordo com as recomendações e exemplos das Diretrizes Metodológicas de elaboração de PTC do Ministério da Saúde²³.

6.6 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Para a avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2²⁶.

Para a avaliação do risco de viés dos ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane – RoB 2²⁷.

6.7 Análise dos dados

A síntese dos resultados foi apresentada para cada desfecho relevante constante nos estudos como definidos *a priori* para elaboração do PTC. Os desfechos disponíveis na literatura foram: normalização da hemoglobina (Hb), definida como o aumento da Hb até 12 g/dL em mulheres e 13 g/dL para homens; aumento dos níveis séricos de hemoglobina (Hb); aumento dos níveis séricos de ferritina e; eventos adversos. Cabe destacar que todos os desfechos de eficácia avaliados foram “substitutos” e não houve estudos com resultados de desfechos “duros” como mortalidade ou consequências clínicas pontuais.

Os desfechos com dois estudos primários ou mais foram combinados por meta-análise em pares usando o modelo de efeitos randomizados ou fixos pelo software RevMan[®]. As metanálises foram conduzidas em conjunto e por subgrupos de acordo com a população do estudo. Além disso, quando disponíveis, os resultados foram apresentados por diferença de média (DM) para variáveis contínuas e expressos pelas métricas odds ratio (OR) ou risk ratio (RR) para variáveis dicotômicas, com IC95%. A síntese descritiva foi realizada para os desfechos que não puderam ser meta-analisados.

6.8 Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar o grau de confiança na evidência analisada, foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)²⁸, em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade da evidência em cada um desfechos analisados.

7. RESULTADOS

7.1 Estudos selecionados

A busca nas bases de dados e busca manual retornou um total de 531 referências. Após a exclusão de 109 duplicatas, um total de 422 estudos foram avaliados por meio da leitura de seus títulos e resumos. Com base nos critérios de elegibilidade, um total de 56 estudos tiveram seus textos completos avaliados. Ao final, 8 estudos foram incluídos para análise no PTC, sendo 4 revisões sistemáticas (RS) e 4 ensaios clínicos randomizados (ECR).

O fluxo de seleção da evidência é apresentado na Figura 2.

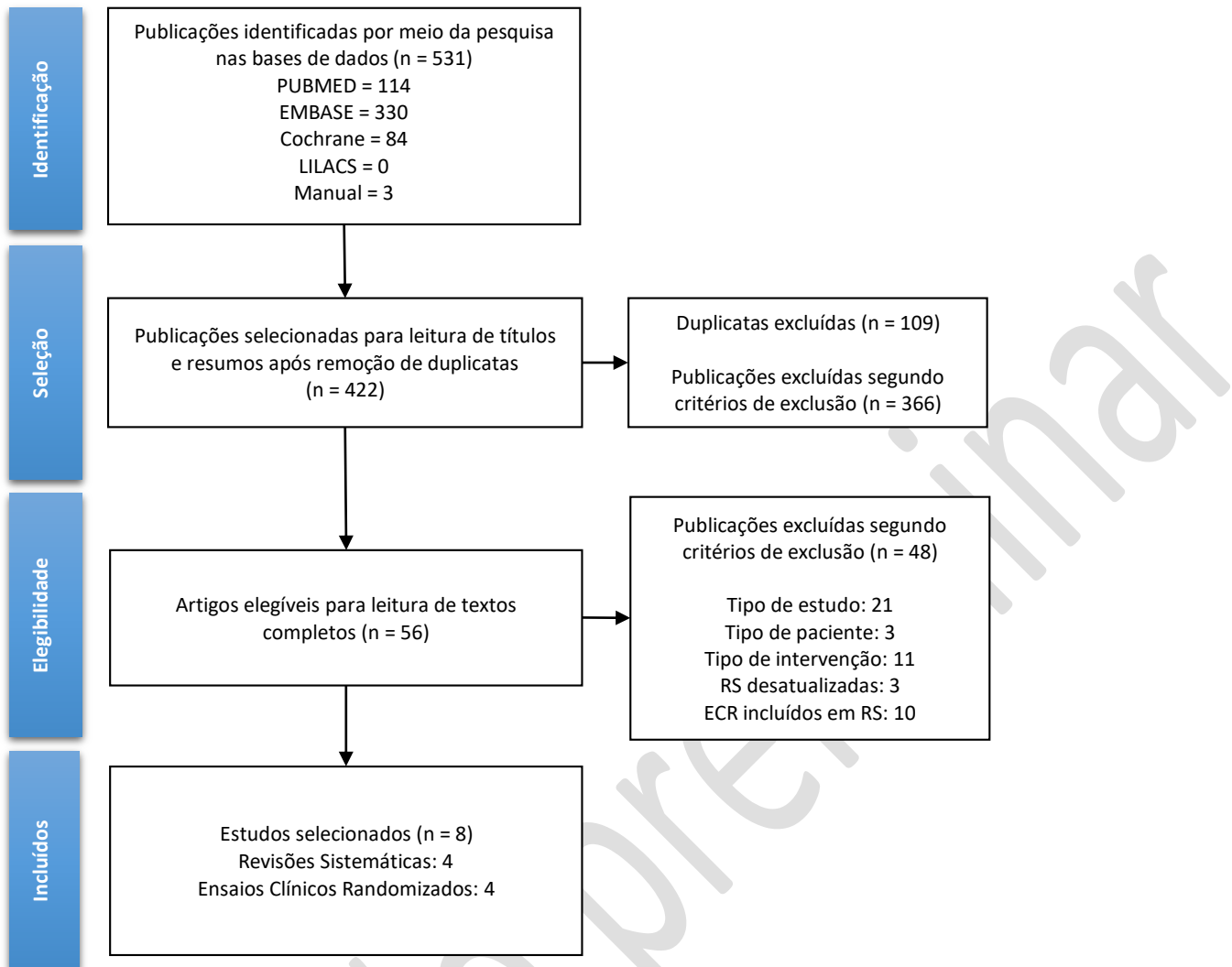


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos.

Como encontramos em nossa busca 4 ECR não incluídos nas revisões sistemáticas, optamos por extrair e analisar o conjunto de todos os ECR (os incluídos na revisão sistemática mais os não incluídos), como sugerem as novas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos²³. Dessa forma, foram incluídos e analisados neste PTC 14 ECR da comparação direta entre CMF e SHF no tratamento da ADF (Tabela 3).

Tabela 3. Lista de estudos incluídos.

Estudo	Título
Evstatiev et. al, 2011 ²⁹	<i>FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease</i>
Garg et. al., 2015 ³⁰	<i>A comparative study to evaluate the efficacy and safety of single dose intravenous iron carboxymaltose vs multidose iron sucrose in postpartum cases of severe iron deficiency anemia</i>
Hol et. al., 2015 ³¹	<i>Comparative study of intravenous iron sucrose versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in postpartum patients</i>

Ikuta et. al., 2019 ³²	<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>
Jose et. al., 2019 ³³	<i>Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial</i>
Joshi et. al., 2016 ³⁴	<i>Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxy maltose versus iron sucrose in treatment of postpartum iron deficiency anemia</i>
Laso-Morales et al., 2021 ³⁵	<i>Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial</i>
Lee et. al., 2019 ³⁶	<i>Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study</i>
Mahey et. al., 2016 ³⁷	<i>Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding</i>
Naqash et. al., 2018 ³⁸	<i>Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials</i>
Rajwani et. al., 2020 ³⁹	<i>Randomized clinical trial of iv iron sucrose and iv ferric carboxymaltose in the treatment of moderate iron deficiency anaemia in pregnancy</i>
Rathod et. al., 2015 ⁴⁰	<i>Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women</i>
Sumathi et. al., 2017 ⁴¹	<i>Comparative Study of Intravenous Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in the Management of Postnatal Iron Deficiency</i>
Wajid et. al., 2021 ⁴²	<i>Comparison of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Injection with IV Iron Sucrose Complex for Correction of Postpartum Iron Deficiency Anemia</i>

8.2 Caracterização dos estudos incluídos

As principais características dos estudos selecionados foram sumarizadas e apresentadas em detalhes na Tabela 4. Posteriormente, no item “Síntese dos resultados dos desfechos avaliados”, são apresentados os resultados dos estudos para cada desfecho previamente definido.

Algumas características que podemos destacar sobre o conjunto dos 14 estudos selecionados são:

- Todos os estudos foram abertos;
- Dez estudos foram unicêntricos em mulheres indianas^{30,31,33,34,37-42};
- Oito estudos avaliaram mulheres com ADF na gravidez ou puerpério^{30,31,33,34,39-42};
- Três estudos avaliaram mulheres com ADF decorrente de problemas ginecológicos^{32,36,37};
- Um estudo avaliou em conjunto mulheres com ADF na gravidez ou puerpério e mulheres com problemas ginecológicos³⁸;
- Um estudo avaliou indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII) e ADF²⁹;
- Um estudo avaliou indivíduos com câncer colorretal (CCR) e ADF após cirurgia³⁵;
- Sete estudos tinham cinquenta pacientes ou menos por braço^{30,31,33,35-37,41};
- Houve variação dos critérios de seleção de participantes quanto aos níveis basais de Hb e ferritina sérica;
- Diferentes métodos de cálculo de dosagem para reposição de ferro foram adotados tanto para a CMF quanto para o SHF, incluindo doses fixas, fórmula de Ganzoni e fórmula de Ganzoni modificada;
- O tempo de seguimento para coleta de dados variou entre os estudos: 2 semanas³⁶, 3 semanas⁴², 4 semanas^{30,38,39,41}, 30 dias^{34,35}, 6 semanas^{31,40} e 12 semanas^{29,32,33,37}.

Tabela 4. Caracterização dos estudos.

Estudo	Local	Participantes	Crítérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
Evstatiev et. al, 2011 ²⁹	14 países e 88 centros	Indivíduos adultos (≥18 anos) com doença inflamatória intestinal leve a moderada ou em remissão (doença de Crohn e colite ulcerativa) e ADF; Proporção de mulheres por braço: CMF 146 (59,8%) SHF 138 (57,7%) Hb sérica entre 7 e 12 g/dL para mulheres e entre 7 e 13 g/dL para homens; Ferritina sérica abaixo de 100 µg/L.	Indivíduos que receberam outros tratamentos para anemia nas 4 semanas anteriores a triagem; possuem contraindicação para ferro IV; outras anemias; infecções ativas; gestantes; peso inferior a 35Kg; dentre outros.	CMF (n= 244) SHF (n= 241)	CMF- infusões únicas uma vez por semana de 1000 mg ou 500 mg de ferro durante pelo menos 15 minutos no dia 1 e, se necessário, nos dias 8 e 15. Cálculo das doses: Hb 7-10 g/dL e peso <70 kg = 1500 mg; Hb 7-10 g/dL e peso ≥ 70kg = 2000 mg; Hb ≥ 10 g/dL e peso < 70kg = 1000 mg; Hb ≥ 10 g/dL e peso ≥ 70 kg- 1500 mg. Pacientes <67 kg recebem no máximo 500 mg. Dose média 1.377±381 mg SHF- Máximo de 11 infusões de 200 mg de ferro durante pelo menos 30 minutos administradas até duas vezes por semana. Dose calculada pela fórmula de Ganzoni. Dose média 1.160±316 mg. Acompanhamento de 12 semanas.	Primário: número de respondedores definido por um aumento de Hb de ≥2 g/dL na semana 12 em comparação com os níveis basais. Secundários: proporções de pacientes que alcançaram normalização de Hb (≥12 g/dL em mulheres, ≥13 g/dL em pacientes masculinos), saturação de ferritina (≥100 µg/L) na semana 12, eventos adversos e análises de medidas repetidas de mudanças na Hb e ferritina desde o início até as visitas subsequentes.	Estudo aberto somente em pacientes com doença inflamatória intestinal
Garg et. al, 2015 ³⁰	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto com ADF no prazo de 6 semanas após o parto; Hb sérica <7 g/dL; Idade média de 25,50 anos para CMF e de 25,56 anos para SFH.	Pacientes com Hb>7 g/dL, outras anemias ou contraindicação ao Fe IV.	CMF IV (n= 50) SHF IV (n= 50)	CMF- fórmula de Ganzoni com alvo em 11 g/dL em uma única infusão. SHF- fórmula de Ganzoni com alvo em 11 g/dL em 5 infusões de no máximo 200 mg. Acompanhamento de 4 semanas.	Primário: Alteração da Hb da linha de base até as semanas 2 e 4. Secundários: meta de hemoglobina (≥11 gm / dl) em 4, 8 e 12 semanas após o início da terapia; Eventos adversos observados.	Estudo aberto, Hb basal baixa, apenas em mulheres indianas
Hol et. al, 2015 ³¹	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto com ADF 24-48 horas após o parto; Hb sérica entre 7 e 11 g/dL. Divisão em dois grupos: anemia leve (Hb 9-11 g/dL) e anemia moderada (Hb 7-9 g/dL). Maioria entre 20 e 25 anos de idade.	Pacientes com outras anemias, doenças crônicas, doenças infecciosas, contraindicação ao Fe IV ou anemia grave com necessidade de transfusão de sangue.	Anemia Leve: CMF IV (n= 30) SHF IV (n= 30) Anemia moderada: CMF IV (n= 20) SHF IV (n= 20)	Anemia leve (Hb 9-11 g/dL): CMF- Infusão de 500 mg por 30 min, dose única; SHF- Infusão de 500 mg, doses divididas de no máximo 200 mg em dias alternados por 30 min cada dose; Anemia moderada (Hb 7-9 g/dL): CMF- Infusão de 1000 mg, em 2 doses divididas 500 mg em dias alternados por 30 min cada dose; SHF- Infusão de 1000 mg, doses divididas de no máximo 200 mg em dias alternados por 30 min cada dose;	Melhora nos níveis médios de Hb e ferritina da linha de base até a 6ª semana; Eventos adversos observados.	Estudo aberto, pequeno número de pacientes, apenas em mulheres indianas

Estudo	Local	Participantes	Crítérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
Acompanhamento de 6 semanas.							
Ikuta et. al, 2019 ³² ECR multicêntrico aberto, fase III de não inferioridade	Japão 24 centros	Mulheres entre 18 e 50 anos com ADF devido a hipermenorreia. Hb sérica entre 6,0 e 11,0 g/dL; Níveis de ferritina sérica abaixo de 12 ng/ml. Idade média de 41,3 anos para CMF e de 41,4 anos para SFH.	Outras anemias; pacientes sem indicação para Fe IV, com peso inferior a 35Kg, que receberam Fe oral nas 4 semanas anteriores ou Fe IV ou outros tratamentos para anemia 8 semanas antes da triagem	CMF IV (n= 119) SHF IV (n= 119)	CMF- dose de 1000 mg se Hb ≥ 10 g/dl e peso < 70 kg e de 1500 mg para demais pacientes. Administrada em infusões de 500 mg com intervalo mínimo de 1 semana, até a dose total. SHF- dose de 1000 mg se Hb ≥ 10 g/dl e peso < 70 kg e de 1500 mg para demais pacientes. Administrada em infusões de 80 a 120 mg 2 a 3 x por semana até a dose total.	Primário: Alteração média da Hb da linha de base para o nível mais alto observado. Secundários: incidência de eventos adversos; proporção de indivíduos que alcançaram aumento em Hb ≥ 2 g dl; proporção de indivíduos com Hb normalizada (Hb ≥ 12,0 g/dl), e a mudança nos resultados ferritina sérica.	Estudo aberto, apenas em mulheres jovens japonesas.
Jose et. al, 2019 ³³ ECR aberto	Índia Centro único	Gestantes entre 22 e 31 anos, com 16 a 36 semanas de gestação e com ADF moderada a grave; Hb sérica entre 60 e 100 g/L; Idade média de 27,5±3,9 anos para CMF e de 26,2±3,6 anos para SFH (P=0,10).	Outras anemias; pacientes com contraindicação ao Fe IV, doenças infecciosas crônicas ou alterações hepáticas;	CMF IV (n= 50) SHF IV (n= 50)	Dose total calculada pela fórmula de Ganzoni em ambos os braços: CMF- 1739,6 ± 105,5 mg de ferro administrado em 2 doses IV de no máximo 1000 mg por 30 min com intervalo de 7 dias; SHF- 1730,4 ± 121,9 mg de ferro administrado em 6 doses IV de no máximo 300 mg por 15-20 min, 2 x semana, por 3 semanas. Doses comparáveis entre os grupos (p= 0,69). Acompanhamento em 3, 6 e 12 semanas.	Primário: Alteração média da Hb da linha de base até a 12ª semana. Secundários: Alteração média da ferritina sérica da linha de base até a 12ª semana; segurança e efeitos colaterais.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas
Joshi et. al, 2016 ³⁴ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres até 10 dias no pós-parto com ADF; Hb sérica entre 6 e 11 g/dL. Idade média de 24,02±3,64 anos para CMF e de 23,66±4,12 anos para SFH (P= 0,543).	Pacientes com outras anemias, que receberam outros Fe IV ou transfusões nos 120 dias anteriores a triagem, ou eritropoietina dentro de 3 meses antes da triagem, distúrbios hemorrágicos, hemoglobinopatias graves ou doença cardiovascular.	CMF IV (n= 90) SHF IV (n= 83)	CMF- Infusão de 1000 mg, em dose única por 20-30 min cada dose; SHF - Infusão de 1000 mg em 5 doses de 200 mg em dias alternados por 20-30 min cada dose; Acompanhamento de 30 dias.	Melhora nos níveis médios de Hb e ferritina da linha de base até 30ª dia; Eventos adversos observados.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas

Estudo	Local	Participantes	Crítérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
Laso-Morales et al., 2021³⁵ ECR aberto	Espanha Centro único	Indivíduos adultos (≥18 anos) submetidos à cirurgia eletiva do CCR e com ADF (anemia moderada-grave, Hb <11 g/dL); Idade média de 73,0±10 anos para CMF e de 71±12 anos para SFH (P= 0,574). Proporção de mulheres: CMF- 31 (62%) SHF- 26 (51%)	Pacientes com níveis de Hb ≥11 g/dL; pacientes com complicações cirúrgicas Clavien-Dindo grau IV (complicações com risco de vida que levaram à transferência para a unidade de terapia intensiva).	CMF (n=50) SHF (n=51)	CMF- dose única intravenosa de 1.000 mg em uma infusão de 15 minutos; SHF- doses repetidas de 200 mg a cada 48 horas até a alta hospitalar ou até a dose total equivalente ao déficit de ferro, o que ocorrer primeiro. A dose mediana administrada foi de 600 mg. Acompanhamento de 30 dias.	Primário: alteração na concentração de Hb no 30º dia de pós-operatório. Secundários: porcentagem de pacientes com níveis de Hb ≥ 13 g/Dl; alterações nos parâmetros do metabolismo do ferro (Fe, ferritina, transferrina, % de transferrina saturada); doses totais de ferro recebidas; número de transfusões pós-operatórias; adesão ao tratamento oral com ferro; número de complicações médicas e cirúrgicas; reações adversas relatadas pelo paciente; uso de recursos de saúde após a cirurgia; e mudanças na qualidade de vida (QV).	Estudo aberto somente em pacientes submetidos à cirurgia eletiva do CCR
Lee et. al, 2019³⁶ ECR multicêntrico aberto	Coréia do Sul 3 centros	Mulheres com ADF e menorragia em período pré-operatório; Hb sérica <10 g/dL e ferritina sérica <30 ng/mL; Idade média de 44,0±5,7 anos para CMF e de 43,4±5,0 anos para SFH (P= 0,574).	Pacientes com anemias não relacionadas à menorragia; que receberam transfusão de sangue ou tratamento com eritropoietina nas 4 semanas anteriores ao início do estudo; contraindicação ao Fe IV; ou participantes de outros estudos com intervenções.	CMF (n=52) SHF (n=49)	CMF- Infusão de 500mg em dose única se peso corporal <50 kg ou 1000mg em dose única se peso corporal >50 kg por 15 min. Dose total média de 923,1 ± 207,3mg; SHF- Fórmula de Ganzoni. Infusão de 200 mg no máximo 3 vezes por semana (3 a 8 infusões). Dose total média de 939,1 ± 352,3mg; Acompanhamento de 2 semanas.	Primário: proporção de pacientes que atingiram Hb≥10 g/dL dentro de 2 semanas após a primeira administração; Secundários: níveis médios de Hb, tempo para atingir Hb≥10 g/dL e qualidade de vida.	Estudo aberto, apenas em mulheres coreanas
Mahey et. al, 2016³⁷ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres >18 anos com ADF e sangramento uterino intenso; Hb sérica entre 6,0 e 10,99 g/dL; Idade média de 36,3±9,0 anos para CMF e de 35,2±7,5 anos para SFH (P= 0,61).	Pacientes com outras anemias; eritropoiese, hemocromatose, infecções crônicas, neoplasias ginecológicas ou endometrial, hiperplasia com atipia; terapia mielossupressora; uso de drogas; transaminase sérica maior que 1,5 vezes o limite superior do normal ou creatinina sérica maior que 20,0 mg/L.	CMF (n=29) SHF (n=29)	Dose total calculada pela fórmula de Ganzoni para os dois braços; CMF- infusões de até 1000 mg/semana por 15 min; SHF- infusões de até 300 mg por dose, 2 vezes por semana por 2 horas; Acompanhamento até 12 semanas.	Primário: Alteração média da Hb da linha de base nas semanas 2, 4, 6 e 12; Secundários: ferritina sérica e eventos adversos	Estudo aberto, pequeno número de participantes, apenas em mulheres indianas.

Estudo	Local	Participantes	Crítérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
Naqash et. al, 2018 ³⁸ ECR fase IV aberto	Índia Centro único	Mulheres >18 anos obstétricas (gravidez, pós-parto) e ginecológicas (menorragia, sangramento intenso no útero, cisto ovariano) com ADF; Idade média de 30,41±7,99 anos para CMF e de 27,32±4,15 anos para SFH.	Pacientes com outras anemias; hipertensão não controlada; função renal ou hepática prejudicada; ou com doenças cardíacas.	CMF (n=100) SHF (n=100)	Dose total calculada pela fórmula de Ganzoni para os dois braços; CMF- infusão de no máximo 1000 mg em dose única por 45 min. Se necessário: nova administração no 8º e 15º dia para completar dose. SHF- infusão de no máximo 200 mg por dose por 30 min, em dias alternados, até atingir a dose total calculada pela fórmula de Ganzoni. Acompanhamento de 4 semanas.	Alteração média da Hb e ferritina da linha de base até as semanas 2 e 4; Eventos adversos.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas
Rajwani et. al, 2020 ³⁹ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres grávidas entre 14 e 36 semanas de gestação com ADF e intolerantes ou não respondedoras ao Fe oral; Níveis médios de Hb entre 7 e 9,9 g/dL; Idade média de 23,85±9,36 anos no braço CMF e 24,75±8,97 no braço SHF.	Pacientes que receberam transfusão de sangue; com anemia não causada por deficiência de ferro; hipersensibilidade conhecida ao Fe IV; e pacientes com anemia leve e grave.	CMF (n=80) SHF (n=80)	CMF – Dose IV única de 1000 mg durante 15 minutos; SHF – Doses IV de 200 mg durante 15 minutos em doses múltiplas em dias alternados calculado pela fórmula de Ganzoni; Acompanhamento de 4 semanas.	Alteração média da Hb da linha de base até as semanas 1 e 4.	Randomização arbitrária (par e ímpar); estudo aberto, apenas em mulheres indianas.
Rathod et. al, 2015 ⁴⁰ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto com ADF; Hb sérica <10 g/dL. Idade média de 25,9±3,57 anos para CMF; de 26,0±3,66 anos para SFH e 25,4±3,05 (P= 0,837).	Pacientes com outras anemias; doença renal; doença cardiovascular; história de transfusão de sangue recente; ou história de alergia à terapia parenteral de ferro.	CMF (n=100) SHF (n=100) Ascorbato ferroso oral (n=100)	CMF- fórmula de Ganzoni com alvo em 12 g/dL em infusões máximas de 1000 mg por 15 min por semana; SHF- fórmula de Ganzoni com alvo em 12 g/dL em infusões de no máximo 300 mg por 30 min em dias alternados; Ascorbato ferroso oral- 100 mg por dia; Acompanhamento de 6 semanas.	Alteração média da Hb e ferritina sérica da linha de base até as semanas 2 e 6. Eventos adversos.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas
Sumathy et. al, 2017 ⁴¹ ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto com ADF 24 horas após o parto; Hb sérica entre 8 e 10 g/dl; Idade entre 15 e 25 anos.	Anemia por outras causas (incluindo hemorragia pós-parto); alergia ao Fe; doença renal crônica; desordem hematológica; asma brônquica; hepatite; HIV; doença cardíaca; e transfusão de sangue recente.	CMF (n=50) SHF (n=50)	CMF- fórmula de Ganzoni modificada; infusões máximas de 1000 mg por 15 min por semana; SHF- fórmula de Ganzoni modificada; infusões de no máximo 200 mg por 15-20 min em dias alternados; Acompanhamento de 4 semanas.	Alteração média da Hb e ferritina sérica entre a linha de base e a semana 2 e 4 após infusão; Relatos de eventos adversos.	Estudo aberto, apenas em mulheres indianas; inclui adolescentes.
Wajid et. al, 2021 ⁴² ECR aberto	Índia Centro único	Mulheres no pós-parto 24 a 48 horas do parto com ADF; Níveis médios de Hb entre 6 e 10 g/dl; Nível de ferritina sérica <15ng/l;	Pacientes com distúrbios de coagulação, transfusão de sangue peri-parto, intolerância a derivados de ferro, história de asma,	CMF (n=80) SHF (n=80)	CMF- Doses IV de 1000 mg durante 15 minutos, semanalmente, até um máximo de 2500 mg;	Alteração média da Hb entre a linha de base e a semana 2 após infusão. Taxa de Hb>12 g/dL. Relatos de eventos adversos.	Grande diferença nas doses (400 mg de SHF e até 2500 mg de CMF); estudo aberto, apenas em mulheres jovens indianas.

Estudo	Local	Participantes	Critérios de exclusão	Tecnologias avaliadas (número de participantes)	Dosagem/ frequência/ duração	Desfechos avaliados	Limitações
		Descolamento prematuro da placenta durante a gestação; Idade média de 26,86±4,32 anos no braço CMF e 26,16±5,17 no braço SHF (p>0,05).	tromboembolismo, eczema e alergia atópica ou uso de drogas e mulheres com sinais de infecção ou evidência de disfunção renal.		SHF- Doses IV de 200 mg no dia 2 e no dia 4 administradas em 2 horas lentamente para um total de 400 mg; Acompanhamento de 3 semanas.		

Versão preliminar

8.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0)²⁷. Análise por intenção de tratar foi adotada em nove estudos. Cinco estudos foram classificados como *per-protocol* por considerarem os resultados apenas dos pacientes que aderiram aos tratamentos. Os domínios mais frequentemente comprometidos foram referentes ao processo de randomização e desvios das intervenções. No geral, a maioria dos estudos foram classificados com alto risco de viés e nenhum deles com baixo risco de viés (Figura 3).

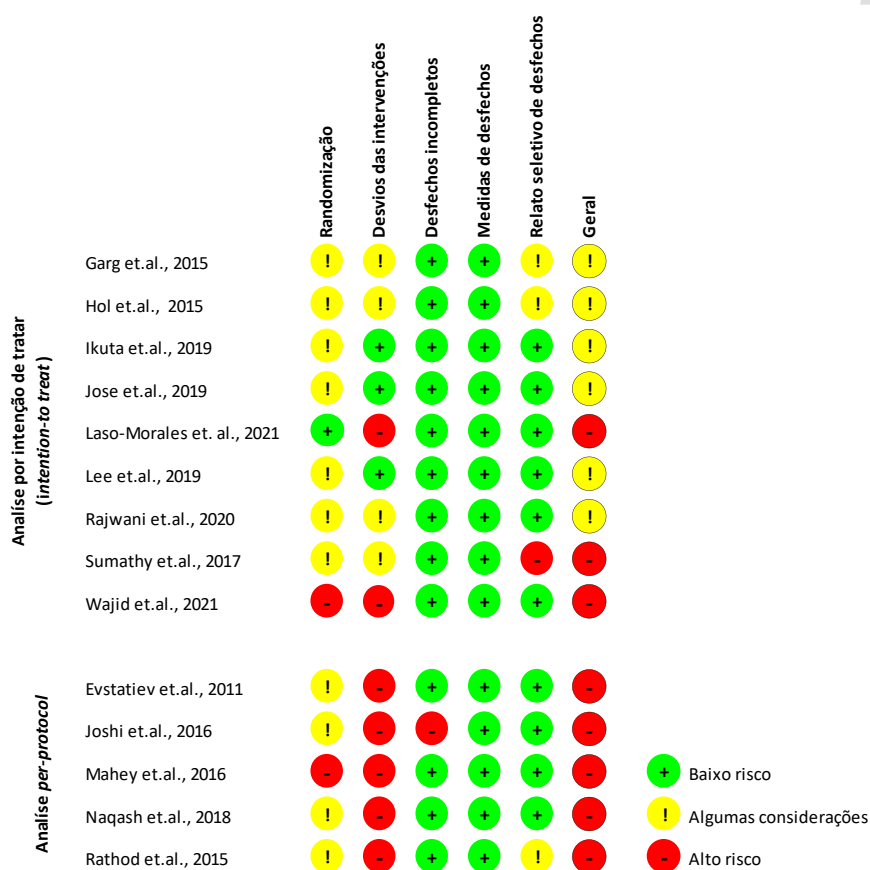


Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos pelo RoB 2.0.

8.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Como recomendado pela nova diretriz de PTC do Ministério da Saúde²³, resultados dos estudos foram apresentados sumarizados em tabelas para facilitar a visualização. Os resultados estão separados por desfecho. Em seguida são apresentadas as meta-análises com a avaliação do conjunto dos resultados dos estudos.

8.4.1 Melhora da anemia – mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base e normalização da Hb

A tabela 5 apresenta em detalhes as informações referentes aos benefícios dos tratamentos para a melhora na anemia.

Tabela 5. Resultados relatados nos estudos para melhora da anemia (mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base e normalização da Hb)

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Evstatiev et. al, 2011²⁹	Indivíduos adultos (≥18 anos) com DII leve a moderada ou em remissão (doença de Crohn e colite ulcerativa) e ADF;	CMF (n= 240)	CMF: 10,1 ± 1,5 g/dL	Aumento da Hb ≥2 g/dL após 12 semanas:	Normalização da Hb após 12 semanas OR 1,65 (IC95% 1,10-2,46; p=0,015)	Favorece CMF
ECR aberto, multicêntrico de não inferioridade	Proporção de mulheres por braço: CMF 146 (59,8%) SHF 138 (57,7%) Hb sérica entre 7 e 12 g/dL para mulheres e entre 7 e 13 g/dL para homens; Ferritina sérica abaixo de 100 µg/L.	SHF (n= 235)	SHF: 10,3 ± 1,5 g/dL	CMF: 65,8% (150 pacientes) SHF: 53,6% (118 pacientes) Diferença entre os grupos: 12,15% (IC 95%, 3,07-20,97; p= 0,004)	Aumento ≥2 g/dL ou normalização da Hb após 12 semanas: OR 1,67 (IC95% 1,04-2,67; p=0,033)	
				Normalização da Hb após 12 semanas (≥12 g/dL em mulheres e ≥13 g/dL em homens): CMF: 72,8% (166 pacientes) SHF: 61,8% (136 pacientes)		
				Aumento ≥2 g/dL ou normalização da Hb após 12 semanas: CMF: 83,8% (191 pacientes) SHF: 75,9% (167 pacientes) Diferença entre os grupos: 7,86% (IC95%, 0,43-15,25; p=0,019)		
Garg et. al, 2015³⁰	Mulheres no pós-parto com ADF no prazo de 6 semanas após o parto;	CMF (n= 50)	CMF: 6,14 g/dL	Após 4 semanas:	Mudança da média basal após 4 semanas:	NR
ECR aberto	Hb sérica <7 g/dL; Idade média de 25,50 anos para CMF e de 25,56 anos para SFH.	SHF (n= 50)	SHF: 6,06 g/dL	CMF: 10,01 g/dL SHF: 9,38 g/dL (p=0,001)	CMF: 3,87 g/dL SHF: 3,32 g/dL	
					Hb ≥11 g/dL: Após 4 semanas: CMF: 4% (2 pacientes) SHF: 2% (1 pacientes)	
					Hb ≥11 g/dL: Após 12 semanas: CMF: 100% (50 pacientes) SHF: 98% (49 pacientes)	
Hol et. al, 2015³¹	Mulheres no pós-parto com ADF 24-48 horas após o parto;	Anemia Leve: CMF (n= 30)	Anemia leve: CMF: 9,94 g/dL	Após 6 semanas	Mudança da média basal após 6 semanas	Sem diferença entre os grupos

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
ECR aberto	Hb sérica entre 7 e 11 g/dL. Divisão em dois grupos: anemia leve (Hb 9-11 g/dL) e anemia moderada (Hb 7-9 g/dL). Maioria entre 20 e 25 anos de idade.	SHF (n= 30) Anemia moderada: CMF (n= 20) SHF (n= 20)	SHF: 9,83 g/dL Anemia moderada: CMF: 7,74 g/dL SHF: 7,75 g/dL	Anemia leve: CMF: 12,46 g/dL SHF: 12,14 g/dL Anemia moderada: CMF: 12,47 g/dL SHF: 12,36 g/dL	Anemia leve: CMF: 2,31 g/dL SHF: 2,52 g/dL (p=0,18; IC95% -0,5196, 0,09959) Anemia moderada: CMF: 4,74 g/dL SHF: 4,58 g/dL (p=0,313; IC95% -0,4765, 0,1565)	
Ikuta et. al, 2019 ³²	Mulheres entre 18 e 50 anos com ADF devido a hipermenorreia	CMF (n= 119)	CMF: 9,198 ± 1,148 g/dL	Após 12 semanas: CMF: 12,76 g/dL (IC95% 12,54, 12,98)	Mudança da média basal após 12 semanas: CMF: 3,93 ± 1,19 g/dL	Sem diferença entre os grupos
ECR multicêntrico aberto, fase III de não inferioridade	Hb sérica entre 6,0 e 11,0 g/dL; Níveis de ferritina sérica abaixo de 12 ng/ml. Idade média de 41,3 anos para CMF e de 41,4 anos para SFH.	SHF (n= 119)	SHF: 9,253 ± 1,076 g/dL	SHF: 12,99 g/dL (IC95% 12,79, 13,18)	SHF: 4,03 ± 1,18 g/dL Diferença de médias -0,15 g/dL (IC95% -0,35, 0,04); Pacientes que atingiram Hb ≥ 12 g/dL após 12 semanas: CMF: 91,6% (IC95% 85,1, 95,8) SHF: 95,0% (IC95% 89,4, 98,1) Pacientes com aumento de Hb ≥ 2 g/dL após 12 semanas: CMF: 97,5% (IC95% 92,9, 99,4) SHF: 97,5% (IC95% 92,9, 99,4)	
Jose et. al, 2019 ³³	Gestantes entre 22 e 31 anos, com 16 a 36 semanas de gestação e com ADF moderada a grave;	CMF (n= 50)	CMF: 8,57 ± 0,89 g/dL	Após 12 semanas: CFM: 11,53 ± 0,46 g/dL	Mudança da média basal após 12 semanas: CMF: 2,96 ± 0,82 g/dL	Favorece CMF
ECR aberto	Hb sérica entre 60 e 100 g/L; Idade média de 27,5 ± 3,9 anos para CMF e de 26,2 ± 3,6 anos para SFH (P=0,10).	SHF (n= 50)	SHF: 8,67 ± 0,86 g/dL (p=0,57)	Grupo SHF: 10,88 ± 0,44 g/dL Diferença entre os grupos após 12 semanas: 0,65 g/dL (IC95% 0,47, 0,829; p<0,001)	SHF: 2,21 ± 0,82 g/dL Diferença de médias após 12 semanas: -0,75 (IC95% - 0,424, -1,076; p<0,001)	
Joshi et. al, 2016 ³⁴	Mulheres até 10 dias no pós-parto com ADF;	CMF (n= 90)	CMF: 8,01 ± 0,55 g/dL	Após 30 dias: CMF: 12,70 ± 1,04 g/dL	Mudança da média basal após 30 dias: CMF: 4,68 ± 0,96 g/dL	Favorece CMF
ECR aberto	Hb sérica entre 6 e 11 g/dL. Idade média de 24,02 ± 3,64 anos para CMF e de 23,66 ± 4,12 anos para SFH (P= 0,543).	SHF (n= 83)	SHF: 7,93 ± 0,69 g/dL (p=0,381)	SHF: 12,08 ± 1,17 g/dL (p<0,001)	SHF: 3,92 ± 1,12 g/dL (p<0,001)	
Laso-Morales et al., 2021 ³⁵	Indivíduos adultos (≥18 anos) submetidos à cirurgia eletiva do CCR e com ADF (anemia moderada-grave, Hb <11 g/dL);	CMF (n=50)	Pós cirúrgico CMF: 9,8 ± 1 g/dL	Após 30 dias: CMF: 12,2 ± 1,3 g/dL	Mudança da média basal após 30 dias: CMF: 2,5 g/dL (IC95% 2,1-2,9)	Sem diferença entre os grupos
ECR aberto		SHF (n=51)	SHF: 9,7 ± 1 g/dL	SHF: 12,0 ± 1 g/dL	SHF: 2,4 g/dL (IC95% 1,8-2,5) (p=0,522)	

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
	Idade média de 73,0±10 anos para CMF e de 71±12 anos para SFH (P= 0,574). Proporção de mulheres: CMF- 31 (62%) SHF- 26 (51%)				Pacientes que atingiram Hb≥13 g/dL após 30 dias: CMF: 22% (11/50) SHF: 18% (9/51) Pacientes que atingiram Hb≥12 g/dL após 30 dias: CMF: 58% (29/50) SHF: 57% (29/51) Pacientes que atingiram Hb≥11 g/dL após 30 dias: CMF: 90% (45/50) SHF: 82% (42/51) (p= 0,58)	
Lee et. al, 2019 ³⁶	Mulheres com ADF e menorragia em período pré-operatório; Hb sérica <10 g/dL e ferritina sérica <30 ng/mL; Idade média de 44,0±5,7 anos para CMF e de 43,4±5,0 anos para SFH (P= 0,574).	CMF (n=52) SHF (n=49)	CMF: 8,4 ±1,4 g/dL SHF: 8,4 ± 1,1 g/dL (p = 0,773)	Após 2 semanas: CMF: 10,6 ± 1,1 g/dL SHF: 10,3 ± 0,9 g/dL (p= 0,079)	Pacientes que atingiram Hb≥10 g/dL após 2 semanas: CMF: 78,8% (41/52) SHF: 72,3% (34/47) (p= 0,452) Tempo para desfecho: CMF: 7,7 ± 4,2 dias SHF: 10,5 ± 5,9 dias (p= 0,013)	Sem diferença entre os grupos para aumento da Hb e Hb ≥10 g/dL após 2 semanas. Favorece CMF no tempo para o desfecho.
Mahey et. al, 2016 ³⁷	Mulheres >18 anos com ADF e sangramento uterino intenso; Hb sérica entre 6,0 e 10,99 g/dL; Idade média de 36,3±9,0 anos para CMF e de 35,2±7,5 anos para SFH (P= 0,61).	CMF (n=29) SHF (n=29)	CMF: 7,423 ± 1,23 g/dL SHF: 7,73 ± 1,20 g/dL (p = 0,33)	Após 6 semanas: CMF: 12,30 ± 1,03 g/dL SHF: 11,48 ± 1,204 g/dL (p = 0,01) Após 12 semanas: CMF: 12,362 ± 1,08 g/dL SHF: 12,10 ± 1,074 g/dL (p = 0,30)	Mudança da média basal após 6 semanas: CMF: 4,88 ± 0,13 g/dL SHF: 3,7 ± 1,53 g/dL (p<0,005) Mudança da média basal após 12 semanas: CMF 4,94 g/dL ± 1,16 g/dL SHF: 4,37 g/dL ± 1,14 g/dL (p=0,11) Diferença nas médias entre os grupos Após 6 semanas: 0,75 (IC95% 0,18 a 1,3) Após 12 semanas: 0,29 (IC95% -0,26 a 0,84) Pacientes que atingiram Hb≥12 g/dL após 12 semanas: CMF: 75% (22/29) SHF: 65% (19/29) (p= 0,38)	Após 6 semanas: Favorece CMF Após 12 semanas: Sem diferença entre os grupos

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Naqash et. al, 2018³⁸ ECR fase IV aberto	Mulheres >18 anos obstétricas (gravidez, pós-parto) e ginecológicas (menorragia, sangramento intenso no útero, cisto ovariano) com ADF; Idade média de 30,41±7,99 anos para CMF e de 27,32±4,15 anos para SFH.	CMF (n=94) SHF (n=93)	CMF: 7,82 ± 0,75 g/dL SHF: 7,64 ± 0,72 g/dL (p = 0,085)	Após 4 semanas: CMF: 13,25 ± 0,606 g/dL SHF: 11,59 ± 0,733 g/dL (p < 0,0001)	NR	Favorece CMF
Rajwani et. al, 2020³⁹ ECR aberto	Mulheres grávidas entre 14 e 36 semanas de gestação com ADF e intolerantes ou não respondedoras ao Fe oral; Níveis médios de Hb entre 7 e 9,9 g/dL; Idade média de 23,85±9,36 anos no braço CMF e 24,75±8,97 no braço SHF.	CMF (n=80) SHF (n=80)	CMF: 7,80 ± 0,58 g/dL SHF: 7,89 ± 0,55 g/dL	Após 1 semana: CMF: 8,86 ± 0,61 g/dL SHF: 8,84 ± 0,59 g/dL Após 4 semanas: CMF 10,15 ± 0,61 g/dL SHF: 9,88 ± 0,44 g/dL (p < 0,01)	Mudança da média basal Após 1 semana: CMF: 1,06 ± 0,21 g/dL SHF: 0,95 ± 0,41 g/dL Após 4 semanas: CMF 2,35 ± 0,35 g/dL SHF: 1,99 ± 0,32 g/dL (p < 0,01)	Favorece CMF
Rathod et. al, 2015⁴⁰ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF; Hb sérica <10 g/dL. Idade média de 25,9±3,57 anos para CMF e de 26,0±3,66 anos para SFH.	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF: 7,71 ± 1,17 g/dL SHF: 8,05 ± 1,07 g/dL	Após 2 semanas: CMF: 10,87 ± 0,83 g/dL SHF: 10,41 ± 1,30 g/dL Após 6 semanas: CMF 12,11 ± 0,84 g/dL SHF: 11,40 ± 1,17 g/dL (p<0,0001)	Mudança da média basal após 6 semanas: CMF: 4,4 ± 1,04 g/dL SHF: 3,65 ± 1,12 g/dL Diferença de médias Após 2 semanas: CMF vs SHF: (IC95% 0,6125 a 0,9715) (p<0,0001) Após 6 semanas: CMF vs SHF: (IC95% 0,8841 a 1,2099) (p<0,0001) Pacientes que atingiram Hb ≥12 g/dL após 6 semanas: CMF: 66% (n=66) SHF: 27% (n=27) (p < 0,0001)	Favorece CMF
Sumathy et. al, 2017⁴¹ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF 24 horas após o parto; Hb sérica entre 8 e 10 g/dl; Idade entre 15 e 25 anos.	CMF (n=50) SHF (n=50)	CMF: 8,54 g/dL SHF: 8,57 g/dL	Após 2 semanas: CMF: 10,58 g/dL SHF: 10,22 g/dL Após 4 semanas: CMF: 11,37 g/dL SHF: 10,92 g/dL	Mudança da média basal após 2 semanas: CMF: 2,04 g/dL SHF: 1,65 g/dL Mudança da média basal após 4 semanas: CMF: 2,83 g/dL SHF: 2,35 g/dL	NR

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Hemoglobina basal	Hemoglobina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Wajid et. al, 2021 ⁴²	Mulheres no pós-parto 24 a 48 horas do parto com ADF;	CMF (n=80)	CMF: 7,98 ± 0,48 g/dL	Após 3 semanas: CMF: 12,48 ± 0,59 g/dL	Proporção de aumento da linha de base até 3 semanas: CMF: 56,62% ± 5,56	Favorece CMF
ECR aberto	Níveis médios de Hb entre 6 e 10 g/dl; Nível de ferritina sérica <15ng/l; Descolamento prematuro da placenta durante a gestação; Idade média de 26,86±4,32 anos no braço CMF e 26,16±5,17 no braço SHF (p>0,05).	SHF (n=80)	SHF: 8,65 ± 0,46 g/dL	SHF: 11,78 ± 0,57 g/dL (p<0,001)	SHF: 36,42% ± 7,61 (p<0,001)	
					Proporção de pacientes que atingiram Hb >12 g/dL após 3 semanas: CMF: 81,2% (65/80) SHF: 22,5% (n=18/80) (p<0,0001)	

Versão preliminar

Com os dados extraídos dos estudos foram elaboradas duas meta-análises, , uma para os dados de **mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base** e outra sobre a **proporção de pacientes que atingiram níveis adequados de Hb (normalização da Hb)**.

Para a meta-análise da **mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base**, inicialmente foram incluídos os resultados de todos os 14 estudos. Assumimos a premissa de considerar os resultados do último ponto de acompanhamento relatado em cada estudo. Quando a diferença entre o ponto final e a linha de base (delta) não foi descrita fizemos a estimativa por meio de subtração simples. Nesses casos, para estimar o desvio padrão (DP), necessário para a realização de meta-análises com medidas de efeito contínuas, calculamos o DP com um fator de correlação de 0,5. Quando o delta foi apresentado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi realizada a conversão para DP. Nos casos em que não foi possível estimar o DP, foram assumidos os valores imputados arbitrariamente na meta-análise de Shin e colaboradores (2021)⁴³. No estudo de Evstatiev e cols. (2011), os dados foram extraídos do gráfico de resultados com o auxílio do *software* *WebPlot-Digitizer* (<https://apps.automeris.io/wpd/>), seguindo recomendação das Diretrizes Metodológicas de PTC²³.

Devido às diferenças clínicas basais entre as populações dos diferentes estudos, estes foram alocados em subgrupos por características dos pacientes, de forma similar à meta-análise de Shin e colaboradores (2021)⁴³. No primeiro subgrupo, chamado “Obstétricas e ginecológicas”, foram incluídos 12 estudos que avaliaram mulheres com ADF na gravidez ou puérperas^{30,31,33,34,38-42}, ou devido a problemas ginecológicos^{32,36,37}. No segundo subgrupo foi incluído um estudo que avaliou pacientes - homens e mulheres - com doença inflamatória intestinal (DII) e ADF²⁹. No último subgrupo foi incluído um estudo que avaliou pacientes - homens e mulheres – com câncer colorretal (CCR) e ADF após procedimento cirúrgico³⁵.

A heterogeneidade clínica entre os estudos foi incorporada à meta-análise com a utilização do modelo de efeitos randômicos e os resultados expressos em diferença de médias (DM) e IC95%. A figura 4 apresenta o *forest plot* da meta-análise.

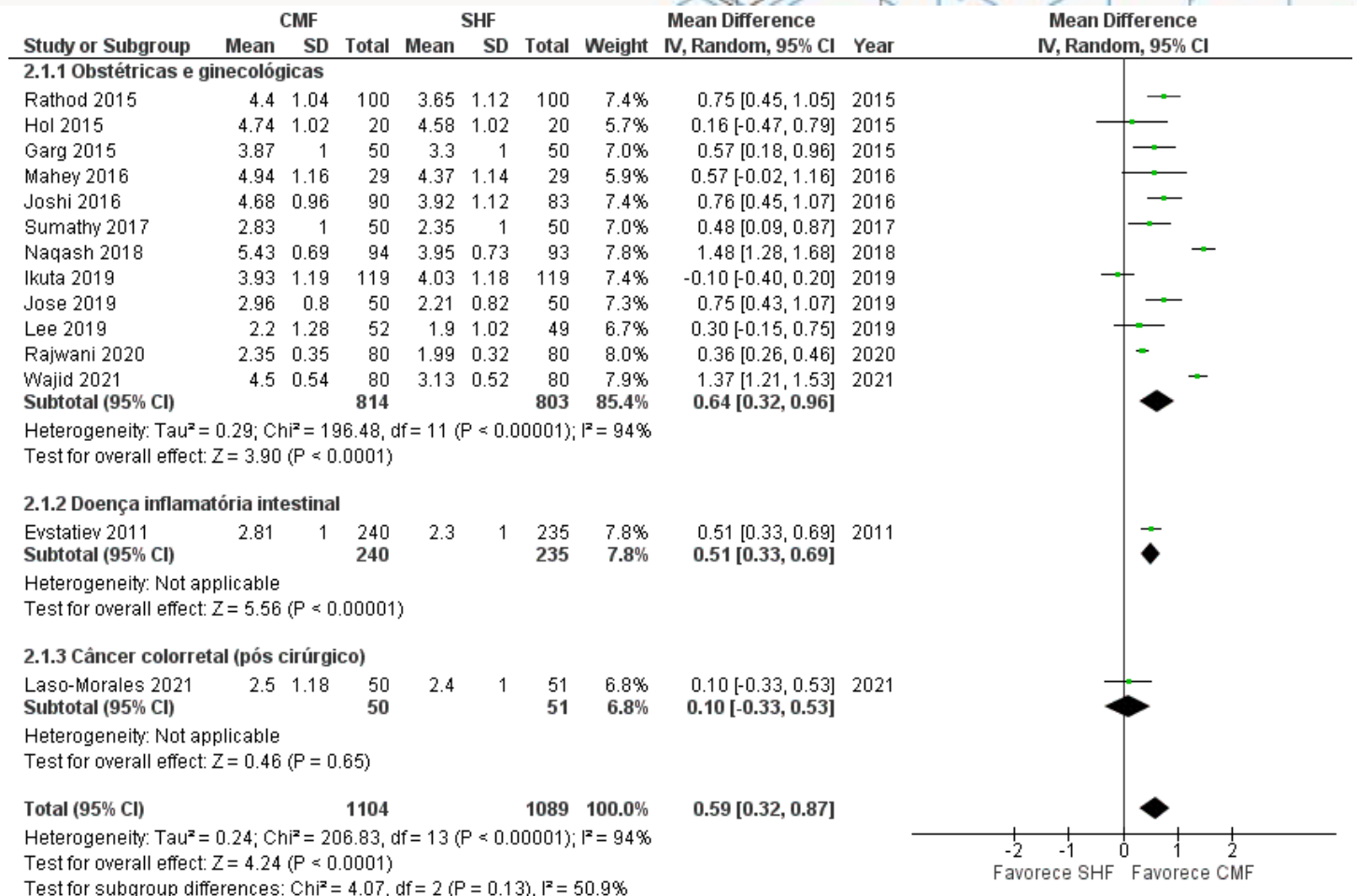


Figura 4. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base.

A avaliação global da meta-análise incluiu 1.104 indivíduos no grupo CMF e 1.089 indivíduos no grupo SFH. A CMF foi mais eficaz, com significância estatística, na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87; I²=94%).

Devido à alta heterogeneidade estatística encontrada, foram realizadas outras análises de subgrupos e análises de sensibilidade. Em nenhuma das simulações aplicadas foi possível reduzir significativamente a heterogeneidade estatística. Atribuímos isso à heterogeneidade clínica entre os participantes dos estudos, já apontada anteriormente no item 8.2 “Caracterização dos estudos incluídos”. A análise da heterogeneidade estatística será considerada na análise da qualidade da evidência.

O *funnel plot* para avaliação do viés de publicação está apresentado na Figura 5. Pela inspeção visual não é identificada falta de simetria, o que sugere a ausência de viés de publicação.

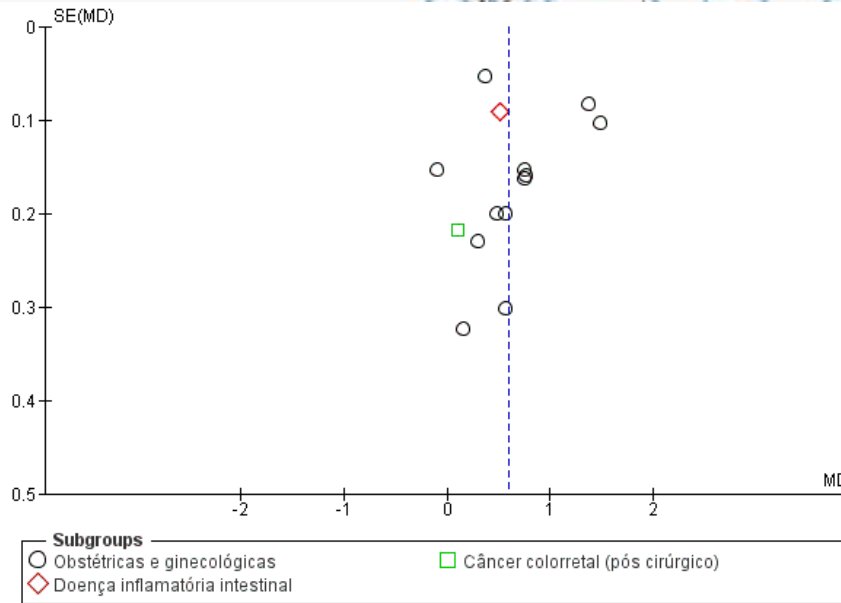


Figura 5. Funnel plot dos 14 estudos avaliados para o desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base.

Para a meta-análise da proporção de pacientes que atingiram a **normalização da Hb** (definida como Hb ≥ 12 g/dL em mulheres e ≥ 13 g/dL em homens) foram incluídos seis estudos. A heterogeneidade clínica entre os estudos foi incorporada à meta-análise com a utilização do modelo de efeitos randômicos e os resultados expressos em risco relativo (RR) e IC95%. A figura 6 apresenta o *forest plot* da meta-análise.

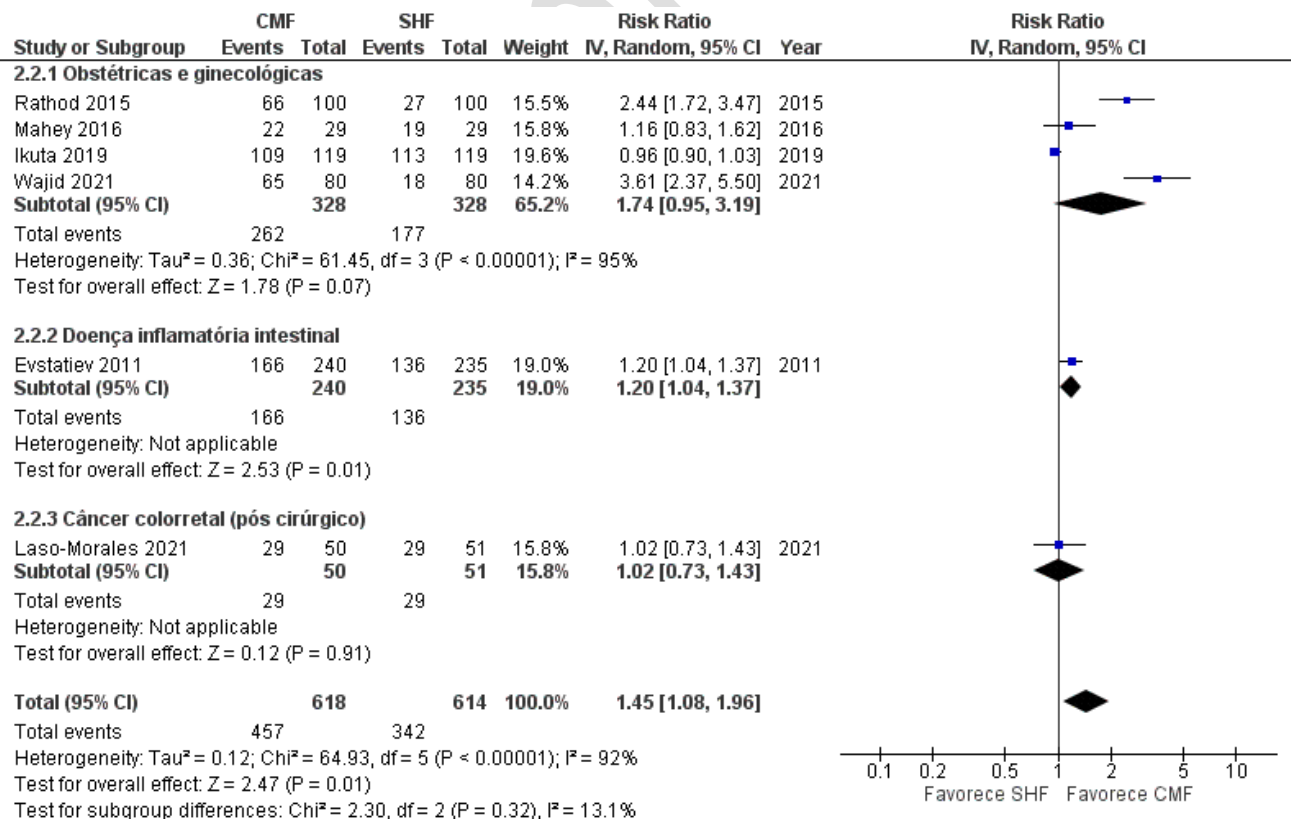


Figura 6. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de normalização da Hb.

A avaliação global incluiu 618 indivíduos no grupo CMF e 614 indivíduos no grupo SHF. A CMF foi mais eficaz, com significância estatística, na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08-1,96; $I^2=97\%$).

Houve alta heterogeneidade estatística na avaliação global ($I^2=97\%$) e também dentro do subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” ($I^2=95\%$). Em uma análise de sensibilidade, separando o subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” em dois subgrupos distintos, “Obstétricas” e “Ginecológicas”, foi possível constatar que os resultados diferem entre estas populações e a separação promove a redução da heterogeneidade estatística (Figura 7).

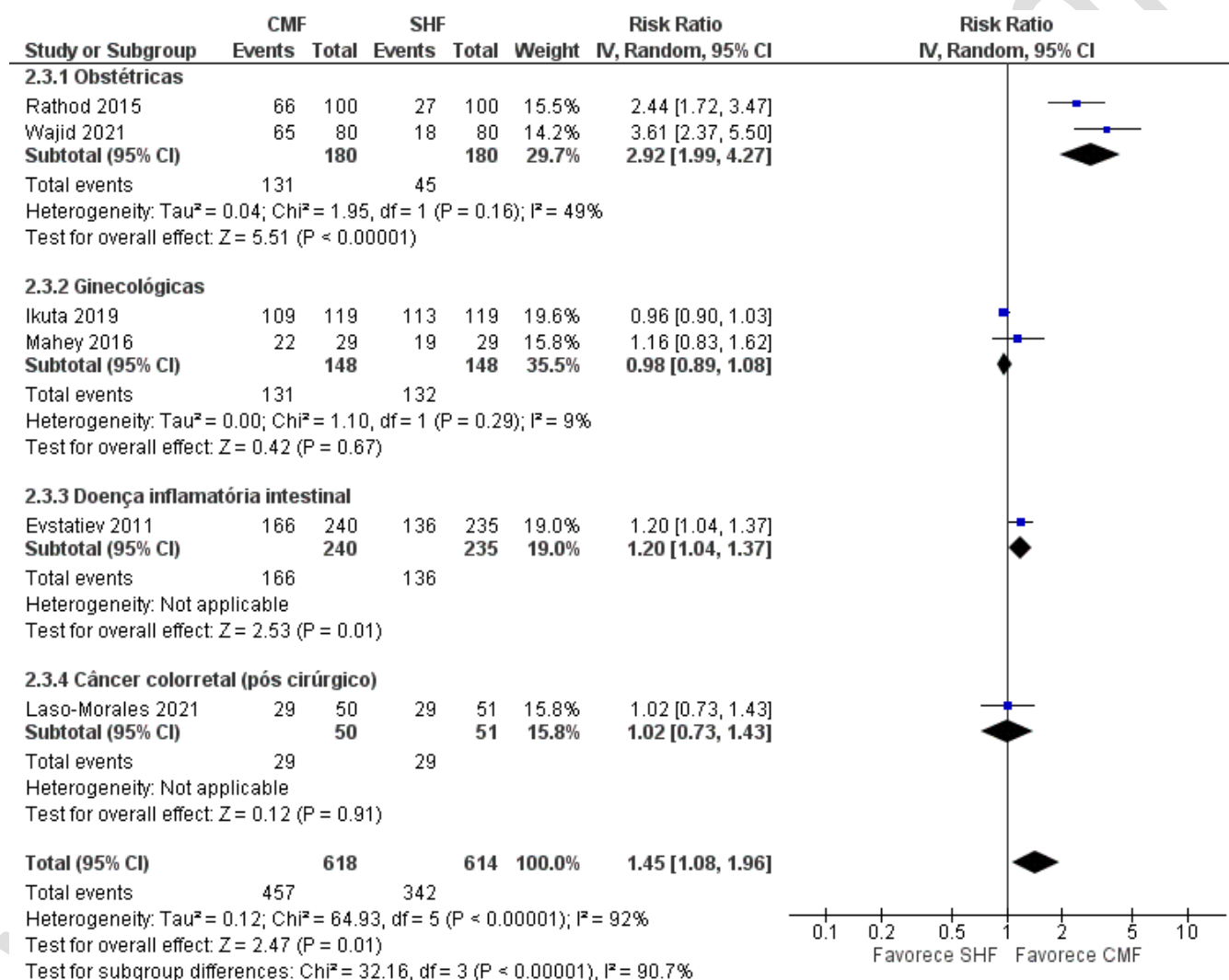


Figura 7. Análise de sensibilidade da meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de normalização da Hb.

Enquanto o subgrupo “Obstétricas” e “DII” apresentam RR favorável ao tratamento com a CMF, os subgrupos “Ginecológicas” e “CCR pós cirúrgico” não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

8.4.2 Reposição das reservas de ferro – níveis séricos de ferritina

A tabela 6 apresenta em detalhes as informações referentes aos benefícios dos tratamentos para a reposição das reservas de ferro em cada estudo.

Tabela 6. Resultados relatados nos estudos para reposição das reservas de ferro (níveis séricos de ferritina)

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Ferritina basal	Ferritina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
Evstatiev et. al, 2011 ²⁹	Indivíduos adultos (≥18 anos) com DII Proporção de mulheres por braço: CMF 146 (59,8%) SHF 138 (57,7%) Hb sérica entre 7 e 12 g/dL para mulheres e entre 7 e 13 g/dL para homens; Ferritina sérica abaixo de 100 µg/L.	CMF (n= 240) SHF (n= 235)	CMF: 14,8 ± 24,6 µg/L SHF: 17,8 ± 27,6 µg/L	Normalização (≥100 µg/L) após 12 semanas: CMF: 42,5% (96 pacientes) SHF: 27,3% (60 pacientes)	OR 1,95 (IC 95% 1,30-2,92; p= 0,001)	Favorece CMF
Hol et. al, 2015 ³¹	Mulheres no pós-parto com ADF 24-48 horas após o parto; Hb sérica entre 7 e 11 g/dL. Divisão em dois grupos: anemia leve (Hb 9-11 g/dL) e anemia moderada (Hb 7-9 g/dL). Maioria entre 20 e 25 anos de idade.	Anemia Leve: CMF (n= 30) SHF (n= 30) Anemia moderada: CMF (n= 20) SHF (n= 20)	Anemia leve: CMF: 15,83 ng/mL SHF: 14 ng/mL Anemia moderada: CMF: 12,45 ng/mL SHF: 11,35 ng/mL	Após 6 semanas Anemia leve: CMF: 54,53 ng/mL SHF: 51,96 ng/mL Anemia moderada: CMF: 56,85 ng/mL SHF: 55,0 ng/mL	Mudança da média basal após 6 semanas Anemia leve: CMF: 38,70 ng/mL SHF: 37,97 ng/mL p=0,751; IC95% -5,379, 3,859 Anemia moderada: CMF: 44,40 ng/mL SHF: 43,65 ng/mL p=0,788; IC95% -6,347, 4,847	Sem diferença entre os grupos
Ikuta et. al, 2019 ³²	Mulheres entre 18 e 50 anos com ADF devido a hipermenorreia Hb sérica entre 6,0 e 11,0 g/dL; Níveis de ferritina sérica abaixo de 12 ng/ml. Idade média de 41,3 anos para CMF e de 41,4 anos para SFH.	CMF (n= 119) SHF (n= 119)	CMF: 4,31 ng/mL (IC95% 4,09, 4,53) SHF: 4,45 ng/mL (IC95% 4,12, 4,71)	CMF máximo após 2 semanas: 359,30 ng/mL (IC95% 334,21, 384,38) SHF máximo após 6 semanas: 219,47 ng/mL (IC95% 196,83, 242,11) Após 12 semanas: CMF: 80,30 ng/mL (IC95% 67,11, 93,49). SHF: 94,17 ng/mL (IC95% 79,57, 108,77).	Os autores consideraram que os níveis de ferritina foram maiores do que os basais, sendo considerado que as reservas foram suficientemente preenchidas.	NR
Jose et. al, 2019 ³³	Gestantes entre 22 e 31 anos, com 16 a 36 semanas de gestação e com ADF moderada a grave; Hb sérica entre 60 e 100 g/L; Idade média de 27,5±3,9 anos para CMF e de 26,2±3,6 anos para SFH (P=0,10).	CMF (n= 50) SHF (n= 50)	CFM: 7,9 (0,4-22,3) µg/L SHF: 9 (0,94-23) µg/L Diferença entre os grupos: -1 (IC 95% 4,49, 2,49; p=0,46)	Após 3 semanas: CMF: 343 (25,7-843) µg/L SHF: 298 (13-771) µg/L (p = 0,02) Após 6 semanas: CMF: 291,5 (123-643) µg/L SHF: 233,3 (54,5-645) µg/L (p = 0,44)	NR	Após 3 semanas: Favorece CMF Após 6 semanas: Sem diferença significativa Após 12 semanas: Sem

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Ferritina basal	Ferritina final	Tamanho do efeito	Direção do efeito
				Após 12 semanas: CMF: 187,5 (69-443) SHF: 145 (40-382) (p = 0,13)		diferença significativa
Joshi et. al, 2016 ³⁴ ECR aberto	Mulheres até 10 dias no pós-parto com ADF; Hb sérica entre 6 e 11 g/dL. Idade média de 24,02±3,64 anos para CMF e de 23,66±4,12 anos para SFH (P= 0,543).	CMF (n= 90) SHF (n= 83)	CMF: 14,82 ± 7,04 ng/mL SHF: 15,23 ± 8,37 ng/mL (p = 0,729)	Após 30 dias: CMF: 110,22 ± 45,29 ng/mL SHF: 86,37 ± 28,66 ng/mL (p<0,001)	Mudança da média basal após 30 dias: CMF: 95,39 ± 45,84 ng/mL SHF: 71,07 ± 27,23 ng/mL (p<0,001)	Favorece CMF
Mahey et. al, 2016 ³⁶ ECR aberto	Mulheres >18 anos com ADF e sangramento uterino intenso; Hb sérica entre 6,0 e 10,99 g/dL; Idade média de 36,3±9,0 anos para CMF e de 35,2±7,5 anos para SFH (P= 0,61).	CMF (n=29) SHF (n=29)	CMF: 10,0 µg/L (3,9-28) SHF: 8,8 µg/L (2,3-20) (p = 0,04)	Após 12 semanas: CMF: 112,2 ± 100,5 µg/L (30-600) SHF: 61,39 ± 31,09 µg/L (10-150) (p<0,001)	NR	Favorece CMF
Naqash et. al, 2018 ³⁷ ECR fase IV aberto	Mulheres >18 anos obstétricas (gravidez, pós-parto) e ginecológicas (menorragia, sangramento intenso no útero, cisto ovariano) com ADF; Idade média de 30,41±7,99 anos para CMF e de 27,32±4,15 anos para SFH.	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF: 8,32 ± 1,787 µg/L SHF: 8,16 ± 1,54 µg/L (p = 0,5589)	Após 4 semanas: CMF: 38,94 ± 6,095 µg/L SHF: 27 ± 8,175 µg/L. (p = 0,0001)	NR	Favorece CMF
Rathod et. al, 2015 ³⁹ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF; Hb sérica <10 g/dL. Idade média de 25,9±3,57 anos para CMF; de 26,0±3,66 anos para SFH e 25,4±3,05 (P= 0,837).	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF: 35,52 ± 20,22 ng/mL SHF: 38,39 ± 19,79 ng/mL	Após 2 semanas: CMF: 356,62 ± 203,38 ng/mL SHF: 231,53 ± 97,11 ng/mL (p<0,0001) Após 6 semanas: CMF 142,22 ± 58,74 ng/mL SHF: 102,32 ± 48,73 ng/mL (p<0,0001)	Diferença de médias Após 2 semanas: CMF vs SHF:(IC95% 79,914 a 148,003) (p<0,0001) Após 6 semanas: CMF vs SHF:(IC95% 30,436 a 55,089) (p<0,0001)	Favorece CMF
Sumathy et. al, 2017 ⁴⁰ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF 24 horas após o parto; Hb sérica entre 8 e 10 g/dl; Idade entre 15 e 25 anos.	CMF (n=50) SHF (n=50)	CMF: 31,5 ng/mL SHF: 37,12 ng/mL	Após 2 semanas: CMF: 266,02 ng/mL SHF: 199,98 ng/mL Após 4 semanas: CMF: 130,8 ng/mL SHF: 113,62 ng/mL	Mudança da média basal Após 2 semanas: CMF: 234,56 ng/mL SHF: 162,86 ng/mL Após 4 semanas: CMF: 99,3 ng/mL SHF: 96,5 ng/mL	NR

Meta-análise dos resultados de reposição das reservas de ferro – níveis séricos de ferritina

Com os dados extraídos dos estudos foi elaborada uma meta-análise sobre reposição das reservas de ferro, pela análise da mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.

Foram incluídos os resultados de nove estudos^{29,31-34,37,38,40,41}. Assumimos a premissa de considerar os resultados do último ponto de acompanhamento relatado em cada estudo. Quando a diferença entre o ponto final e a linha de base (delta) não foi descrita no estudo calculamos a estimativa por meio de subtração simples. Nesses casos, para estimar o desvio padrão (DP) necessário para a realização de meta-análises com medidas de efeito contínuas, calculamos o DP com um fator de correlação de 0,5. Quando o delta foi apresentado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi realizada a conversão para DP. Nos casos em que não foi possível estimar o DP, foram assumidos os valores imputados arbitrariamente na meta-análise de Shin e colaboradores (2021)⁴³. No estudo de Evstatiev e cols. (2011), os dados foram extraídos do gráfico de resultados com o auxílio do *software WebPlot-Digitizer* (<https://apps.automeris.io/wpd/>), seguindo recomendação das Diretrizes Metodológicas de PTC²³. Os níveis de ferritina foram representados em µg/L ou ng/mL, que, ao final, representam o mesmo valor numérico, ou seja, 1 µg/L é equivalente a 1 ng/mL, portanto, conversões não foram necessárias.

O estudo de Laso-Morales e cols. 2021³⁵ avaliou a reposição das reservas de ferro, no entanto, apesar de haver a indicação para utilização de tratamento com reposição de ferro IV para repor as perdas devidas à má absorção em pacientes com CCR, estes apresentavam níveis elevados de ferritina sérica na linha de base do estudo. Tal fator pode ser devido à condição inflamatória do CCR e em consequência do procedimento cirúrgico. Desta forma, os dados do estudo de Laso-Morales e cols. 2021³⁵ não foram incluídos na presente meta-análise para avaliação dos níveis séricos de ferritina. Os estudos foram alocados em subgrupos por características dos pacientes, de forma similar à meta-análise de Shin e colaboradores (2021)⁴³. No subgrupo “Obstétricas e ginecológicas” foram incluídos 8 estudos que avaliaram mulheres com ADF devido a problemas ginecológicos, na gravidez ou puérperas^{31-34,37,38,40,41}. No outro subgrupo foi incluído um estudo que avaliou pacientes -homens e mulheres - com doença inflamatória intestinal (DII)²⁹. A figura 8 apresenta o *forest plot* da meta-análise.

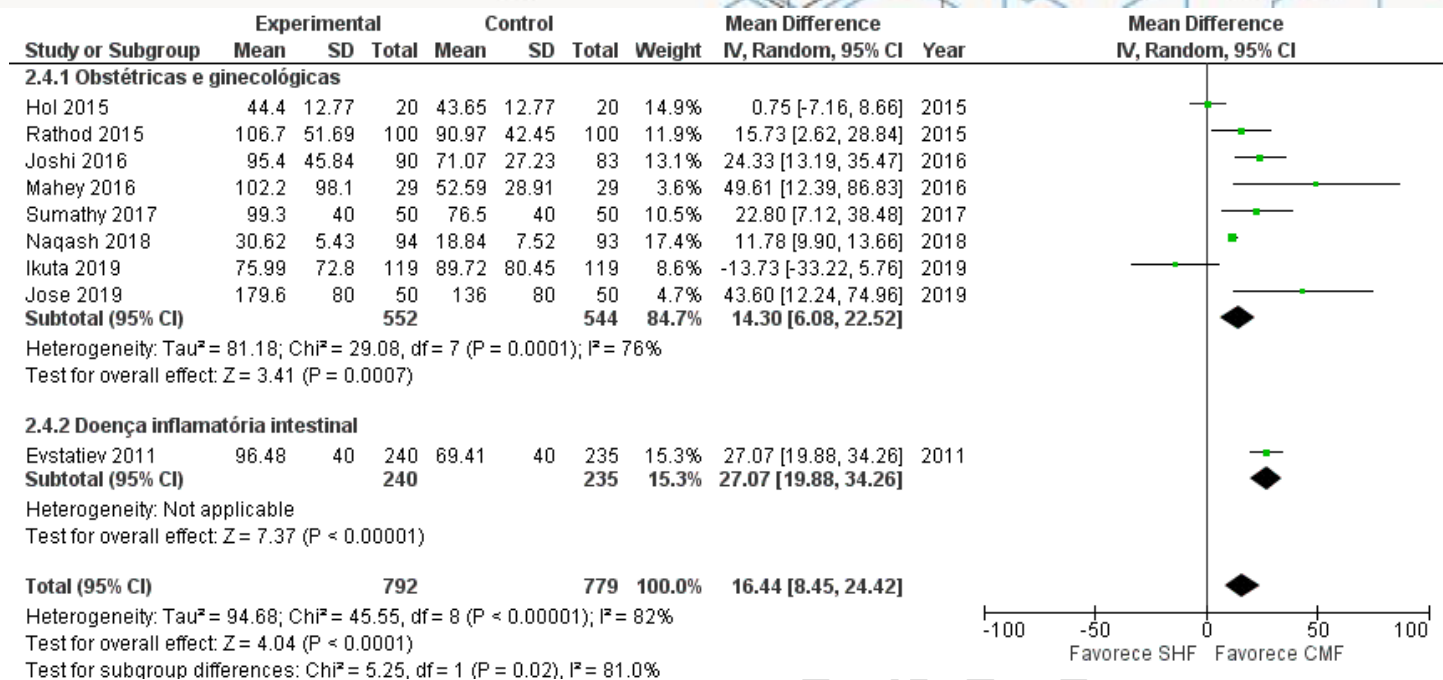


Figura 8. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base.

A avaliação global da meta-análise incluiu 792 indivíduos no grupo CMF e 779 indivíduos no grupo SFH. A CMF mostrou-se mais eficaz, com significância estatística, na comparação com o SHF (DM 16,44 µg/L; IC95% 8,45 a 24,42; I²=82%). Devido à alta heterogeneidade estatística encontrada foram realizadas outras análises de subgrupos e análises de sensibilidade, no entanto, não foram identificados fatores que proporcionassem redução substancial. Atribuímos esse fato novamente à heterogeneidade clínica entre os estudos, já apontados anteriormente no item 8.2 “Caracterização dos estudos incluídos”.

Variações nos níveis séricos de ferritina são influenciados pelos níveis séricos de Hb e outros estímulos metabólicos, o que torna sua quantificação suscetível a falhas. A reposição IV de ferro tende a elevar os níveis de ferritina nas primeiras semanas e, em decorrência da reposição dos níveis de Hb, há redução gradual da ferritina sérica²⁹. Mesmo com as inconsistências na aferição da ferritina e sem a resolução da heterogeneidade estatística, optamos por manter a meta-análise para melhor visualização dos resultados individuais de cada estudo e discussão desse desfecho. A análise da heterogeneidade estatística também será considerada na análise da qualidade da evidência.

8.4.3 Eventos adversos

A tabela 7 apresenta em detalhes as informações referentes ao desfecho de eventos adversos relatados nos estudos.

Tabela 7. Resultados relatados nos estudos para eventos adversos

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
Evstatiev et. al, 2011²⁹ ECR multicêntrico de não inferioridade	Indivíduos adultos (≥18 anos) com DII leve a moderada ou em remissão (doença de Crohn e colite ulcerativa) e ADF; Proporção de mulheres por braço: CMF 146 (59,8%) SHF 138 (57,7%) Hb sérica entre 7 e 12 g/dL para mulheres e entre 7 e 13 g/dL para homens; Ferritina sérica abaixo de 100 µg/L.	CMF (n= 244) SHF (n= 241)	Ambos bem tolerados, com efeitos adversos leves a moderados e frequência comparável entre os dois (p=0,413). CMF: Qualquer efeito adverso – 13,9% (n=34) Evento grave – 0,4% (n=1) (embolia pulmonar) Abandono pelos efeitos adversos – 2,9% (n=7) Efeitos mais comuns: Hiperferritinemia – 2,9% (n=7) Hipofosfatemia – 2,5% (n=6) Rash – 1,6% (n=4) Cefaleia – 1,2% (n=3) Sobrecarga de ferro – 0,4% (n=1) SHF: Qualquer efeito adverso – 11,3% (n=27); p=0,413 Evento grave – 0% (n=0); p=1,0 Abandono pelos efeitos adversos – 0,8% (n=2); p=0,176 Efeitos mais comuns: Hiperferritinemia – 0,4% p=0,068 Hipofosfatemia – 0 % p=0,030 Rash – 0% (n=0); p= 0,124 Cefaleia – 0,4% (n=1); p=0,624 Sobrecarga de ferro – 1,3% (n=3); p=0,368
Garg et. al, 2015³⁰ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF no prazo de 6 semanas após o parto; Hb sérica <7 g/dL; Idade média de 25,50 anos para CMF e de 25,56 anos para SFH.	CMF (n= 50) SHF (n= 50)	CMF: Total: 6 Reação no local – 2% (n=1) Rash – 2% (n=1) Dor abdominal – 0% (n=0) Constipação e diarreia – 0% (n=0) Hipersensibilidade – 0% (n=0) Cefaléia – 6% (n=3) Náusea – 2% (n=1)

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
			SHF: Total: 10 Reação no local – 4% (n=2) Rash – 4% (n=2) Dor abdominal – 0% (n=0) Constipação e diarreia – 0% (n=0) Hipersensibilidade – 0% (n=0) Cefaleia – 8% (n=4) Náusea – 4% (n=2)
Hol et. al, 2015 ³¹	Mulheres no pós-parto com ADF 24-48 horas após o parto; Hb sérica entre 7 e 11 g/dL. Divisão em dois grupos: anemia leve (Hb 9-11 g/dL) e anemia moderada (Hb 7-9 g/dL). Maioria entre 20 e 25 anos de idade.	Anemia Leve: CMF (n= 30) SHF (n= 30) Anemia moderada: CMF (n= 20) SHF (n= 20)	CMF: Total: 9 Rigidez – 1 evento Febre – 0 eventos Cefaleia/tontura – 2 eventos Rubor ou erupção cutânea – 1 evento Coceira – 2 eventos Hiper/hipotensão – 0 eventos Dor no peito/ falta de ar – 0 eventos Reação no local da injeção – 3 eventos Náusea/vômito/diarreia – 0 eventos Reação anafilática grave – 0 eventos SHF: Total: 12 Rigidez – 1 evento Febre – 0 eventos Cefaleia/tontura – 1 evento Rubor ou erupção cutânea – 0 eventos Coceira – 3 eventos Hiper/hipotensão – 0 eventos Dor no peito/ falta de ar – 0 eventos Reação no local da injeção – 5 eventos Náusea/vômito/diarreia – 2 eventos Reação anafilática grave – 0 eventos
Ikuta et. al, 2019 ³²	Mulheres entre 18 e 50 anos com ADF devido a hipermenorreia Hb sérica entre 6,0 e 11,0 g/dL; Níveis de ferritina sérica abaixo de 12 ng/ml. Idade média de 41,3 anos para CMF e de 41,4 anos para SFH.	CMF (n= 119) SHF (n= 119)	CMF: EAs em 58,8% (70/119) Efeitos adversos relacionado ao medicamento em 37,8% (45/119). SHF: EAs em 58,0% (69/119) Efeitos adversos relacionado ao medicamento em 32,8% (39/119). EAs CMF x SHF: Diminuição do fósforo 18,5% x 20,2%

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
			<p>Nasofaringite 15,1% x 16% Cefaleia 8,4% x 4,2% Menorragia 3,4% x 5% Todos leves a moderados e transitórios.</p> <p>Suspensão da medicação por EAs leves e sem necessidade de tratamento: 1 caso no grupo CMF - por rash 1 caso no grupo SHF - por diminuição do fósforo.</p>
Jose et. al, 2019 ³³ ECR aberto	Gestantes entre 22 e 31 anos, com 16 a 36 semanas de gestação e com ADF moderada a grave; Hb sérica entre 60 e 100 g/L; Idade média de 27,5±3,9 anos para CMF e de 26,2±3,6 anos para SFH (P=0,10).	CMF (n= 50) SHF (n= 50)	<p>CMF Total: 22% (n=11) Reação local injeção – 2% (n=1); Aumento transaminases – 2% (n=1); Hipofosfatemia – 4% (n=2); Parto prematuro – 14% (n=7);</p> <p>SHF Total: 26% (n=13) Reação local injeção – 4% (n=2); Dor epigástrica – 4% (n=2); Hipofosfatemia – 6% (n=3); Parto prematuro – 12% (n=6);</p>
Joshi et. al, 2016 ³⁴ ECR aberto	Mulheres até 10 dias no pós-parto com ADF; Hb sérica entre 6 e 11 g/dL. Idade média de 24,02±3,64 anos para CMF e de 23,66±4,12 anos para SFH (P= 0,543).	CMF (n= 90) SHF (n= 83)	<p>CMF: Total: 3 (3,3%)</p> <p>SHF Total: 6 (7,2%) (p=0,249)</p>
Lee et. al, 2019 ³⁶ ECR multicêntrico aberto	Mulheres com ADF e menorragia em período pré-operatório; Hb sérica <10 g/dL e ferritina sérica <30 ng/mL; Idade média de 44,0±5,7 anos para CMF e de 43,4±5,0 anos para SFH (P= 0,574).	CMF (n=52) SHF (n=49)	<p>Não detalha EAs para os grupos individualmente; Efeitos adversos leves a moderados nos dois grupos, revertidas sem intervenção. Nenhuma reação anafilática ou morte relatada, nem abandono do tratamento. Efeito adverso mais comum em ambos os grupos: cefaleia (n=4)</p>
Mahey et. al, 2016 ³⁷ ECR aberto	Mulheres >18 anos com ADF e sangramento uterino intenso; Hb sérica entre 6,0 e 10,99 g/dL; Idade média de 36,3±9,0 anos para CMF e de 35,2±7,5 anos para SFH (P= 0,61).	CMF (n=29) SHF (n=29)	<p>CMF Total: 5 Gastrite (n=2) Coceira (n=2) Rash (n=1)</p> <p>SHF</p>

Estudo	Participantes	Tecnologia avaliada vs Comparador (n)	Efeitos adversos
			Total: 10 Gastrite (n=2) Febre (n=2) Vômito (n=2) Coceira (n=1) Dor no local da injeção (n=3)
Naqash et. al, 2018 ³⁸ ECR fase IV aberto	Mulheres >18 anos obstétricas (gravidez, pós-parto) e ginecológicas (menorragia, sangramento intenso no útero, cisto ovariano) com ADF; Idade média de 30,41±7,99 anos para CMF e de 27,32±4,15 anos para SFH.	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF Total: 2 Cefaleia (n=1) Descontinuação por EA- não descrito (n=1) SHF Total: 12 Cefaleia (n=2) Náuseas e formigamento (n=3) Artralgia (n=1) Descontinuação por EA- não descrito (n=6)
Rathod et. al, 2015 ⁴⁰ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF; Hb sérica <10 g/dL. Idade média de 25,9±3,57 anos para CMF e de 26,0±3,66 anos para SFH.	CMF (n=100) SHF (n=100)	CMF Total: 1 Artralgia/sensação de formigamento (n=1) SHF Total: 9 Artralgia/sensação de formigamento (n=6) Hipotensão transitória (n=3)
Sumathy et. al, 2017 ⁴¹ ECR aberto	Mulheres no pós-parto com ADF 24 horas após o parto; Hb sérica entre 8 e 10 g/dl; Idade entre 15 e 25 anos.	CMF (n=50) SHF (n=50)	CMF Total: 3 Náusea, tontura e artralgia. SHF Total: 7 Náusea, vômito e urticária.

Com os dados extraídos dos estudos foi elaborada uma meta-análise sobre a incidência de eventos adversos. Foram incluídos os resultados de dez estudos^{29-34,37,38,40,41}. A heterogeneidade clínica entre os estudos foi incorporada à meta-análise com a utilização do modelo de efeitos randômicos e os resultados expressos em risco relativo (RR) e IC95%. A figura 9 apresenta o *forest plot* da meta-análise.

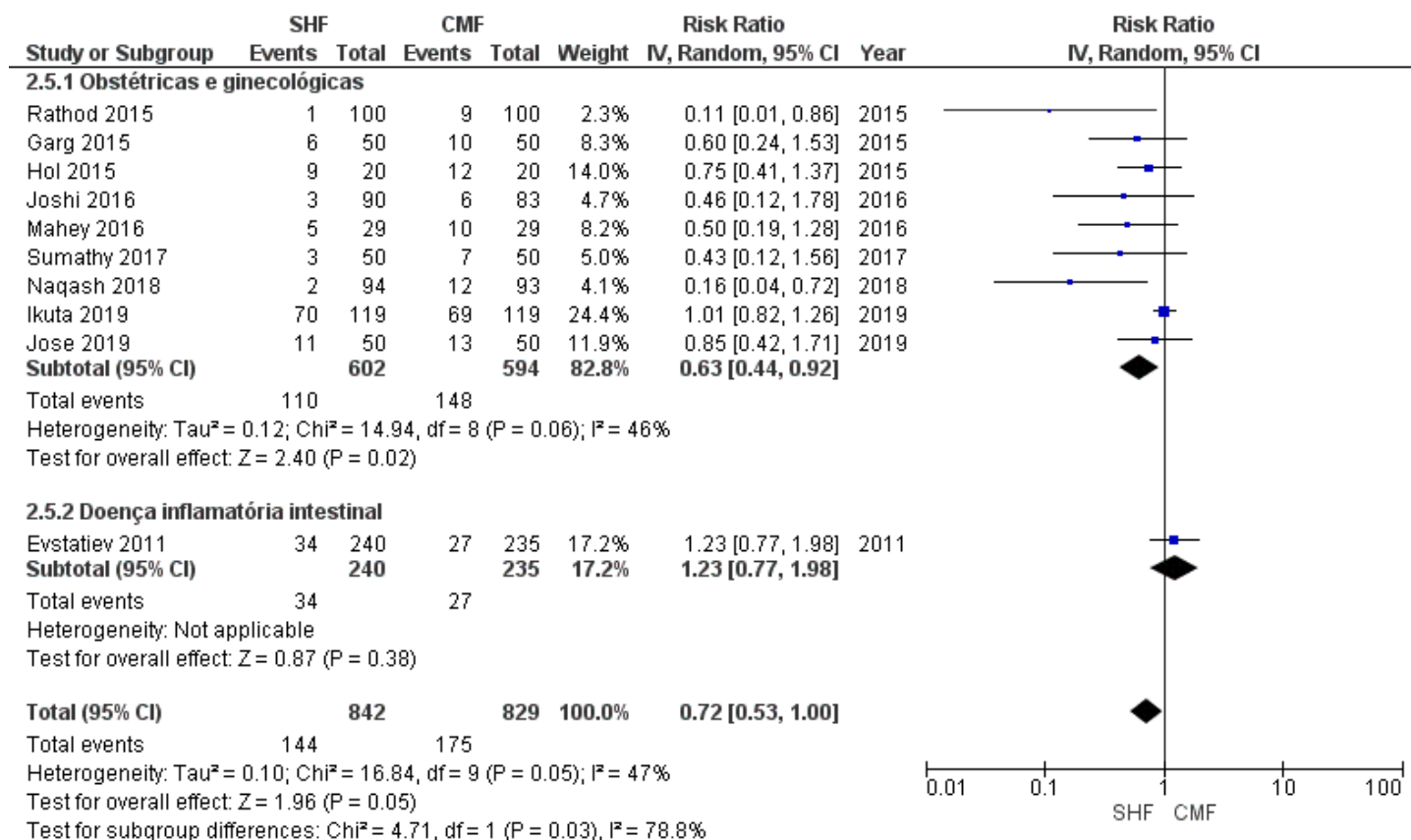


Figura 9. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para o desfecho de eventos adversos.

Em geral, os eventos adversos foram considerados leves a moderados. Apenas um evento grave de embolia pulmonar foi relatado no tratamento com CMF no estudo de Evstatiev e cols. 2011²⁹. A avaliação global da meta-análise incluiu 842 indivíduos no grupo CMF e 829 indivíduos no grupo SFH. Apesar de relatados mais eventos adversos em pacientes que receberam CMF na análise da medida de associação RR não houve significância estatística na comparação da CMF com SHF (RR 0,72; IC95% 0,53 a 1,0; I²=47%). Os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam CMF foram a redução do fósforo ou hipofosfatemia transitória (30 casos), cefaleia (19 casos) e nasofaringite (18 casos). Os eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam SHF foram a redução do fósforo ou hipofosfatemia (28 casos), nasofaringite (19 casos) e náusea/vômito (15 casos).

8.5 Avaliação da qualidade da evidência

Utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), a certeza das evidências foi avaliada pelo grupo avaliador como muito baixa para todos os desfechos. O risco de viés dos estudos e a heterogeneidade estatística foram os principais motivos de redução da qualidade da evidência.

Quadro 2. Avaliação da qualidade da evidência pelo Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CMF	SHF	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base												
14	ECR	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	1104	1089	-	MD 0.59 g/dL mais alto (0.32 mais alto para 0.87 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Normalização da Hb												
6	ECR	muito grave ^a	grave ^b	não grave	Não grave	nenhum	457/618 (73.9%)	342/614 (55.7%)	RR 1.45 (1.08 para 1.96)	251 mais por 1.000 (de 45 mais para 535 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base												
9	ECR	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	792	779	-	MD 16.44 ng/mL mais alto (8.45 mais alto para 24.42 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANT E
Eventos adversos												
11	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	144/842 (17.1%)	175/829 (21.1%)	RR 0.72 (0.53 para 1.00)	59 menos por 1.000 (de 99 menos para 0 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANT E

ECR: ensaio clínico randomizado; CMF: carboximaltose férrica; SHF: sacarose de hidróxido de ferro; IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença de médias; RR: Risco relativo.

a. A certeza da evidência foi rebaixada em dois níveis pois inclui estudos com alto risco de viés e nenhum estudo com baixo risco de viés.

b. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível devido a heterogeneidade estatística.

c. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível pois o IC95% compreende tanto o efeito nulo como considerável risco relativo (RR ≥ 1,25).

8. DISCUSSÃO

Os resultados encontrados mostram que a CMF foi mais eficaz que o SHF, com significância estatística nos desfechos de mudança dos níveis séricos de Hb e ferritina em relação à linha de base e na normalização da Hb. CMF teve pior desempenho no desfecho eventos adversos, porém sem significância estatística na comparação com o SHF.

Níveis de Hb e ferritina são considerados desfechos substitutos de eficácia e não foram avaliados nos estudos desfechos duros como mortalidade ou outras consequências clínicas. Os estudos apresentaram alto ou incerto risco de viés, principalmente devido a falhas no processo de randomização e desvios das intervenções. Todos os estudos foram abertos, a maioria unicêntricos, em mulheres indianas e/ou com pequeno número de indivíduos. Também apresentaram heterogeneidade clínica devido aos critérios de inclusão e características do motivo da ADF (gestação, problemas ginecológicos, DII e CCR). Além disso, foram assumidas diferentes metodologias para cálculo da dosagem de ferro para

reposição e utilizados diferentes tempos de seguimento. Estes fatores desencadearam heterogeneidade estatística nem sempre contornável nas meta-análises.

No desfecho de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base, ambas as tecnologias provocaram aumento da Hb, no entanto, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 0,59 g/dL; IC95% 0,32 a 0,87; $I^2=94\%$). A heterogeneidade não foi contornada nas análises de sensibilidade, fato atribuído aos fatores de heterogeneidade clínica já apontados. Outro fato a ser considerado é a relevância clínica de uma eficácia na DM de mudança dos níveis séricos de Hb em relação à linha de base de 0,59 g/dL.

No desfecho de normalização da Hb, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (RR 1,45; IC95% 1,08 a 1,96; $I^2=92\%$). Houve alta heterogeneidade estatística na avaliação global, mas não nos subgrupos da análise de sensibilidade. Enquanto o subgrupo “Obstétricas” e DII apresentam RR favorável ao tratamento com a CMF, os subgrupos “Ginecológicas” e CCR pós “cirúrgico” não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

No desfecho de mudança dos níveis séricos de ferritina em relação à linha de base, ambas as tecnologias provocaram aumento, no entanto, a CMF se mostrou mais eficaz, com significância estatística na comparação com o SHF (DM 16,44 $\mu\text{g/L}$; IC95% 8,45 a 24,42; $I^2=82\%$). Não foi possível contornar a heterogeneidade, mesmo nos subgrupos. Variações nos níveis séricos de ferritina são influenciados pelos níveis séricos de Hb e outros estímulos metabólicos, o que torna sua quantificação suscetível a falhas. A reposição IV de ferro tende a elevar os níveis de ferritina nas primeiras semanas e, em decorrência da reposição dos níveis de Hb, há redução gradual da ferritina sérica²⁹. Mesmo com as inconsistências na aferição da ferritina e sem a resolução da heterogeneidade estatística, optamos por manter a meta-análise para melhor visualização dos resultados individuais de cada estudo e discussão desse desfecho, porém, a interpretação desses resultados deve ser interpretada com cautela.

A análise dos eventos adversos mostra que, em geral, foram leves a moderados. Apenas um evento grave de embolia pulmonar foi relatado no tratamento com CMF no estudo de Evstatiev e cols. 2011²⁹. Não houve significância estatística na comparação entre a CMF e o SHF neste desfecho (RR 0,72; IC95% 0,53 a 1,0; $I^2=47\%$).

Na análise da qualidade da evidência, a certeza foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. O risco de viés dos estudos e a heterogeneidade estatística foram os principais motivos de rebaixamento da qualidade da evidência.

9. CONCLUSÃO

CMF foi mais eficaz que SHF na maioria dos desfechos avaliados. Não houve significância estatística no desfecho de eventos adversos.

A qualidade da evidência muito baixa e a análise de desfechos de eficácia substitutos torna incerta a interpretação do real benefício clínico da utilização da CMF em detrimento do SHF disponível no SUS. Em uma análise conservadora, podemos afirmar que CMF é segura como o SHF e que sua maior eficácia para a melhora na anemia em todos os subgrupos de pacientes com ADF tende a ser confirmada por ECR maiores, mais robustos e com baixo risco de viés.

Versão preliminar

10. 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. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. Published online 2013;87(2):98-104.
3. WHO. *World Health Organization. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control*. World Health Organization; 2017.
4. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. Published online 2015;372(19): 1832-1843.
5. Fisberg M, Lyra I, Weffort V. Consenso sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! *Soc Bras Pediatr*. Published online 2018.
6. Jordão RE, Bernardi JL, Barros Filho AdA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. Published online 2009;27(1):90-8.
7. Silva RC, Ferreira HdS. Prevalência da anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev NutrCampinas*. Published online 2010;23(3):433-44.
8. 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.
9. 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.
10. 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*. Published online 2011;2011:524520.
11. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, 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 Fetal Neonatal Med*. Published online 2011;24(11):1347-52.
12. 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.
13. Qassim A, Mol BW, Grivell RM, Grzeskowiak LE. Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review. *Aust N Z J Obs Gynaecol*. Published online 2018;22-39. doi:10.1111/ajo.12695
14. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. Published online 2019;133(1):30-39. doi:doi: 10.1182/blood-2018-05-

15. Cançado RD, Brasil SA, Noronha TG, Chiattonne CS. Evaluation of the efficacy of intravenous iron III-hydroxide saccharate for treating adult patients with iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras*. Published online 2005;51(6):323-8.
16. Bailie GR, Mason NA, Valaoras T. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int*. Published online 2010;14:47-54.
17. Ferinject: Carboximaltose férrica. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Alex Bernacchi. Bula de remédio. Published online 2020.
18. Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther*. Published online 2014;8:2475-91.
19. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas de medicamentos.
20. Noripurum: Sacarato de hidróxido férrico 100mg/5mL. Takeda Pharma Ltda. Responsável Técnico: Geraldo César M. de Castro. Bula de remédio. 20XX.
21. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta/Medicamentos.
22. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos Em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020*. Ministério da Saúde; 2021.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021;(1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa):122 p. : il. https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf
24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. Published online 2016;5:210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG & PRISMA Group. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. Published online 2009;151, 264–9.
26. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. Published online 2017. doi:10.1136/bmj.j4008
27. Sterne, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. Published online 2019;366 14898.

28. 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. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
29. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e2. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.005
30. Garg R, Singh S, Singh S, Rajvanshi R. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of single dose intravenous iron carboxymaltose vs multidose iron sucrose in postpartum cases of severe iron deficiency anemia. *J SAFOG*. 2015;7(1):18-21. doi:10.5005/jp-journals-10006-1314
31. Hol K, Damle H, Shekhawat G, Hol A. Comparative study of intravenous iron sucrose versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in postpartum patients. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2015;4(3):669-673. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20150071
32. 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
33. Jose A, Mahey R, Sharma JB, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1-8. doi:10.1186/s12884-019-2200-3
34. Joshi S, Chikkagowdra S, CM V. Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxy maltose versus iron sucrose in treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2016;5(8):2566-2570. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20162199
35. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfus*. Published online 2021:310-318. doi:10.2450/2021.0157-21
36. Lee S, Ryu KJ, Lee ES, Lee KH, Lee JJ, Kim T. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(4):858-864. doi:10.1111/jog.13893
37. Mahey R, Kriplani A, Mogili KD, Bhatla N, Kachhawa G, Saxena R. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;133(1):43-48. doi:10.1016/j.ijgo.2015.09.007
38. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):6. doi:10.1186/s12905-017-

39. Rajwani S, Kshirsagar N, Patil SK. Randomized clinical trial of iv iron sucrose and iv ferric carboxymaltose in the treatment of moderate iron deficiency anaemia in pregnancy. *Int J Res Pharm Sci*. 2020;11(3):4937-4943. doi:10.26452/ijrps.v11i3.2796
40. Rathod S, Samal S, Samal S, Mahapatra P. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):25. doi:10.4103/2229-516x.149230
41. Sumathi C, Arulmozhi V. Certificate "Comparative Study of Intravenous Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose in the Management of Postnatal Iron Deficiency. Published online 2017:91-94. <http://repository-tnmgrmu.ac.in/id/eprint/12387>
42. Wajid R, Gondal M, Tahira T, Maqbool S, Kausar R, Khalil N. Comparison of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Injection with IV Iron Sucrose Complex for Correction of Postpartum Iron Deficiency Anemia. *P J M H S*. 2021;15(4):826-829.
43. Shin HW, Go DY, Lee SW, Choi YJ, Ko EJ, You HS, Jang YK. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Published online 2021:100:20(e24571).

Avaliação Econômica

Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais orais de ferro

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica da carboximaltose férrica (CMF) em comparação ao sacarato hidróxido férrico IV (SHF), para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) e elaborada pelo Grupo Elaborador de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com a Secretaria-Executiva da Conitec, como parte da condução de elaboração do PCDT de ADF do MS.

Versão preliminar

2. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da CMF, comparada ao sacarato de hidróxido de ferro (SHF), para o tratamento de adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report2* (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A ADF é um problema de saúde global e condição clínica comum na prática clínica. O ferro intravenoso (IV) é considerado uma opção terapêutica útil quando o tratamento com sais ferrosos ou férricos orais falharam por intolerância ou por necessidade de reposição rápida. O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento intravenoso com sacarato de hidróxido de ferro nestas situações. A CMF é um novo composto de ferro para uso IV que possibilita a aplicação rápida da dose de ferro total necessária em uma ou poucas infusões, reduzindo custos com procedimentos, mas com um maior custo unitário do medicamento. Assim, a presente análise tem como objetivo de estimar a razão de custo-efetividade dos tratamentos acima descritos.
População-alvo	Pacientes adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Carboximaltose férrica IV Sacarato hidróxido férrico IV
Horizonte temporal	12 semanas
Taxa de desconto	Não aplicada devido ao curto horizonte temporal
Medidas de efetividade	Normalização da Hb
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.

3. MÉTODOS

3.1 População-alvo

Pacientes adultos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro.

3.2 Perspectiva

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

3.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade são:

- 1 – Carboximaltose férrica IV, administrada em infusão única de 1000 mg de ferro.
- 2 – Sacarato de hidróxido de ferro IV, administrada em cinco infusões totalizando 1000 mg de ferro.

3.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 12 semanas, referente ao tempo de acompanhamento e análise final dos níveis de Hb da maioria dos estudos da análise.

3.5 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto para custos e desfechos pois o horizonte temporal da análise foi inferior a um ano, como preconizado pelas Diretrizes brasileiras¹.

3.6 Desfechos

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade pela resposta de normalização da anemia (Hb ≥ 12 g/dL para mulheres e ≥ 13 g/dL para homens). As probabilidades de normalização da anemia foram extraídas da meta-análise apresentada na figura 7 do PTC (Anexo 1) para a população com ADF composta por mulheres gestantes ou puérperas (“obstétricas”), mulheres com problemas ginecológicos (“ginecológicas”), pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), pacientes com câncer colorretal (CCR) pós-cirúrgico e população geral.

3.7 Estimativa de recursos e custos

Os elementos dos custos diretos médicos de cada estratégia foram identificados com base na literatura científica, e bases de preços públicas, referentes ao custo de tratamento medicamentoso, acompanhamento e procedimentos de infusão.

Inicialmente, o custo do procedimento de infusão IV para tratamento da ADF foi extraído da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (Tabela SIGTAP). Foi utilizado como custo por infusão o procedimento “03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA” com o valor de R\$ 0,63/infusão. Contudo, após avaliação dos membros presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec em 6 de outubro de 2022, houve a avaliação de que o valor da tabela SIGTAP não reflete o gasto real por infusão na prática

dos centros de infusão, sendo necessário, portanto, outra abordagem para estimar o custo de infusão que reflita o custo da prática real.

Cabe esclarecer que o procedimento 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, de R\$ 0,63, é comumente utilizado para valorar o custo de infusão intravenosa em relatórios da Conitec (ex.: Relatório Técnico nº 769 Alfa-*alglicosidase* para doença de Pompe e Relatório Técnico nº 753 Vedolizumabe para Doença de Crohn em 2022).

Como alternativa de valoração da infusão, a melhor opção encontrada, com concordância dos revisores da Secretaria-Executiva da Conitec, foi a adoção do custo estimado no estudo de Vicente e cols. (2015) na perspectiva da saúde suplementar brasileira². O estudo fez uma pesquisa em 36 hospitais privados para valorar a infusão, considerando custos de aplicação, material, observação pós-infusão, equipe e valor do pacote. Adotamos como referência o menor valor citado no estudo para hospitais de pequeno porte. O valor calculado para a infusão nessa perspectiva e adotado em nosso modelo foi de R\$ 158,24 por infusão.

Houve variação substancial da quantidade de medicamento administrado para reposição de ferro entre as tecnologias e entre os estudos avaliados no PTC (Anexo 1). Consideramos uma posologia de reposição de ferro de 1000 mg por paciente para ambas as tecnologias, como sugerido na Reunião de Escopo. A CMF pode ser administrada em uma única infusão de 1000 mg.

Também foram computados os custos de acompanhamento dos pacientes de acordo com as recomendações do PCDT de ADF³ e respectivos custos dos procedimentos na Tabela SIGTAP. O custo de acompanhamento foi estimado em R\$ 59,40 para ambas as tecnologias, referentes a duas consultas médicas (03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA com valor de R\$ 10,00 x 2 = R\$ 20,00), dois hemogramas completos (02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO com valor de R\$ 4,11 x 2 = R\$ 8,22) e duas dosagens de ferritina (02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA com valor de R\$ 15,59 x 2 = R\$ 31,18).

A administração de SHF abrangeu o total de 5 infusões de 200 mg. Para a definição do custo de tratamento dos medicamentos consideraram-se os preços unitários de aquisição por compras públicas disponíveis na base BPS/SIASG, conforme disposto na Tabela 1.

Tabela 1. Custo de tratamento com CMF e SHF na ADF.

Medicamento	Preço unitário (ampola)	Mg/ampola	Ampolas para 1000 mg	Custo medicamento	Custo das infusões (quantidade)	Custo de acompanhamento	Custo de tratamento
CMF	R\$ 364,96*	500	2	R\$ 729,92	R\$ 158,24 (1)	R\$ 59,40	R\$ 947,56
SHF	R\$ 6,74**	100	10	R\$ 67,40	R\$ 791,20 (5)	R\$ 59,40	R\$ 918,00

Legenda: CMF-carboximaltose férrica; SHF-sacarato de hidróxido de ferro; ADF-anemia por deficiência de ferro.

*Menor preço de compra pública da CMF registrada na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

**Média ponderada das compras públicas do SHF registradas na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

3.8 Modelo econômico

Foi construído um modelo de árvore de decisão utilizando o Microsoft Excel para comparar os custos, benefícios e relação de custo-efetividade de dois regimes de tratamento diferentes para o tratamento de uma coorte hipotética de indivíduos com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Como os dados da meta-análise realizada no PTC estão apresentados separadamente por tipo de população, foram construídas diferentes análises utilizando o mesmo modelo, cada uma com uma das populações com resultados meta-analisados para o desfecho de normalização da Hb.

Os pacientes iniciaram o modelo sendo tratados com CMF ou SHF e as probabilidades de normalização ou não da Hb foram aplicadas, assim como os custos de tratamento e custos de procedimentos de infusão para cada tecnologia. Ao final, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada.

O mesmo modelo foi aplicado também para os diferentes subgrupos, variando-se apenas os valores de probabilidade de normalização da Hb para cada população nos subgrupos que apresentaram significância estatística no resultado da meta-análise (“Obstétricas” e DII). Como não houve significância estatística na normalização da Hb nos subgrupos de mulheres com problemas ginecológicos (“ginecológicas”) e pacientes com CCR pós cirúrgicos, para essas populações foi realizada a análise de custo-minimização sobre os custos para atingir a normalização da Hb com a utilização das tecnologias.

Não foi considerado o retratamento após falha terapêutica, assim, foi considerada apenas a resposta (ou não resposta) de um único ciclo de tratamento.

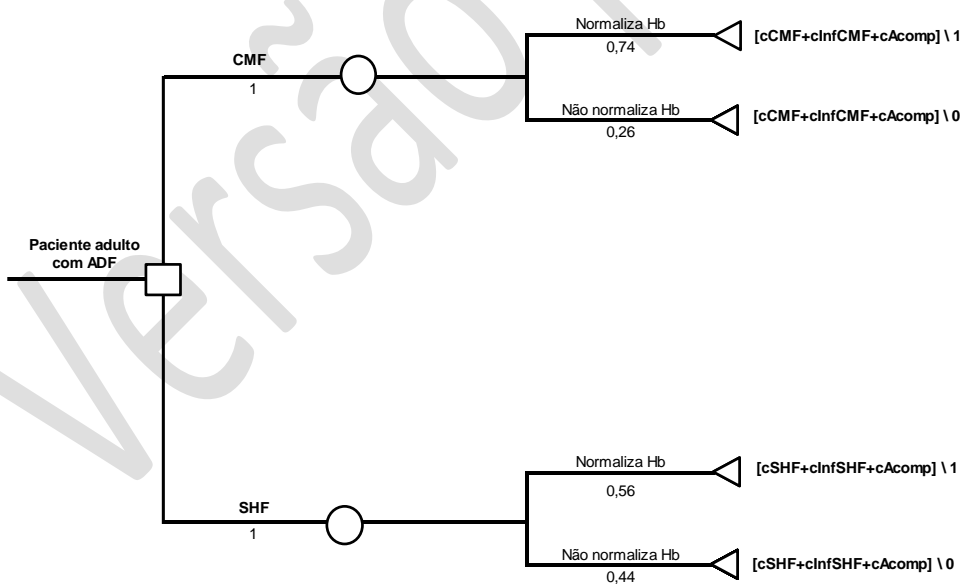


Figura 1. Árvore de decisão da avaliação de custo-efetividade da CMF comparada ao SHF.

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

Tabela 2. Variáveis utilizadas no modelo econômico

Variável	Descrição da variável	Valores	Fonte
cCMF	Custo do tratamento com o medicamento carboximaltose férrica	R\$ 729,92	BPS/SIASG e bula do medicamento
cSHF	Custo do tratamento com o medicamento sacarato de hidróxido de ferro	R\$ 67,40	BPS/SIASG e bula do medicamento
clnfCMF	Custo de 1 infusão para o tratamento com carboximaltose férrica	R\$ 158,24	Vicente, 2015 ²
clnfSHF	Custo de 5 infusões para o tratamento com sacarato de hidróxido de ferro	R\$ 791,20	Vicente, 2015 ²
pHbnormalCMF	Probabilidade de normalização da hemoglobina sérica no tratamento com carboximaltose férrica para cada população	Geral= 0,74 Obstétricas= 0,73 DII= 0,69	PTC (Anexo 1)
pHbnormalSHF	Probabilidade de normalização da hemoglobina sérica no tratamento com sacarato de hidróxido de ferro	Geral= 0,56 Obstétricas= 0,25 DII= 0,58	PTC (Anexo 1)

3.9 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. Foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo foi realizada para verificar os possíveis impactos na RCEI final. Os valores mínimos e máximos dos IC95% da meta-análise (Anexo 1) foram utilizados para as variações das probabilidades de normalização da Hb; os custos de tratamento foram variados de acordo com preço de compra praticados em registros nas bases BPS/SIASG e tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), como descrito na Análise de Impacto Orçamentário (Tabela 1 do Anexo 3), além de outras premissas apresentadas na Tabela 3.

Tabela 5. Variáveis utilizadas nas análises de sensibilidade

Variável	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
cCMF	R\$ 689,78	R\$ 994,12	Gama	Mínimo - PMVG 0% da CMED Máximo - Média ponderada BPS/SIASG
cSHF	R\$ 59,50	R\$ 79,78	Gama	Mínimo - Menor preço de compra pública BPS/SIASG Máximo - PMVG 0% da CMED
clnfCMF	R\$ 126,59	R\$ 252,56	Gama	Mínimo - Premissa -20% Máximo - Vicente, 2015 com correção pelo IPCA*
clnfSHF	R\$ 632,96	R\$ 1.262,80	Gama	Mínimo - Premissa -20% Máximo - Vicente, 2015 com correção pelo IPCA*
pHbnormalCMF	0,55	1,00	Beta	Variação do IC95% descritas no Anexo 1
pHbnormalSHF	0,41	0,75	Beta	Variação do IC95% descritas no Anexo 1

*Correção do valor de R\$ 158,24 (Vicente, 2015) pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado de 2014 à 2022 (59,61%), calculado pela ferramenta Calculadora do Cidadão do Banco Central, disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDAAO/publico/corrigirPorIndice.do?method=corrigirPorIndice>.

3.10 Premissas

Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.

As probabilidades de escolha de tratamento são idênticas.

Não foi considerada a possibilidade de ocorrência de eventos adversos.

Não foi considerado o retratamento nos casos de falha terapêutica (ciclo único de tratamento).

4. RESULTADOS

Os resultados da análise de custo-efetividade e a RCEI são mostrados na Tabela 3. A CMF é mais eficaz em atingir a normalização da Hb e possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com SHF disponível no SUS. Em comparação com o SHF, a CMF apresentou uma RCEI de R\$ 164,22 para a população com ADF geral, R\$ 61,58 para a população com ADF obstétricas, e R\$ 268,73 para a população com ADF e DII (Tabela 3).

A custo-minimização nas análises das populações com ADF ginecológicas e população com ADF e câncer colorretal pós-cirúrgico resultou em um custo incremental de R\$ 29,56 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, o SHF, para atingir a normalização da Hb.

Tabela 3. Custo, efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.

	População	Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Custo-efetividade	ADF geral	SHF	918,00		0,56		
		CMF	947,56	29,56	0,74	0,18	164,22
	ADF obstétricas	SHF	918,00		0,25		
		CMF	947,56	29,56	0,73	0,48	61,58
	ADF DII	SHF	918,00		0,58		
		CMF	947,56	29,56	0,69	0,11	268,73
Custo minimização	ADF ginecológicas	SHF	918,00		0,89		-
		CMF	947,56	29,56	0,89	0	-
	ADF CCR	SHF	918,00		0,57		-
		CMF	947,56	29,56	0,58	0	-

A figura 2 apresenta o diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da comparação dos regimes terapêuticos na população ADF geral. Na análise, as variáveis que mais influenciaram o modelo foram o custo de infusão do SHF, a probabilidade de normalização da Hb com CMF e a probabilidade de normalização da Hb com SHF. É possível observar que as variações podem fazer com que a CMF seja *cost saving*, ou seja, maior eficácia e menor custo. A análise evidencia a grande influência do custo de infusão na RCEI da comparação.

Gráfico de Tornado

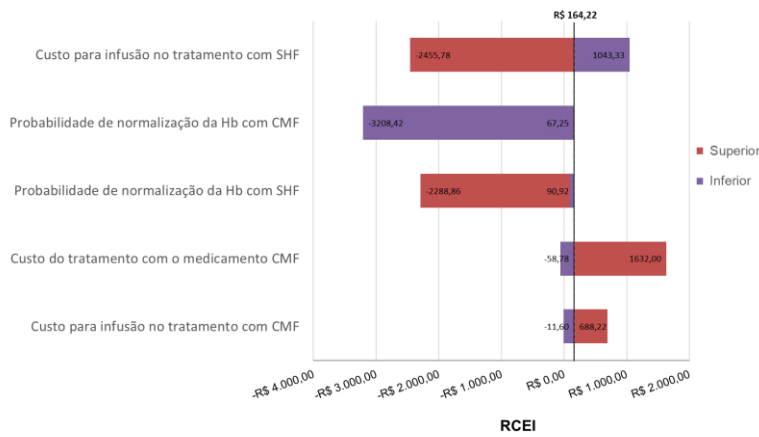


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.

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 as variações aplicadas podem fazer com que a CMF seja dominante em alguns cenários.

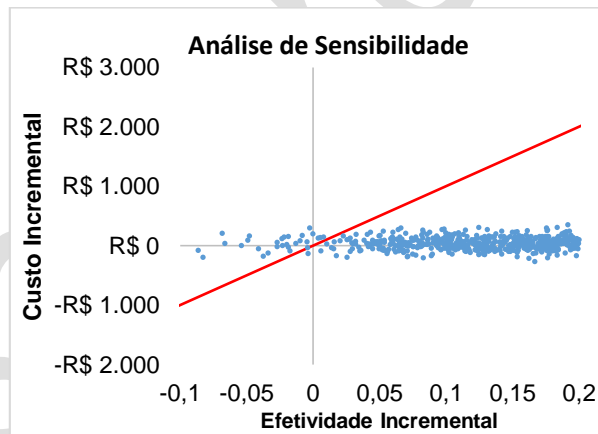


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.

5. LIMITAÇÕES

As principais limitações da presente análise de custo-efetividade são a estimativa de custo de infusão na perspectiva do SUS e a falta de dados sobre as consequências clínicas decorrentes da não normalização da Hb em pacientes com ADF e o curto horizonte temporal dos estudos que produziram as evidências, não permitindo a análise completa dos benefícios clínicos trazidos pelas tecnologias e consequências na qualidade de vida dos pacientes com ADF.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise de custo efetividade mostra que o tratamento com CMF é mais eficaz em atingir a normalização da Hb e possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com SHF disponível no SUS. Em comparação com o SHF, a CMF apresentou uma RCEI de R\$ 164,22 para a população com ADF geral, R\$ 61,58 para a população com ADF obstétricas, e R\$ 268,73 para a população com ADF e DII.

A custo-minimização nas análises das populações com ADF ginecológicas e população com ADF e câncer colorretal pós-cirúrgico resultou em um custo incremental de R\$ 29,56 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, o SHF, para atingir a normalização da Hb.

7. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. (Ministério da Saúde, 2014).
2. Vicente A.B., Decimoni T., Q. A. A. Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (e.v.) em comparação com sacarato de ferro (e.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar. *J. bras. econ. saúde* **7**, (2015).
3. 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.*

