



Brasília, DF | março de 2023

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

Nº 813

### **Ferripolimaltose**

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

2023 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 Complexo da Saúde - SECTICS

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](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Eduardo Mulinari – UATS/HAOC

Gabriela Vilela de Brito – UATS/HAOC

Jessica Yumi Matuoka – UATS/HAOC

Layssa Andrade de Oliveira – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Thaís Borges Araújo - MTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Perspectiva do Paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Análise Qualitativa da Consulta Pública**

Luiza Nogueira Losco - CITEC/CGGTS/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/CGGTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Revisão**

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

## **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser

reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) 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 população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## Lista de tabelas

Tabela 1. Desfechos definidos a priori e estudos que os avaliaram conforme população. ....	15
Tabela 2. Resultados da melhora da anemia .....	16
Tabela 3. Resultados de ferritina .....	16
Tabela 4. Frequência de eventos adversos .....	17
Tabela 5. Frequência de náusea .....	18
Tabela 6. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose versus sulfato ferroso para pacientes adultos com ADF. ....	18
Tabela 7. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose <i>versus</i> sulfato ferroso para crianças e adolescentes com ADF.....	19
Tabela 8. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.....	20
Tabela 9. Impacto orçamentário do Cenário Referência e impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos. ....	22
Tabela 10. Caracterização geral dos respondentes (pessoas físicas) que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 76/2022. ....	29
Tabela 11. Impacto orçamentário do Cenário Referência e impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos. ....	33

## Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	11
Quadro 2. Valor unitário da ferripolimaltose de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). ....	13
Quadro 3 - Medicamentos injetáveis potenciais para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com intolerância ao sulfato ferroso.....	24
Quadro 4. Argumentos favoráveis à incorporação da ferripolimaltose ao SUS presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP Nº 76/2022. ....	29
Quadro 5. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 76/2022 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada. ....	30
Quadro 6. Efeitos positivos e efeitos negativos de outros medicamentos para o tratamento de anemia por deficiência de ferro segundo a opinião dos participantes da CP nº 76/2022.....	31

## Sumário

1.	APRESENTAÇÃO .....	5
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	6
4.	INTRODUÇÃO .....	9
4.1.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	10
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	11
5.1.	PREÇO DA TECNOLOGIA .....	13
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA .....	14
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	14
7.1.	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	15
7.1.1.	MELHORA DA ANEMIA (CONCENTRAÇÃO DE Hb FINAL) .....	15
7.1.2.	CONCENTRAÇÃO DE FERRITINA SÉRICA .....	16
7.2.	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA.....	17
7.2.1.	EVENTOS ADVERSOS GERAIS .....	17
7.2.2.	INCIDÊNCIA DE NÁUSEA .....	17
7.3.	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE).....	18
7.4.	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	19
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	19
8.1.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	19
8.2.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	21
9.	ACEITABILIDADE.....	23
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	23
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	24
12.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	25
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	25
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	27
16.	CONSULTA PÚBLICA.....	27
16.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	28
16.1.1.	PERFIL DO PARTICIPANTE.....	28
16.2.	CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO .....	28
16.2.1.	MÉTODO DE ANÁLISE DE DADOS QUALITATIVOS .....	28
16.2.2.	SÍNTESE E ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO .....	28
16.3.	ANÁLISES COMPLEMENTARES DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	32
17.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	33
18.	DECISÃO .....	33
	REFERÊNCIAS .....	34
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1.....	38
	MATERIAL SUPLEMENTAR 2 .....	95
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 .....	111

## 1. Apresentação

Este relatório de recomendação se refere à avaliação da incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com Anemia por Deficiência de Ferro (ADF) e intolerância ao sulfato ferroso no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), 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 ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com ADF e intolerância ao sulfato ferroso, na perspectiva do SUS, e embasar a avaliação da Conitec.

## 2. Conflitos de interesse

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



### 3. Resumo executivo

**Tecnologia:** Ferripolimaltose

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

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS).

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

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

**Evidências clínicas:** A partir da revisão sistemática (RS) conduzida, dez estudos em pacientes com ADF que compararam a ferripolimaltose com o sulfato ferroso, avaliando eficácia e segurança, foram incluídos, sendo seis estudos clínicos randomizados (ECR) em crianças/adolescentes, dois ECR em grávidas e os outros dois em adultos. Os parâmetros avaliados foram a melhora da anemia conforme a concentração de Hb, a reposição das reservas de ferro pelos níveis séricos de ferritina e os relatos de efeitos adversos, basicamente gastrointestinais, além do abandono do tratamento. Foram feitas análises separadas para população adulta e infanto-juvenil. Todos os estudos incluídos mostram, de forma geral, eficácia similar entre a ferripolimaltose e o sulfato ferroso no tratamento da ADF em grávidas e adultos (melhora da anemia: diferença de médias padronizadas (DMP) = 0,04 [IC95%: -0,22; 0,30]; concentração de ferritina: DMP = 0,14 [IC95%: -0,59; 0,88]). Já os resultados de eficácia em crianças foram favoráveis ao sulfato ferroso (melhora da anemia: DM = -0,80 [IC95%: -1,09; -0,50]; concentração de ferritina: DMP = -0,44 [IC95%: -0,97; 0,08]). Na maioria dos estudos, independente da população, o perfil de segurança da ferripolimaltose é melhor em relação ao sulfato ferroso (incidência de eventos adversos gerais: RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59] em adultos e RR = 0,51 [IC95%: 0,32; 0,82] em crianças e adolescentes; incidência de náusea: RR = 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69] em adultos e RR = 0,96 [IC95%: 0,47; 1,93] em crianças e adolescentes). A qualidade da evidência, segundo o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), variou entre muito baixa a moderada para a maioria dos desfechos avaliados.

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

comparação com o sulfato ferroso disponível no SUS, a ferripolimaltose apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 126,05 por evento adverso evitado em indivíduos adultos com ADF.

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

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

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

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

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

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância

ao sulfato ferroso. Considerou-se que a evidência disponível não aponta para maior eficácia da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso. Ademais, considerou-se que a estimativa de impacto orçamentário incremental é alta em face do balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis na comparação entre ferripolimaltose e sulfato ferroso.

**Consulta pública:** Foram recebidas sete contribuições, sendo uma técnico-científica e seis sobre experiência ou opinião. A contribuição técnico-científica foi contrária à recomendação preliminar da Conitec, no entanto, nenhum argumento foi apresentado. Dentre as seis contribuições de experiência e opinião recebidas, em cinco delas a opinião manifestada foi favorável à incorporação das tecnologias. Nas contribuições de experiência e opinião, quatro participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada, um desfavorável e um apontou não ter opinião formada sobre o tema. Entre os argumentos favoráveis à incorporação da ferripolimaltose ao SUS, foram destacados: o fato de o medicamento configurar-se como opção terapêutica ao sulfato ferroso; apresentar um custo-benefício; e não ser acessível a todos os pacientes por não estar incorporado ao SUS. Os participantes destacaram como efeitos positivos e facilidades no uso da ferripolimaltose a rápida resposta ao tratamento da anemia, eficácia, menor interação medicamentosa com alimentos e a adesão ao tratamento. Sobre os efeitos negativos e dificuldades, foram referidos o alto custo da tecnologia avaliada e raras reações alérgicas. No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes citaram predominantemente o uso de medicamentos, tais como sulfato ferroso, glicinato férrico e eritropoetina para o tratamento da anemia por deficiência de ferro. A melhora do quadro clínico foi referida como efeito positivo e facilidade dessas tecnologias, enquanto as reações adversas, falta de adesão e alto custo como efeitos negativos. O argumento desfavorável à incorporação se refere à indiferença entre a eficácia da ferripolimaltose em comparação ao sulfato ferroso.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 29 de março de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação Nº 810 / 2023.

**Decisão:** Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 89, seção 1, página 222, em 11 de maio de 2023.

## 4. Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a apresentação da concentração da hemoglobina (Hb) dois desvios padrões abaixo da concentração média da Hb para uma população normal do mesmo sexo e idade. A deficiência de ferro (DF) é uma condição em que a quantidade de ferro (Fe) é insuficiente para manter as funções fisiológicas normais, podendo resultar de ingesta insuficiente, diminuição da absorção, aumento da demanda ou perda excessiva. A primeira fase de depleção de ferro caracteriza-se pela diminuição das suas reservas sem anemia e a fase mais grave de depleção com anemia por deficiência de ferro (ADF), com hemácias microcíticas e hipocrômicas<sup>1-3</sup>.

Tanto a DF como a ADF são problemas de saúde global e condições clínicas muito comuns na prática clínica diária. Calcula-se que quase 2 bilhões de pessoas em todo o mundo apresentem ADF e que de 27% a 50% da população seja afetada por DF. A ADF é a causa mais comum de anemia no mundo, comprometendo mais de 30% da população mundial. Acomete todos os grupos etários e níveis sociais em países desenvolvidos e em desenvolvimento, mas 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. Metade delas podem ter ADF. No Brasil, não há estudos que representem a realidade nacional e que possam indicar a exata dimensão do problema. Os dados variam muito e provem de estudos isolados<sup>4</sup>.

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 patologia<sup>5-7</sup>.

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

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

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

## 4.1. Tratamento recomendado

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-parto<sup>11</sup>.

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

O PCDT de ADF de 2014 preconiza o tratamento medicamentoso com ferro oral como primeira linha de tratamento. A preparação escolhida foi o sulfato ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), por ser eficaz, barato e por não haver diferença de eficácia com os outros compostos de sais orais. É o composto de escolha do Ministério da Saúde para os programas de suplementação do SUS. Apesar da eficácia, a adesão ao tratamento com sais ferrosos é geralmente baixa devido aos sintomas adversos frequentes (35% a 55%), como náuseas, vômitos, gosto metálico, pirose, dispepsia, desconforto abdominal, plenitude e constipação, que determinam menor tolerância e podem refletir em potencial abandono do tratamento e piores resultados. Isto torna importante a avaliação de outra opção de tratamento oral, tão eficaz e com melhor perfil de segurança, com o intuito de a incorporar ao SUS, como segunda linha de tratamento <sup>4,12,13</sup>. Cabe ressaltar que a OMS e a UNICEF recomendam tanto o sulfato ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) quanto os compostos de sais férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) para a profilaxia e tratamento da ADF em crianças e grávidas<sup>14–16</sup>.

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

## 5. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ferripolimaltose (Ferro 3+ na forma de polimaltose)
Nome comercial	Endofer®, Ultrafer®, Noripurum®, Dexfer® e Myrafer®
Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido revestido – ferripolimaltose 100 mg - embalagem contendo blíster com 15, 30, 90 ou 100 comprimidos. Para uso via oral Adulto e Pediátrico acima de 12 anos.</li> <li>Solução oral – ferripolimaltose 50 mg/mL - embalagem contendo frasco gotejador com 20 ou 30 mL. Para uso via oral adulto e pediátrico.</li> <li>Xarope – ferripolimaltose 10 mg/mL – embalagem contendo frasco plástico ou vidro contendo copo de medida graduado com 40 ou 100 mL. Para uso via oral adulto e pediátrico.</li> </ul>
Detentor de registro	Biolab Sanus Farmacêutica Ltda (Endofer), Farmoquímica S/A (Ultrafer®), Takeda Pharma Ltda (Noripurum®), Eurofarma Laboratórios S.A. (Dexfer®) e Myralis Indústria Farmacêutica Ltda (Myrafer®).
Fabricante	Biolab Sanus Farmacêutica Ltda (Endofer®), Farmoquímica S/A (Ultrafer®), BIPSO GmbH (Noripurum®) e Myralis Indústria Farmacêutica Ltda. (Dexfer® e Myrafer®)
Indicação aprovada em bula (ANVISA)	Indicado no tratamento e prevenção das anemias ferroprivas
Indicação proposta pelo demandante	Tratamento da anemia por deficiência de ferro nos pacientes intolerantes ao sulfato ferroso
Posologia e Forma de Administração	<p><b>COMPRIMIDO REVESTIDO</b> - Deve ser tomado durante ou imediatamente após as refeições. Cada comprimido contém 100 mg de ferro elementar. As doses e o tempo do tratamento vão depender do grau de deficiência de ferro.</p> <p>Como orientação: i) 0,2 mL = 4 gotas = 10 mg de ferro elementar; ii) 0,5 mL = 10 gotas = 25 mg de ferro elementar. As doses e o tempo do tratamento vão depender do grau de deficiência de ferro.</p> <p>Crianças maiores que 12 anos, adultos e lactantes:</p> <p>Prevenção da anemia ferropriva: um comprimido, uma vez ao dia, por um a dois meses;</p> <p>Tratamento da anemia ferropriva: um comprimido, uma a três vezes ao dia, por três a cinco meses até a normalização dos valores da hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve ser continuada com um comprimido por dia, por várias semanas (dois a três meses), com o objetivo de restaurar as reservas de ferro. Em casos de anemia ferropriva grave ou de necessidade elevada de ferro, as doses podem ser aumentadas, a critério médico, ou se necessário, a critério médico, pode ser avaliada a necessidade de uso do ferripolimaltose parenteral como tratamento inicial.</p> <p>Mulheres grávidas:</p> <p>Prevenção da deficiência de ferro: um comprimido ao dia;</p> <p>Tratamento da anemia ferropriva: um comprimido, duas a três vezes ao dia, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente a terapia deve ser continuada com um comprimido ao dia, pelo menos até o final da gravidez, com o objetivo de restaurar as reservas de ferro. Este medicamento (comprimido revestido) não deve ser partido, aberto ou mastigado.</p> <p><b>SOLUÇÃO ORAL</b> - Para facilitar a administração da dose, pode ser misturado em água ou suco de fruta. Cada gota contém 2,5 mg de ferro elementar.</p> <p>Bebês (até 1 ano de idade):</p>



	<p>Prevenção da deficiência de ferro: uma gota por kg de peso por dia.  Tratamento das anemias ferroprivas: duas gotas por kg de peso por dia.  Crianças menores de 12 anos de idade (com peso corporal até 35 kg):  Prevenção da deficiência de ferro: dez a vinte gotas (0,5mL a 1 mL) por dia.  Tratamento das anemias ferroprivas: vinte gotas (1 mL) uma ou duas vezes por dia.  Adultos e crianças maiores de 12 anos de idade:  Prevenção da deficiência de ferro: vinte a trinta gotas (1 mL a 1,5 mL) por dia.  Tratamento das anemias ferroprivas: quarenta gotas (2 mL) uma ou duas vezes por dia.</p> <p><b>XAROPE</b> - Deve ser tomado durante ou imediatamente após as refeições. A dose e a duração da terapia são dependentes da extensão da deficiência de ferro e deverão ser seguidas conforme orientação médica. Cada mL contém o equivalente a 10 mg de ferro elementar. Como posologia média sugere-se:</p> <p>Crianças de 1 a 12 anos  Deficiência de ferro manifesta: 5 a 10 ml por dia.  Deficiência de ferro latente: 2,5 a 5 ml por dia.  Crianças maiores que 12 anos, adultos e lactantes  Deficiência de ferro manifesta: 10 a 30 ml ao dia, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve se continuada, com a dose de 10 ml por dia, a fim de que se restaure a reserva de ferro.  Deficiência de ferro latente: 10 ml ao dia. Em caso de anemia ferropênica grave ou de necessidade elevada de ferro, as doses podem ser aumentadas a critério médico.  Mulheres grávidas  Deficiência de ferro manifesta: 20 a 30 ml ao dia, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve ser continuada, com a dose de 10 ml por dia, a fim de que se restaure a reserva de ferro.  Deficiência de ferro latente a prevenção da deficiência de ferro: 5 a 10 ml ao dia.</p>
--	--

Fonte: Bula do medicamento consultado no site da Anvisa.

**Patente:** Não foram encontradas patentes vigentes para o medicamento.

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

**Precauções:** A ferripolimaltose deve ser administrada com cautela nas seguintes situações: Em pacientes portadores de hepatite, infecções agudas e distúrbios inflamatórios do trato gastrointestinal (como enterite), pancreatite, úlcera péptica ou doença renal; Em pacientes submetidos a transfusões repetidas de sangue, situação em que o tratamento deve ser realizado sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo, pois pode ocorrer o risco de uma sobrecarga férrica. As anemias devem ser tratadas sob o controle médico e com a avaliação de exames periódicos de sangue. Caso ocorra insuficiência do tratamento, este deve ser reavaliado juntamente com o diagnóstico. A adesão ao tratamento é a melhor forma de restabelecer os níveis normais de ferro no sangue. Idosos - com as doses diárias recomendadas não foram observados problemas nestes pacientes. Entretanto, devido a uma possível diminuição das secreções gástricas, a absorção de ferro

pode ser reduzida. Lactação - o ferro ligado à lactoferrina passa para o leite materno em pequenas quantidades, mas é pouco provável que a administração de ferripolimaltose produza algum efeito indesejável no lactente. Não há relatos de problemas derivados da administração de ferro nas doses terapêuticas recomendadas. Durante a lactação, a ferripolimaltose deve ser administrada sob controle e prescrição médica. Gravidez – a ferripolimaltose pode ser administrado durante o período de gravidez, desde que sob orientação médica **ou do cirurgião-dentista**. Categoria A de risco na gravidez: Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.

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

## 5.1. Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), 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, preferencialmente os praticados em pregões.

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

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

\*Média do preço de máximo de venda ao governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) para os medicamentos, publicado em 15/09/2022.

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



## 6. Relevância do problema

A ADF é a anemia mais comum em todas as faixas etárias, devendo ser considerada como uma doença e não apenas como um sinal<sup>17</sup>. É um agravante para a saúde e para o desenvolvimento de todos os portadores, pois está associada a pior qualidade de vida e pior prognóstico para doenças em geral<sup>2,18,19</sup>.

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

A DF, sobretudo quando em conjunto com ADF, causa impacto negativo nas diferentes fases da vida. As principais complicações maternas associadas à DF são trabalho de parto prematuro, pré-eclâmpsia, abortamento espontâneo, disfunção cognitiva, redução do desempenho físico, instabilidade emocional, depressão no puerpério, insuficiência cardíaca e óbito<sup>22-25</sup>. No feto, ocorrem repercussões graves, como retardo de crescimento ou óbito intrauterino, podendo predispor à prematuridade e ao baixo peso ao nascer. Nas crianças, podem ocorrer infecções frequentes, irritabilidade, apatia, anorexia, falta de atenção, dificuldades de aprendizagem e baixo rendimento cognitivo/intelectual, por atraso do desenvolvimento neurológico e psicomotor fetal, cujo comprometimento pode ser irreversível<sup>26-28</sup>. No adulto, a presença de anemia é fator de risco isolado para outras comorbidades e para o aumento de complicações cirúrgicas proporcionais ao grau de anemia, independentemente de transfusões ou administração de ferro parenteral antes do procedimento<sup>29</sup>. No idoso, a presença de anemia causa mais hospitalizações, declínio cognitivo, quedas e fraturas.

## 7. Evidências clínicas

Foram selecionados quatro ECR<sup>10,30-32</sup> em adultos e seis ECR<sup>8,9,33-36</sup> em crianças e adolescentes que avaliaram a ferripolimaltose. Foram considerados desfechos de melhora da anemia pelos valores de Hb, de melhora das reservas de ferro pela concentração de ferritina e perfil de segurança, desfechos determinados *a priori* em reunião de escopo do PCDT de ADF.

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

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

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

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

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

## 7.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Os desfechos avaliados pelos estudos incluídos e discutidos no presente relatório, considerados efeitos desejáveis da tecnologia, foram: **melhora da Hb e da ferritina**. Cabe destacar que todos os desfechos de eficácia avaliados foram “substitutos” e não houve estudos com resultados de desfechos “duros” como mortalidade ou consequências clínicas pontuais.

### 7.1.1. Melhora da anemia (concentração de Hb final)

Estudos em adultos

Três estudos<sup>10,30,31</sup> (n = 224 pacientes, sendo 44 eram doadores de sangue com DF e 180 gestantes com ADF) avaliaram o desfecho. Em dois ECR, os desfechos foram mensurados após 3 meses de tratamento, e em outro (com 100 gestantes com ADF), após 2 meses de tratamento. Não houve superioridade de um tratamento em relação ao outro (diferença de médias padronizadas, DMP: 0,04 [intervalo de confiança de 95%, IC95%: -0,22; 0,30];  $I^2=0$ ).

Estudos em crianças e adolescentes

Seis estudos<sup>8,9,33-36</sup> (n= 452 pacientes) com a ferripolimaltose avaliaram o desfecho. Os resultados apontaram superioridade do sulfato ferroso frente à ferripolimaltose (diferença de médias, DM: -0,80 [IC95%: -1,09; -0,50];  $I^2=68\%$ ). Como a avaliação apontou

heterogeneidade considerável, foi feita uma análise de sensibilidade retirando o estudo para profilaxia de ADF (DM: -0,89 [IC95%: -1,16; -0,62];  $I^2=36\%$ ).

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

A Tabela 2 abaixo sumariza os resultados encontrados.

Tabela 2. Resultados da melhora da anemia

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

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

### 7.1.2. Concentração de ferritina sérica

#### Estudos em adultos

Três estudos<sup>10,30,31</sup> (n= 224 pacientes, sendo 44 eram doadores de sangue com DF e 180 gestantes com ADF) avaliaram o desfecho. O resultado mostrou não haver diferença entre os tratamentos (DMP: 0,14 [IC95%: -0,59; 0,88]). Contudo, dado a alta heterogeneidade ( $I^2=86\%$ ), foi feita análise de sensibilidade considerando apenas a população gestante. A nova análise favoreceu a ferripolimaltose (DMP: 0,54 [IC95%: 0,24; 0,84];  $I^2=0\%$ ).

#### Estudos em crianças e adolescentes

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

A Tabela 3 abaixo sumariza os resultados encontrados.

Tabela 3. Resultados de ferritina

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

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

## 7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

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

### 7.2.1. Eventos adversos gerais

#### Estudos em adultos

Três estudos<sup>10,30,31</sup> (n= 347 pacientes) que compararam ferripolimaltose vs. sulfato ferroso avaliaram o desfecho. O resultado mostrou superioridade da ferripolimaltose (risco relativo, RR: 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59]). Contudo, dado a alta heterogeneidade ( $I^2=73\%$ ), foi feita análise de sensibilidade considerando apenas a população gestante (RR: 0,44 [IC95%: 0,31; 0,62];  $I^2=0\%$ ). O novo resultado teve direcionalidade igual, favorável à ferripolimaltose.

#### Estudos em crianças e adolescentes

Dois estudos<sup>9,34</sup> (n=209 pacientes) reportaram o desfecho. Os resultados mostraram superioridade da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso (RR: 0,51 [IC95%: 0,32; 0,82];  $I^2=0\%$ ).

A Tabela 4 abaixo sumariza os resultados encontrados.

Tabela 4. Frequência de eventos adversos

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

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

### 7.2.2. Incidência de náusea

#### Estudos em adultos

Quatro estudos<sup>10,30-32</sup>, totalizando 338 pacientes, avaliaram o desfecho (RR: 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69];  $I^2=43\%$ ). Foi feita análise de sensibilidade excluindo o estudo com população com comorbidade (RR: 0,36 [IC95%: 0,24; 0,54];  $I^2=0\%$ ). Em ambas as análises, o resultado foi favorável à intervenção.

#### Estudos em crianças e adolescentes

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

A Tabela 5 abaixo sumariza os resultados encontrados.

Tabela 5. Frequência de náusea

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

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

### 7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

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

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

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

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

Legenda: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; Hb: hemoglobina.

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

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

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

Legenda: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; Hb: hemoglobina.

## 7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em adultos, não houve diferença significativa entre ferripolimaltose e sulfato ferroso quanto às concentrações séricas finais de Hb e ferritina. Em contrapartida, na população infanto-juvenil, quando a intervenção e o controle foram comparados para os mesmos desfechos de eficácia, os resultados foram favoráveis ao sulfato ferroso. Os resultados de segurança (eventos adversos gerais, náusea e descontinuação terapêutica por eventos adversos) apontaram benefício da ferripolimaltose para as duas populações, exceto náusea que não houve diferença na população de crianças e adolescentes.

Desta forma, em adultos, a intervenção não diferiu do comparador disponibilizado no SUS para tratamento da ADF em termos de eficácia, mas foi mais segura que este. Para a população infanto-juvenil, o controle foi mais eficaz que a intervenção, porém menos seguro quando avaliado os eventos adversos gerais. Não houve diferença para náusea na população.

## 8. Evidências econômicas

### 8.1. Avaliação econômica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A análise de sensibilidade mostrou que, apesar da variação dos parâmetros, não houve alteração na avaliação, ou seja, a ferripolimaltose manteve-se mais segura (menos eventos adversos gerais), porém com maior custo em relação ao sulfato ferroso.

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

## 8.2. Impacto orçamentário

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

Para o cálculo da população elegível foi considerada a análise por demanda aferida obtida junto ao Ministério da Saúde pelo número de indivíduos com ADF tratados no país com as apresentações de sulfato ferroso indicadas no PCDT de ADF na série histórica registrada no banco de dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), de 2017 até 2021<sup>37</sup>. Com os dados da série histórica do BNAFAR, foi projetada a tendência, por regressão linear, para estimar o número de indivíduos com ADF utilizando reposição oral de ferro nos anos do horizonte temporal da AIO para cada apresentação.

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

Considerando as premissas acima, foi estimado o Cenário referência, no qual a ferripolimaltose não é uma opção terapêutica, ou seja, estima a utilização do sulfato ferroso nos anos do horizonte temporal proposto sem a incorporação da ferripolimaltose; e cenários alternativos, partindo do Cenário Base, que considera a incorporação da ferripolimaltose com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 30% e atingindo 50% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise.

Outros dois cenários foram projetados considerando a estimativa de que 35% a 55% dos pacientes apresentam eventos adversos ao sulfato ferroso e poderia migrar para a utilização da ferripolimaltose<sup>4</sup>. Assim, foi construído um Cenário alternativo 1 (conservador) com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 15% e atingindo 35% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise; e um Cenário alternativo 2



(agressivo), com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 35% e atingindo 55% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise.

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

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

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

A tabela 9 detalha o impacto orçamentário do Cenário Referência (sem incorporação da ferripolimaltose no SUS) e as estimativas dos impactos orçamentários incrementais dos cenários alternativos.

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

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

## 9. Aceitabilidade

O sucesso terapêutico na ADF está relacionado à tolerância aos medicamentos<sup>38–41</sup>. A adequada orientação dos pacientes quanto aos possíveis EA, a importância da adesão e a duração do tratamento são fundamentais para a aceitabilidade terapêutica. Da mesma forma, o conhecimento por parte do médico prescritor da quantidade de ferro elementar contida em cada composto com ferro, que varia amplamente, é fundamental para o sucesso do tratamento. E ainda a identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado e prognóstico dos casos.

Tendo em vista que a ferripolimaltose apresenta menos EA (10% a 15%) durante o tratamento da ADF, a adesão<sup>8,9,14,42,10,30,43,44</sup> dos pacientes é melhor do que com o sulfato ferroso (atualmente disponível no SUS). Além disso, a ferripolimaltose pode ser administrada durante ou após a refeição, pois sua absorção não sofre influência dos alimentos<sup>45–48</sup>. O mecanismo de absorção intestinal fisiologicamente controlado, a boa biodisponibilidade e o menor risco de toxicidade em relação a outras formas orais de suplementação de ferro são outras propriedades do composto. Assim, entende-se que tanto os prescritores quanto os pacientes tendem a ter uma boa aceitabilidade no uso da ferripolimaltose para o tratamento da ADF no SUS.

## 10. Implementação e viabilidade

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

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

Há necessidade de considerar que a conduta seja individualizada, discutida entre médicos e pacientes. Além disso, cabe também a reflexão sobre a necessidade de educação continuada entre os diferentes atores com vistas a garantir prescrição segura, educação dos pacientes sobre os riscos de não usar corretamente os medicamentos e acesso a medidas farmacológicas e não farmacológicas para o manejo da ADF<sup>49</sup>.

## 11. Monitoramento do horizonte tecnológico

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

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

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

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

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

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para anemia por deficiência de ferro
Citrato ferroso	Estimulador da absorção de ferro	Oral	Fase 3	<b>Anvisa e EMA</b> Sem registro <b>FDA</b> Registrado (2017)
Derisomaltose férrica	Estimulador da absorção de ferro	Intravenosa	Fase 3	<b>Anvisa e FDA</b> Registrado (2020) <b>EMA</b> Registrado (2013)
Ferumoxitol	Modulador da absorção de ferro	Intravenosa	Fase 3	<b>Anvisa</b> Sem registro <b>EMA</b> Descontinuado <b>FDA</b> Registrado (2018)

Fontes: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

Atualizado em: 23/09/2022.

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

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

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

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

## 12. Recomendações de agências internacionais de ATS

A agência canadense de saúde *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) relata que o sulfato ferroso oral é similar em eficácia à ferripolimaltose para melhorar a concentração sérica de Hb em crianças de 6 meses a 15 anos e em grávidas com ADF. Embora a ferripolimaltose oral tenha menor incidência de efeitos adversos quando comparado ao sulfato ferroso, no tratamento das grávidas com ADF, ambas são bem toleradas sem efeitos adversos graves<sup>50</sup>.

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

## 13. Perspectiva do paciente

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

## 14. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da ferripolimaltose para tratamento da ADF é baseada em ECR. Todos os estudos incluídos mostram eficácia similar entre a ferripolimaltose e o sulfato ferroso no tratamento da ADF em crianças, adolescentes

e adultos. Na maioria dos estudos, o perfil de segurança da ferripolimaltose é melhor em relação ao sulfato ferroso. Contudo, nenhum estudo avaliou desfechos duros e clínicos relevantes, todos consideraram desfechos substitutos e muitos não avaliaram segurança. Cabe destacar que alguns estudos mensuraram os desfechos de eficácia de forma aguda (em 15 dias, 28 dias ou 1 mês) e esta é uma possível limitação a ser considerada. Como o tratamento deve ser conduzido por período suficiente para normalizar os valores da Hb, seriam necessários ao menos noventa dias de seguimento. Uma outra possível limitação reside no fato de terem sido incluídos apenas ECR. Apesar da busca não ter restringido delineamento epidemiológico, apenas ECR atenderam aos critérios de inclusão. Foram encontradas RS sobre a temática, mas que não respondiam em totalidade à pergunta. Nem todos os estudos usaram dosagens, regimes e tempo de consumo semelhante de ferro elementar, o que podem afetar a homogeneidade dos resultados. Não foram avaliadas evidências de mundo real, o que possibilitaria maior generalização dos resultados. A maioria dos ECR teve um risco alto de viés ou algumas preocupações na maioria dos domínios. A qualidade geral das evidências nesta revisão variou de muito baixa a moderada. Todas essas diferenças enfraquecem a robustez da análise, uma vez que pode haver fatores confundidores não identificados.

A avaliação econômica foi feita apenas para a população adulta, já que não houve dados que justificassem uma avaliação em crianças e adolescentes. Na população pediátrica, o comparador foi superior em termos de eficácia e era mais barato que a intervenção, não justificando que se procedesse a uma avaliação de custo-minimização. A análise de custo efetividade na população adulta mostra que, em comparação com o sulfato ferroso disponível no SUS, a ferripolimaltose apresentou uma RCEI de R\$ 126,05 por evento adverso evitado em indivíduos adultos com ADF. Apesar de promover menos eventos adversos, a ferripolimaltose possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com sulfato ferroso disponível no SUS.

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

## 15. Recomendação preliminar da Conitec

Os membros da Plenária presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 6 de outubro de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar **desfavorável** à incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso. Consideraram que a evidência disponível não aponta maior eficácia da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso e, quanto aos desfechos de segurança, a ferripolimaltose apresenta maior benefício em pacientes adultos na redução de eventos adversos, contudo, não são eventos adversos considerados graves. Ademais, consideraram que a estimativa de impacto orçamentário incremental é alta em face do balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis na comparação da ferripolimaltose com o sulfato ferroso.

## 16. Consulta pública

A consulta pública nº 76/2022 ficou vigente no período entre 08/11/2022 e 28/11/2022. Foram recebidas sete contribuições, sendo uma pelo formulário para contribuições técnico-científicas e seis pelo formulário para contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e a contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) a análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

O formulário de experiência é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2022-encerradas>).

## **16.1. Contribuições técnico-científicas**

A única contribuição recebida sobre aspectos técnico-científicos, expressou “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Para fins de análise, entende-se por contribuição não vazia aquela que apresentava algum argumento, sendo que nenhum argumento foi apresentado para a contribuição acima referida.

### **16.1.1. Perfil do participante**

A contribuição técnico-científicas foi de um paciente do sexo masculino, de cor ou etnia autorrelatada preta, com 69 anos de idade e da região Sudeste do Brasil. O participante ficou sabendo da consulta pública por outro meio, que não os especificados no formulário da Consulta Pública.

## **16.2. Contribuições de experiência ou opinião**

### **16.2.1. Método de análise de dados qualitativos**

Na análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 76/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

### **16.2.2. Síntese e análise das contribuições sobre experiência ou opinião**

No contexto da Consulta Pública nº 76/2022, aberta pela Conitec entre 08/11/2022 e 28/11/2022, por meio de formulário eletrônico e autoaplicável, foram recebidas seis contribuições de experiência e opinião, todas de pessoas físicas. Entre elas, houve participação de quatro profissionais de saúde, um paciente e um interessado no tema. Entre esses respondentes, a maior parte era do sexo feminino (4), com idade entre 25 e 39 anos (4) e autodeclarada branca (3). Os participantes eram oriundos da região Nordeste (n=2), Sul (n=2) e Sudeste (n=2), conforme indicado na Tabela 10.

Tabela 10. Caracterização geral dos respondentes (pessoas físicas) que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 76/2022.

		N
Sexo	Feminino	4
	Masculino	2
Faixa etária (em anos)	18 a 24	1
	25 a 39	4
	40 a 59	1
	60 ou mais	0
Cor	Amarelo	1
	Branco	3
	Indígena	0
	Pardo	1
	Preto	1
Região brasileira	Norte	0
	Nordeste	2
	Sul	2
	Sudeste	2
	Centro-Oeste	0

Fonte: CP nº 76/2022 Conitec

Nas contribuições de experiência e opinião, quatro respondentes manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada, um não apresentou opinião formada sobre o tema e um manifestou-se desfavorável à incorporação da ferripolimaltose. Entre os que indicaram que a ferripolimaltose deveria ser incorporada ao SUS, havia três profissionais de saúde com experiência e um paciente sem experiência com a ferripolimaltose. O participante que não apresentou opinião formada sobre a temática era um interessado no tema, sem experiência com o uso da tecnologia. Já o participante que se manifestou desfavorável à incorporação se identificou como profissional de saúde e informou não ter experiência com a ferripolimaltose, somente com o sulfato ferroso (já incorporado ao SUS).

Entre os argumentos favoráveis à incorporação da ferripolimaltose ao SUS estão: 1) o fato de o medicamento configurar-se como opção terapêutica ao sulfato ferroso; 2) apresentar um custo-benefício; e 3) não ser acessível a todos os pacientes por não estar incorporado ao SUS (Quadro 4).

Quadro 4. Argumentos favoráveis à incorporação da ferripolimaltose ao SUS presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP Nº 76/2022.

Argumentos favoráveis à incorporação da ferripolimaltose	Trechos ilustrativos de contribuições
Alternativa ao sulfato ferroso	“Tenho experiência de 1 ano e formação médica sobre prevenção e tratamento de anemia por deficiência de ferro em crianças, grávidas, adultos e idosos. <b>Costumo prescrever o sulfato ferroso e indicar alternativas, como o glicinato férrico e a ferripolimaltose.</b> ” (Profissional de Saúde)



Fonte: CP Nº 76/2022 Conitec

Sobre a experiência com a ferripolimaltose, apenas três respondentes (todos profissionais de saúde) informaram ter tido experiência com o uso da tecnologia em avaliação. Entre os efeitos da tecnologia, foram ressaltados como efeitos positivos e facilidades do medicamento a eficácia, rápida resposta ao tratamento, adesão e menor interação medicamentosa com alimentos. Sobre os efeitos negativos e dificuldades relacionados à tecnologia avaliada, houve referência ao custo da ferripolimaltose e a reações adversas, como reações alérgicas (Quadro 5).

Quadro 5. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 76/2022 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.

Trechos ilustrativos de contribuições	
<b>Efeitos positivos e facilidades</b>	<p>“Adesão ao tratamento/prevenção e consequente desfecho favorável mais rapidamente atingido. A dose menor facilita também. No caso da apresentação gotas, a ferripolimaltose possui 4 vezes mais ferro elementar que sulfato ferroso em gotas disponível.” (Profissional de Saúde)</p> <p>“Menor interação medicamentosa com alimentos.” (Profissional de Saúde)</p> <p>“Efetividade, menor tempo para resolver o problema.” (Profissional de Saúde)</p>
<b>Efeitos negativos e dificuldades</b>	<p>“Custo, nem todos conseguem adquirir, apesar de ser relativamente acessível para a população da minha UBS.” (Profissional de Saúde)</p> <p>“Raras reações alérgicas.” (Profissional de Saúde)</p>

Fonte: CP Nº 76/2022 Conitec

A respeito de outras tecnologias para o tratamento da anemia por deficiência de ferro, apenas os quatro profissionais de saúde indicaram ter experiência com outros medicamentos, sendo eles: sulfato ferroso, glicinato férrico e eritropoetina. Apenas um profissional de saúde informou ter tido experiência com o procedimento de transfusão de sangue, apontando o alto custo como efeito negativo da tecnologia.

Nesse sentido, nas contribuições de experiência e opinião sobre outros medicamentos para o tratamento de anemia por deficiência de ferro, a melhora do quadro clínico foi referida como o efeito positivo dessas tecnologias, enquanto os efeitos adversos, como diarreia, desconforto abdominal, sabor ruim e alergias, foram considerados como efeitos negativos (Quadro 6).

Quadro 6. Efeitos positivos e efeitos negativos de outros medicamentos para o tratamento de anemia por deficiência de ferro segundo a opinião dos participantes da CP nº 76/2022.

Trechos ilustrativos de contribuições	
<b>Efeitos positivos e facilidades</b>	<p>“Melhora do quadro clínico em pacientes que apresentam anemia ferropriva.” (Profissional de Saúde – sobre sulfato ferroso)</p> <p>“Ambos atingem o tratamento, contanto que haja adesão.” (Profissional de Saúde – sobre sulfato ferroso e glicinato férrico)</p>
<b>Efeitos negativos e dificuldades</b>	<p>“O sulfato ferroso provoca muitas reações adversas e os outros tratamentos são de alto custo.” (Profissional de Saúde – sobre sulfato ferroso, eritropoietina e transfusão de sanguínea)</p> <p>“Efeitos adversas como diarreia, desconforto abdominal recorrentes, em sua maioria em crianças e idoso.” (Profissional de Saúde – sobre sulfato ferroso)</p> <p>“Falta de adesão - cólicas em bebês, diarreia em crianças e adultos, sabor especialmente para crianças, no caso do sulfato ferroso disponível.” (Profissional de Saúde – sobre sulfato ferroso e glicinato férrico)</p>

Fonte: CP Nº 76/2022 Conitec

Assim, os principais temas abordados nas contribuições de experiência e opinião referiram-se a argumentos favoráveis à incorporação da ferripolimaltose ao SUS, sugerindo que, apesar do sulfato ferroso melhorar o quadro clínico da anemia por deficiência de ferro, observam muitos efeitos adversos com seu uso, conforme sintetizado na Figura 1.

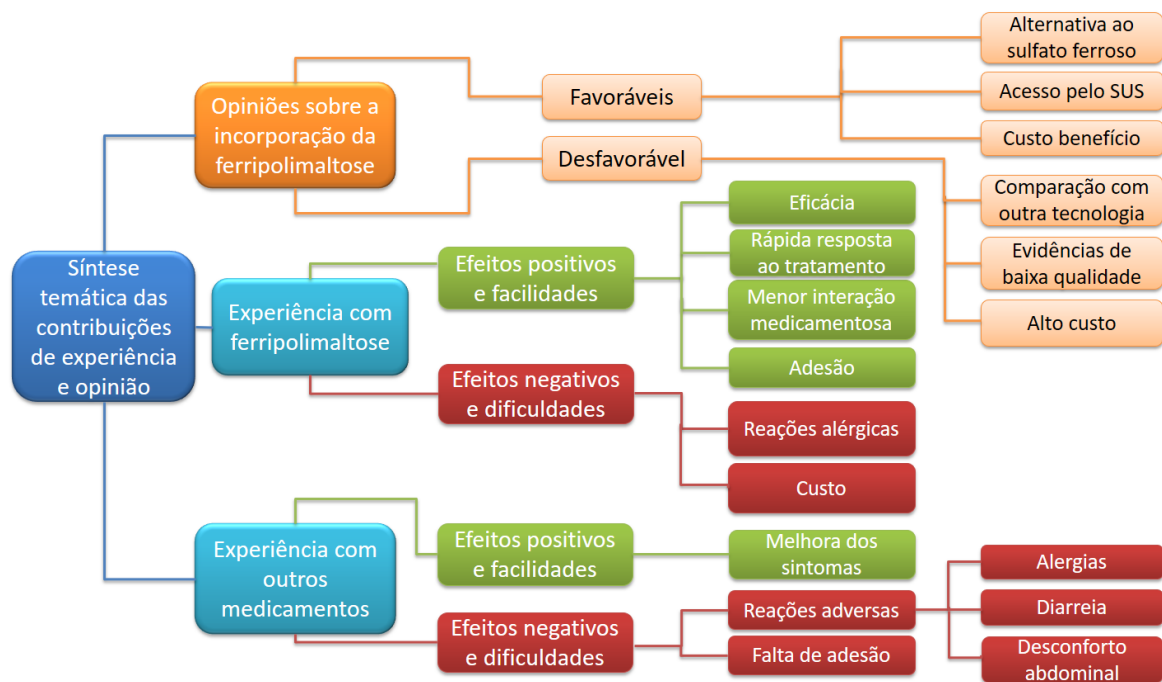


Figura 1. Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 76/2022 - Ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso.

Fonte: CP Nº 76/2022 Conitec

### 16.3. Análises complementares de impacto orçamentário

Após questionamento do Plenário da Conitec, relacionado à população elegível ao tratamento com Ferripolimaltose ser apenas aqueles intolerantes ao sulfato ferroso, os autores realizaram uma nova análise de impacto orçamentário, aplicando a taxa de descontinuação por eventos adversos (30%) reportada por Jacobs e colaboradores (2000)<sup>31</sup>, para a população em uso de sulfato ferroso, sendo que o cenário de referência trata-se da ausência de tratamento e, portanto, custo zero.

Para o cenário alternativo 1, aplicou-se uma taxa de difusão variando de 10% à 60%, com crescimento de 10% ao ano. Para o cenário alternativo 2, a taxa de difusão variou de 20% à 100%, com crescimento de 20% ao ano e, para o cenário alternativo 3, a taxa de difusão foi de 100% nos cinco anos da análise.

O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de análise, variou de R\$ 222.804.814 à R\$ 344.225.890, conforme apresentado na Tabela 11.

Tabela 11. Impacto orçamentário do Cenário Referência e impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos.

Medicamento/ Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Cenário Referência (sem ferripolimaltose)	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Cenário alternativo 1	R\$ 31.545.514	R\$ 42.497.405	R\$ 55.076.159	R\$ 69.281.836	R\$ 85.114.438	R\$ 283.515.352
Cenário alternativo 2	R\$ 10.515.171	R\$ 24.284.232	R\$ 41.307.119	R\$ 61.583.854	R\$ 85.114.438	R\$ 222.804.814
Cenário alternativo 3	R\$ 52.575.857	R\$ 60.710.579	R\$ 68.845.198	R\$ 76.979.818	R\$ 85.114.438	R\$ 344.225.890

## 17. Recomendação final

Pelo exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 29 de março de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 810/2023.

O Comitê considerou que a incorporação de ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro, que não toleram o uso de sulfato ferroso, se faz necessária, a fim de superar a lacuna de pacientes desassistidos, devido à intolerância ao sulfato ferroso, após ajuste da população elegível para o impacto orçamentário.

## 18. Decisão

PORTARIA SECTICS/MS Nº 17, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.134403/2022-04, 0033147858.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

## 19. Referências

1. Chew E, Lam J. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia in children - A clinical update. *Proc Singapore Healthc*. Published online 2012;21(4):278-85.
2. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. Published online 2015;372(19): 1832-1843.
3. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. Published online 2013;87(2):98-104.
4. Fisberg M, Lyra I, Weffort V. Consenso sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! *Soc Bras Pediatr*. Published online 2018.
5. Jordão RE; Bernardi JLD; BFA de A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27((1)):90–8.
6. Neuman NA, Tanaka OY, Szarfarc SC, Guimarães PR, Victora CG. Prevalence and risk factors for anemia in Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. Published online 2000;34(1):56-63.
7. da Silva Vieira RC da SFH. Prevalência de anemia em crianças Brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev Nutr*. Published online 2010.
8. Aydin A, Gur E, Erener-Ercan T, Can G, Arvas A. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. Published online 2017;39(7):495-9.
9. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr*. 2011;2011:524520. doi:10.1155/2011/524520
10. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat*

*Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2011;24(11):1347-1352. doi:10.3109/14767058.2011.599080

11. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia por deficiência de ferro. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014. *Aprova o Protoc Clínico e Diretrizes Ter da Anemia por Deficiência Ferro.*
13. Cançado RD; Lobo C; Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(121–8.).
14. WHO. World Health Organization. Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carencia de hierro. : Informe ADI/OIEA/OMS. *Série Inf Técnicos, 580 WHO Geneva World Heal Organ.*
15. WHO., UNICEF. U. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. *A Guid Program Manag Geneva World Heal Organ.*:114 pp.
16. Unicef/Fundação Dalmo Giacometti/Embrapa. Encontro de trabalho sobre estratégias e planos de ação para a fortificação de alimentos no Brasil (vitamina A, ferro e iodo): relatório final. *Brasília: Unicef.*
17. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107(5):1747-1750. doi:10.1182/blood-2005-07-3046
18. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-39. doi:10.1182/blood-2018-05-815944
19. E. B. Disorders of iron metabolism. *Williams Hematol [Internet] Publ online.* Published online 2006:511-553.
20. BRASIL. Ministério Da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde Da Criança e Da Mulher – PNDS 2006: Dimensões Do Processo Reprodutivo e Da Saúde Da Criança. (*Ministério da Saúde, ed*);.
21. WHO. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. Published online 2008.
22. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(11):1108-1113. doi:10.1001/archpedi.160.11.1108
23. WHO. World Health Organization. Weekly Iron-Folic Acid Supplementation (WIFS) in Women of Reproductive Age: Its Role in Promoting Optimal Maternal and Child Health. *World Heal thOrganization.* Published online 2009.

24. R. W. Preventive Weekly Iron-Folic Acid Supplementation can improve iron status of reproductive age women: Experience in Cambodia, the Philippines and Vietnam. *Nutr Rev.* 2005;(Internati.
25. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):495-504. doi:10.3945/ajcn.115.107896
26. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet (London, England).* 2007;369(9556):145-157. doi:10.1016/S0140-6736(07)60076-2
27. Geng F, Mai X, Zhan J, et al. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. *J Pediatr.* 2015;167(6):1226-1232. doi:10.1016/j.jpeds.2015.08.035
28. Galor O . M-FD. Food for Thought: Basic Needs and Persistent Educational Inequality. Published online.
29. Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007;116(5):471-479. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501
30. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed.* 2007;9(1):1.
31. Jacobs P, Wood L, Bird AR. Erythrocytes: Better Tolerance of Iron Polymaltose Complex Compared with Ferrous Sulphate in the Treatment of Anaemia. *Hematology.* 2000;5(1):77-83. doi:10.1080/10245332.2000.11746490
32. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9):831-838. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02652.x
33. Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Selek S, Kaya C, Guzel B. Ferrous sulfate (Fe<sup>2+</sup>) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe<sup>3+</sup>) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(1):57-61. doi:10.1097/MPH.0b013e318299c91a
34. Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr.* 2009;46(10):883-885.
35. Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sağın FG. Safety profiles of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(5):403-410. doi:10.1080/08880010490457114

36. Sözmen EY, Kavakli K, Cetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydinok Y. Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2003;94(1):79-86. doi:10.1385/BTER:94:1:79
37. BRASIL. Ministério Da Saúde. Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS - BNAFAR. Accessed September 20, 1BC. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia-farmaceutica-no-sus/bnafar>
38. Souza AI de, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LOC, Figueiroa JN. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica*. 2009;25(6):1225-1233. doi:10.1590/s0102-311x2009000600005
39. Lopes MC, Ferreira LO, Batista Filho M. [Use of daily and weekly ferrous sulfate to treat anemic childbearing-age women]. *Cad Saude Publica*. 1999;15(4):799-808. doi:10.1590/s0102-311x1999000400014
40. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005;118(10):1142-1147. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.065
41. Coutinho GGPL, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Effectiveness of two programs of intermittent ferrous supplementation for treating iron-deficiency anemia in infants: randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(6):314-318. doi:10.1590/s1516-31802008000600004
42. Cançado R LCF. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. *Ver Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:121-128.
43. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431-438. doi:10.1055/s-0031-1296692
44. Schier S; Auerbach M. Treatment of anemia due to iron deficiency. *UpToDate*. Published online 2013.
45. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide Arzneimittelforschung., complex. A review of over 25 years experience. 2007;57((6A)):439-452.
46. Jacobs P, Wormald LA GM. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans, a comparative study. *S Afr Med J*. 1979;55((26)):1065-1072.
47. Jacobs P, Johnson G WL. Oral iron therapy in human subjects. Comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med*. 1985;15((5-6)):367-377.
48. Johnson G JP. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Exp Hematol*. 1990;18((10)):1064-9.



49. Albrecht G HJ. Satisfaction as a determinant of compliance. *Community Dent oral Epidemiol.* 1998;26((2)):139-146.
50. (CADTH); CA for D and T in H. Oral Iron for Anemia: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines.

# MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

## Parecer Técnico-Científico

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

Brasília - DF

2023

## 1. Apresentação

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

## 2. Declaração de conflitos de interesse

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

### 3. Resumo executivo

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

**População-alvo:** Pacientes, adultos e crianças, com anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ao sulfato ferroso

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

**Comparador:** Sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4$ ).

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

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

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

Qualidade da evidência (GRADE):

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

## 4. Contexto

### 4.1 Objetivo do parecer técnico-científico

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

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

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

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

## 5. Pergunta de pesquisa

Com o objetivo de nortear a busca da literatura, foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes* - desfechos), conforme Erro! Fonte de referência não encontrada.. Os desfechos foram definidos *a priori* com base na sua importância, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo para a elaboração do PCDT da ADF.

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

Tabela 12. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

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

## 5.1 População

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

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

## 5.2 Intervenção

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

## 5.3 Comparador

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

## 5.4 Desfechos

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

Segundo o PCDT, a correção da anemia é mensurada pela normalização dos estoques de ferro ou pelo acréscimo de pelo menos 2 g/dL de Hb<sup>1-3</sup>.

## 5.5 Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparassem diretamente os compostos de sal férrico (glicinato férrico, ferripolimaltose e sacarato de óxido férrico) com o sulfato ferroso no tratamento de pacientes com

diagnóstico de ADF, nos quais os desfechos de interesses definidos *a priori* tivessem sido avaliados.

As revisões sistemáticas encontradas que avaliaram a intervenção de interesse para ADF foram consideradas neste PTC como fonte para busca manual caso não avaliassem a totalidade dos ECR recuperados na busca, ou seja, desatualizadas ou incompletas. Deste modo, todos os estudos individuais das revisões sistemáticas foram avaliados e incluídos como referência manual, caso não tivessem sido identificados previamente na busca.

## 6. Busca por evidências clínicas

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

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

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

Quadro 7. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de itens recuperados
MEDLINE via pubmed	((("Anemia, Iron-Deficiency"[MeSH] OR "Anemia, Iron Deficiency" OR "Iron-Deficiency Anemia" OR "Iron Deficiency Anemia" OR "Iron-Deficiency Anemias" OR "Iron Deficiency Anemias" OR "Anemias, Iron-Deficiency" OR "Anemias, Iron Deficiency")) AND ("Ferric Compounds"[MeSH] OR "Compounds, Ferric" OR "Ferric Compounds" OR "Iron(III)-hydroxide polymaltose complex" OR "ferric glycinate" OR "iron polymaltose")) AND (((randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[MeSH:noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH] OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	333

EMBASE	"('iron deficiency anemia'/exp OR 'anaemia, hypochromic' OR 'anaemia, iron deficiency' OR 'anaemia, iron-deficiency' OR 'anaemia, microcytic hypochromic' OR 'anemia, hypochromic' OR 'anemia, iron deficiency' OR 'anemia, iron-deficiency' OR 'anemia, microcytic hypochromic' OR 'asiderotic anaemia' OR 'asiderotic anemia' OR 'ferriprive anaemia' OR 'ferriprive anemia' OR 'hypochrome anaemia' OR 'hypochrome anemia' OR 'hypochromic anaemia' OR 'hypochromic anemia' OR 'hypochromic iron deficiency anaemia' OR 'hypochromic iron deficiency anemia' OR 'hypochromic microcytic anaemia' OR 'hypochromic microcytic anemia' OR 'hypoferrous anaemia' OR 'hypoferrous anemia' OR 'iron deficiency anaemia' OR 'iron deficiency anemia' OR 'iron deficient anaemia' OR 'iron deficient anemia' OR 'iron refractory anaemia' OR 'iron refractory anemia' OR 'microcytic hypochromic anaemia' OR 'microcytic hypochromic anemia' OR 'sideropenic anaemia' OR 'sideropenic anemia') AND ('ferric ion'/exp OR 'fe (iii)' OR 'fe+++ OR 'fe3+' OR 'ferric compounds' OR 'ferric ion' OR 'ferric iron' OR 'iron (iii)') AND ('ferrous sulfate'/exp OR 'anorvit' OR 'betaron' OR 'brofesol' OR 'com-femic' OR 'conferon' OR 'duroferon' OR 'feosol' OR 'feosol spansule' OR 'feospan' OR 'fer in sol' OR 'fer-in-sol' OR 'ferclor' OR 'fercuman' OR 'ferinsol' OR 'feritard' OR 'ferlea' OR 'fero grad' OR 'fero gradumet' OR 'fero-gradumet' OR 'feroma' OR 'feromax' OR 'ferracin' OR 'ferraemia' OR 'ferralyn' OR 'ferralyn lanacaps' OR 'ferraplex' OR 'ferro gradumet' OR 'ferro redoxon' OR 'ferro sulfate' OR 'ferro sulphate' OR 'ferro-grad' OR 'ferro-gradumet' OR 'ferrobetaalin' OR 'ferrofer' OR 'ferrogamma' OR 'ferrograd' OR 'ferrogradumet' OR 'ferrolent' OR 'ferronemia' OR 'ferrophor' OR 'ferrosulfate' OR 'ferrosulphate' OR 'ferrous sulfate' OR 'ferrous sulfate hexahydrate' OR 'ferrous sulfate hydrate' OR 'ferrous sulfate oxidation' OR 'ferrous sulphate' OR 'ferrous sulphate hexahydrate' OR 'ferrous sulphate hydrate' OR 'ferrous sulphate oxidation' OR 'fersolate' OR 'fesofor' OR 'fesovite' OR 'fespan' OR 'folfer' OR 'haemofax' OR 'haemoprotect' OR 'hemobion' OR 'hemofer' OR 'iberol' OR 'iberol goths' OR 'iron sulfate' OR 'iron sulphate' OR 'irosul' OR 'liquifer' OR 'microfer' OR 'mol in iron' OR 'mol iron' OR 'mol-iron' OR 'monsels' OR 'novoferrosulfa' OR 'orafer' OR 'perihhaemin' OR 'plastufer' OR 'plexafer' OR 'polyhaemen' OR 'presfersul' OR 'retafer' OR 'ribothiron' OR 'roncovite' OR 'rybaferrin' OR 'slow fe' OR 'slow-fe' OR 'sul ferrous' OR 'sulfate iron' OR 'sulphate iron' OR 'tri sulph' OR 'ferrous ion'/exp OR 'fe (ii)' OR 'fe++' OR 'fe2+' OR 'ferrous compounds' OR 'ferrous ion' OR 'ferrous iron' OR 'iron (ii)') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'control group'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de)"	159
Total		492

## 6.2 Seleção dos estudos e extração dos dados

Um avaliador realizou a seleção dos estudos, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo e leitura por texto completo. A triagem dos estudos e a exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Rayyan. Na extração dos dados, coletou-se as pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos. Quando essas informações não foram fornecidas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados



no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>4</sup>. Também foram extraídas informações sobre as características dos participantes, tratamentos, co-intervenções, duração do tratamento, medidas de resultados e critérios de risco de viés dos estudos.

## 6.3 Risco de viés e avaliação da qualidade da evidência

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

A certeza no conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE<sup>6</sup> para resultados provenientes de meta-análises diretas e de dados descritivos, conforme recomendado no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>4</sup>.

## 6.4 Síntese dos dados

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

Todos os dados foram apresentados de forma descritiva. Existindo homogeneidade entre os resultados, foram realizadas análises quantitativas, por meio de meta-análises diretas com o auxílio do software Review Manager<sup>7</sup>.

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

## 6.5 Estudos incluídos

Foram encontrados 492 registros nas plataformas de busca (333 no MEDLINE e 159 no EMBASE) e 9 por meio de busca manual. Após a remoção de duplicatas, 467 registros foram triados (lidos o título e resumo). Na fase seguinte, 58 textos completos

foram avaliados para elegibilidade. Ao final, 11 artigos foram incluídos na revisão. Informações detalhadas (como os motivos de exclusões) estão apresentadas na Figura 1 (fluxograma de seleção de evidência).

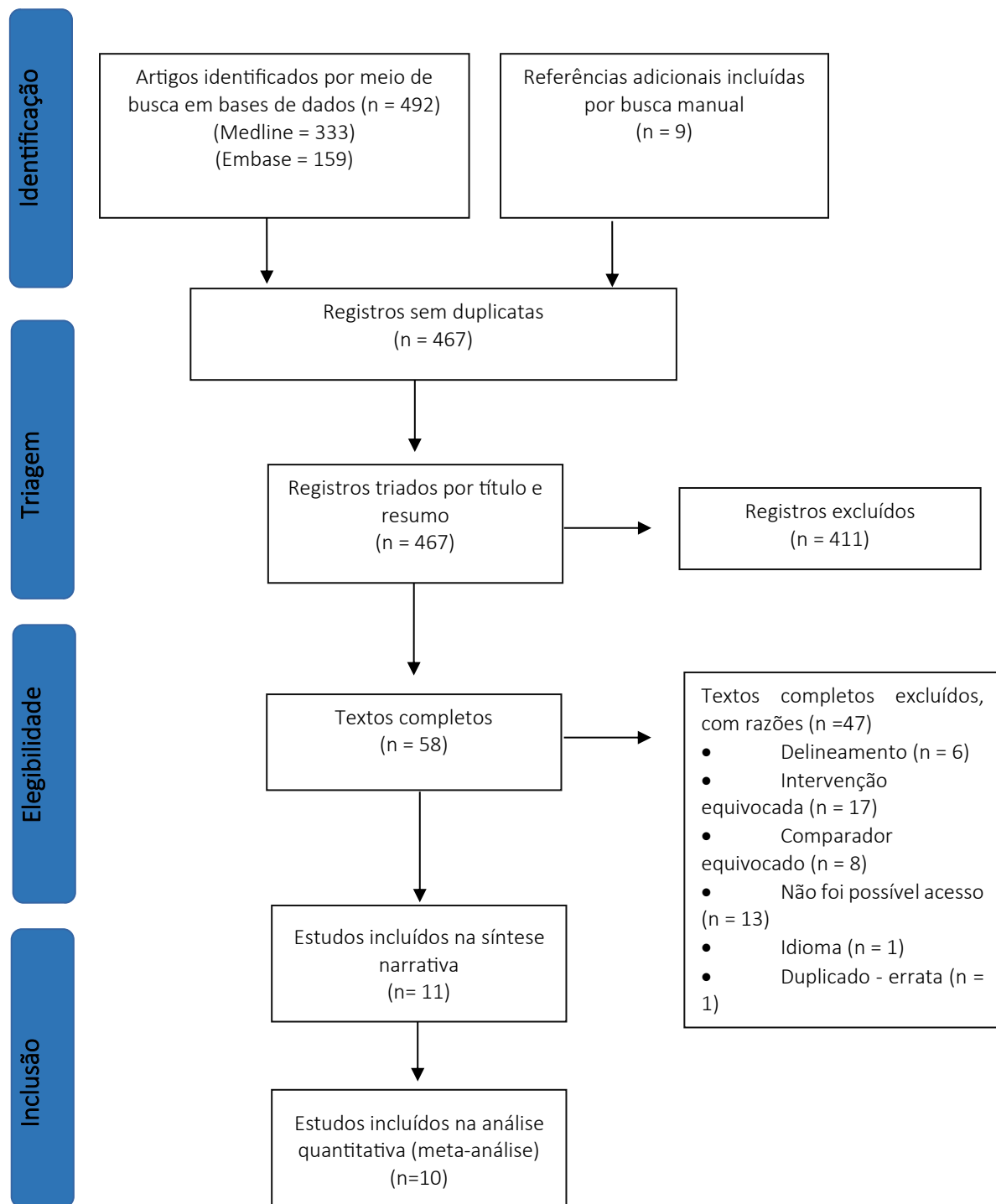


Figura 2. Fluxograma da seleção das evidências

## 7. Caracterização dos estudos incluídos

Os 11 ECR incluídos foram publicados entre 2000 e 2017, e incluíram pessoas com ADF em sua maioria (n= 8), seguido por deficiência de ferro - DF (n=02) e, com apenas um estudo que avaliou a profilaxia para DF e ADF. A maioria (n=10) comparou a ferripolimaltose oral ao sulfato ferroso, dos quais seis foram realizados em população adulta e quatro em população infanto-juvenil. Um estudo (Pineda e colaboradores, 2001) comparou glicinato férrico ao sulfato ferroso e este foi conduzido em população pediátrica. Um outro estudo (Santarpia e colaboradores, 2013) que avaliava gluconato férrico em adultos gastrectomizados para prevenção de ADF havia sido encontrado, mas, como os resultados foram mensurados de forma aguda e não comparados ao sulfato ferroso, foi eliminado. Logo, a maioria dos resultados encontrados versam sobre o uso da ferripolimaltose.

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

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

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

### 7.1 Estudos com adultos

#### 7.1.1 Ferripolimaltose

Jacobs e colaboradores (2000)<sup>7</sup> conduziram um ECR fase II, aberto, paralelo, unicêntrico, envolvendo 173 doadores de sangue voluntários com DF (Hb abaixo de 136 g/L para homens e 120 g/L para mulheres, bem como ferritina abaixo de 20 µg/L). O estudo teve por objetivo avaliar a eficácia e a tolerância da ferripolimaltose oral em comparação ao sulfato ferroso no tratamento da ADF nos doadores de sangue. Uma dose padrão de ferripolimaltose (100 mg de ferro 2x/dia por doze semanas) adicionado ou não de glicerofosfato (nas doses de 0,9 mol/L e 1,8 mol/L) foi comparada a uma quantidade

equivalente de ferro fornecida como sulfato ferroso. O ECR foi multidoso e constituído de quatro grupos de tratamento. Os desfechos avaliados foram: i) a taxa de Hb, ii) o estoque de ferro corporal, medido pela concentração de ferritina sanguínea, bem como a saturação percentual da transferrina, iii) tolerância das formulações. Os dados foram mensurados em quatro, oito e doze semanas. Cento e sessenta e sete pacientes foram analisados na população de segurança, 143 foram incluídos na população por intenção de tratar (ITT) e 91 na avaliação por protocolo.

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

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

#### População com comorbidade

Erichsen e colaboradores (2005)<sup>10</sup> conduziram um estudo prospectivo, paralelo, randomizado, aberto, com 41 pacientes com doença inflamatória intestinal (seja colite ulcerosa ou doença de Crohn em estágio ativo ou quiescente) e DF (definida por volume corpuscular médio E <80 fL ou ferritina S <15 lg/L ou receptor de transferrina S-solúvel >1,54 mg/L). O objetivo foi comparar os efeitos do sulfato ferroso oral e da ferripolimaltose nos marcadores de dano tecidual oxidativo e atividade clínica da doença (com mensuração de desfechos de segurança). No estudo, os pacientes foram randomizados para receber tratamento com sulfato ferroso 100 mg 2x/dia ou

ferripolimaltose 200 mg 1x/dia por 14 dias. Os números dos pacientes foram atribuídos sequencialmente à medida que os pacientes entravam no estudo e a randomização foi realizada de acordo com uma lista de randomização gerada por computador. A randomização foi realizada em dois estratos, um para doença de Crohn e outro para colite ulcerosa. Como a duração do tratamento foi muito curta, não foi possível mensurar se houve correção da DF (desfecho de eficácia). Importante notar que a DF é uma complicação comum de doença inflamatória intestinal.

### 7.1.2 Glicinato férrico

Não foram encontrados estudos com a intervenção nessa população.

Quadro 8: Caracterização dos estudos selecionados em população adulta.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Características	Avaliação RoB 2.0	Principais resultados
<b>Jacobs et al, 2000</b>  <b>ECR aberto</b>	Adultos doadores de sangue com DF  N=173  População de segurança: n=167  População por ITT: n=143	Ferripolimaltose (100 mg Fe 2x/dia) N <sub>seg</sub> =47 N <sub>pp</sub> =24  FeSO <sub>4</sub> (100 mg Fe 2x/dia) N <sub>seg</sub> =45 N <sub>pp</sub> =20  **Ferripolimaltose + 0.9 mol/L GlyP N <sub>seg</sub> =35 N <sub>pp</sub> =23  **Ferripolimaltose + 1.8 mol/L GlyP N <sub>seg</sub> =40 N <sub>pp</sub> =24  ** Os dados desses grupos não serão explorados neste documento	12 semanas	Dados por PP: Ferripolimaltose Hb inicial (g/L): 10.8 ± 0.8 Ferro sérico μmol/L: 7.13 ± 3.6 % saturação de transferrina: 10.2 ± 6.8 Ferritina sérica (μg/L): 2.9 ± 2.6  FeSO <sub>4</sub> Hb inicial (g/L): 10.7 ± 0.9 Ferro sérico μmol/L: 6.95 ± 6.4 % saturação de transferrina: 9.7 ± 11.2 Ferritina sérica (μg/L): 3.5 ± 4.4  *Não há informações sobre idade, sexo e parâmetros antropométricos basais sobre as populações dos grupos em estudo, tampouco se tais características foram equilibradas entre eles.	Alto risco de viés	Medida final (média ± DP) [dados por PP em 12 semanas]: [Hb] em g/L: Ferripolimaltose: 12.1 ± 1.1 vs. FeSO <sub>4</sub> : 12.3 ± 1.5 Ferro sérico (μmol/L): Ferripolimaltose 11.8 ± 3.6 vs. FeSO <sub>4</sub> : 13.2 ± 9.2 % saturação de transferrina: Ferripolimaltose: 18.5 ± 9.9 vs. FeSO <sub>4</sub> : 20.5 ± 16.1 [Ferritina] em μg/L: Ferripolimaltose: 5.5 ± 4.9 vs. FeSO <sub>4</sub> : 12.1 ± 11.3  DM entre tratamentos após 12 semanas [IC95%] [dados por PP]: [Hb] em g/L: -0.25; [-0.98; 0.49]; p=0.7501 Ferro sérico (μmol/L): -1.41; [-6.45; 3.64]; p=0.8380 % saturação de transferrina: -2.09; [-10.4; 6.26]; p=0.8756 [Ferritina] em μg/L: -6.25; [-11.2; 1.34]; p=0.0088  DMP entre tratamentos [IC95%] [Hb] basal Ferripolimaltose vs. FeSO <sub>4</sub> : 0.1 [-0.20, 0.40] [Hb] após 12 semanas Ferripolimaltose vs. FeSO <sub>4</sub> : -0.27 [-0.75, 0.21]  Segurança [dados dos 3 grupos de ferripolimaltose agrupados vs. FeSO <sub>4</sub> ]: EA totais (%): Ferripolimaltose (14.0) vs. FeSO <sub>4</sub> (70.0); p<0.001; RR=0.20 Intolerância do TGI (%): Ferripolimaltose (8,6% -17,5) vs. FeSO <sub>4</sub> (44,7); p ≥ 0,00002 Náusea: Ferripolimaltose (3%) vs FeSO <sub>4</sub> (19%); p ≥ 0,00002 Coloração ou descoloração dos dentes: Ferripolimaltose (≈ 0) vs. FeSO <sub>4</sub> (12)

						<p>Tolerância: Ferripolimaltose (&gt; 80%) vs. FeSO<sub>4</sub> (60%)</p> <p>Descontinuação do tratamento: 10/120 (8,3%) Ferripolimaltose vs. 14/47 (30%) FeSO<sub>4</sub></p>
<p><b>Saha et al, 2007</b></p> <p><b>ECR duplo-cego, unicêntrico</b></p>	<p>Grávidas com 14 a 27 semanas de gestação, Hb &lt; 9 g/dL (anemia moderada) e idade entre 20–40 anos N=100</p>	<p>Ferripolimaltose (100 mg de Fe elementar) + ácido fólico 500 mcg (1 cp VO 1x dia) N=48</p> <p>FeSO<sub>4</sub> (60 mg de Fe elementar) + ácido fólico 500 mcg (1 cp VO 2x dia, totalizando 120 mg de Fe/dia) N=52</p>	<p>8 semanas</p>	<p>FeSO<sub>4</sub></p> <p>Idade, anos (média ± DP): 27.54 ± 3.5</p> <p>Peso corporal, Kg (média ± DP): 56.83 ± 4.39</p> <p>Período médio de gestação ± DP (semanas): 17.62 ± 3.1</p> <p>Hb inicial, g/dL (média ± DP): 8.39 ± 0.74</p> <p>Ferro sérico inicial, µg/dL (média ± DP): 65.75 ± 21.45</p> <p>Ferritina inicial, ng/mL (média ± DP): 11.38 ± 8.5</p> <p>Ferripolimaltose</p> <p>Idade, anos (média ± DP): 27.58 ± 4.2</p> <p>Peso corporal, Kg (média ± DP): 57.34 ± 3.81</p> <p>Período médio de gestação ± DP (semanas): 18.58 ± 2.8</p> <p>Hb inicial, g/dL (média ± DP): 8.47 ± 0.72</p> <p>Ferro sérico inicial, µg/dL (média ± DP): 67.29 ± 9.12</p> <p>Ferritina inicial, ng/mL (média ± DP): 10.93 ± 4.14</p>	<p>Algumas preocupações</p>	<p>Proporção de mulheres alcançaram [Hb] &gt; 11g/dL: Ferripolimaltose: 63,5% (33/52) vs. FeSO<sub>4</sub>: 68,8% (33/48)</p> <p>Mudança desde a linha de base, média ± DP (IC95%): Hb (g/L): Ferripolimaltose: 2.72 ± 0.55 (0.01–5.42) vs. FeSO<sub>4</sub>: 2.9 ± 0.46 (0.0–5.8), p=0.07 Ferro sérico (mcg/dL): Ferripolimaltose: 38.32±13.21 (0.01–76.63) vs. FeSO<sub>4</sub>: 43.13±38.32 (0.13–86.13), p=0.21 Ferritina sérica (ng/mL): Ferripolimaltose: 22.59±6.8 (0.01–45.17) vs. FeSO<sub>4</sub>: 16.84±7.9 (0.02–33.66), p&lt;0.001</p> <p>O aumento na [Hb] em 4, 6 e 8 semanas de tratamento foi estatisticamente significativo quando comparado com o valor basal em ambos os grupos</p> <p>Eventos adversos: Gerais: Ferripolimaltose: 15/48 (31%) vs. FeSO<sub>4</sub>: 41/52 (78%); p &lt;0,001 Constipação: Ferripolimaltose: 7 (14.5%) vs. FeSO<sub>4</sub>: 25 (48%); p&lt; 0.001 Intolerância GI: FeSO<sub>4</sub>: 34 (65.4%) vs. ferripolimaltose: 13 (27%); p&lt; 0.001 Gosto metálico: FeSO<sub>4</sub>: 8 (15.3%) vs. ferripolimaltose: 1 (2%); p= 0.03 Diarreia FeSO<sub>4</sub>: 2 (3.8%) vs. ferripolimaltose: 0; p&lt;0.05 Rash: FeSO<sub>4</sub>: 1 (1.9%) vs. ferripolimaltose: 0; p&lt;0.05</p> <p>Os efeitos adversos experimentados foram intolerância GI (acidez, gastrite e azia), constipação, gosto metálico, diarreia e erupção cutânea.</p>

						Taxa de adesão: Ferripolimaltose (91%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (87%), p <0,05
Ortiz et al, 2011  ECR aberto, multicêntrico	Grávidas entre 18 e 26 semanas de gestação, com ADF e idade ≥ 16 anos N=80	Ferripolimaltose (100 mg Fe 2x/dia) N=41  FeSO <sub>4</sub> (100 mg Fe 2x/dia) N=39	90 dias	FeSO <sub>4</sub> Idade (anos), média (DP): 27,2 (5,8) Peso corporal (Kg), média (DP): 60,1 (9,0) Idade gestacional média (DP) no <i>baseline</i> : 19,6 (2,3) Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.79 (0.64) Hematócrito (%), média (DP): 29.26 (2.29) Ferritina inicial (ng/mL), média (DP): 11.2 (2.9) Saturação de transferrina inicial (%), média (DP): 15.6 (5.1) Ferro sérico inicial (μmol/L), média (DP): 5.7 (2.0)  Ferripolimaltose Idade (anos), média (DP): 26,8 (6,2) Peso corporal (Kg), média (DP): 60,4 (8,8) Idade gestacional média (DP) no <i>baseline</i> : 20,1 (2,7) Hb inicial (g/dL), média (DP): 9.64 (0.89) Hematócrito (%), média (DP): 29.08 (2.36) Ferritina inicial (ng/mL), média (DP): 11.3 (2.6)	Algumas preocupações	Mudança desde a linha de base, média (DP): Hb (g/dL): Ferripolimaltose: 2.16 (0.67) vs. FeSO <sub>4</sub> : 1.93 (0.97), p= 0.25 Hematócrito (%): Ferripolimaltose: 6.62 (2.04) vs. FeSO <sub>4</sub> : 5.81 (2.4), p= 0.07 Ferritina sérica (ng/mL): Ferripolimaltose: 6.4 (4.0) vs. FeSO <sub>4</sub> : 4.1 (2.8), p= 0.004 Saturação de transferrina (%): Ferripolimaltose: 6.1 (5.5) vs. FeSO <sub>4</sub> : 3.9 (6.8), p= 0.21 Ferro sérico (μmol/L): Ferripolimaltose: 5.6 (3.9) vs. FeSO <sub>4</sub> : 4.3 (2.3), p= 0.10  Reações adversas: Gerais: Ferripolimaltose: 12/41 (29,3%) vs. FeSO <sub>4</sub> : 22/39 (56,4%); p= 0.015 Náusea: Ferripolimaltose: (17.1%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (46.2%); p= 0.010 Vômito: Ferripolimaltose: (4.9%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (28.2%); p =0.004 Constipação: Ferripolimaltose: (2.4%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (23.1%); p= 0.014 Cefaleia: Ferripolimaltose: (9.7%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (5.2%) Diarreia Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (5.2%) Epigastralgia: Ferripolimaltose: (2.4%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (0%) Dor abdominal: Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (2.6%) Dor lombar: Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (2.6%) Broncoespamo: Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (2.6%) Prurido: Ferripolimaltose: (0%) vs. FeSO <sub>4</sub> : (2.6%)



				Saturação de transferrina inicial (%), média (DP): 15.4 (4.7) Ferro sérico inicial (μmol/L), média (DP): 5.8 (1.3)		
<b>POPULAÇÃO COM COMORBIDADE</b>						
<b>Erichsen et al, 2005</b>  <b>ECR aberto</b>	Pacientes com doença inflamatória intestinal, seja colite ulcerosa (UC) ou doença de Crohn (CD), em estágio ativo ou quiescente e deficiência de ferro N=41	Ferripolimaltose (200 mg Fe 1x/dia) N=20  FeSO <sub>4</sub> (100 mg Fe 2x/dia) N=21	14 dias	FeSO <sub>4</sub> Idade (anos), mediana (variação): 41 (17–69) Sexo (F/M): 13/8 CD/UC: 13/8 Hb inicial (g/dL) média (EP): 13.1 (0.4) Hematócrito inicial (%), média (EP): 41 (1) Ferritina inicial (μg/L), média (EP): 13 (2) Ferro sérico inicial (μmol/L), média (EP): 11.1 (2.0)  Ferripolimaltose Idade (anos), mediana (variação): 31.5 (16–68) Sexo (M/F): 12/9 CD/UC: 11/9 Hb inicial (g/dL) média (EP): 12.5 (0.3) Hematócrito inicial (%), média (EP): 39 (1) Ferritina inicial (μg/L), média (EP): 13 (2)	Alto risco de viés	Parâmetros hematológicos, medida final: Hb (g/dL) média (EP): FeSO <sub>4</sub> : 13.3 (0.3) vs ferripolimaltose: 12.5 (0.3) Hematócrito (%), média (EP): FeSO <sub>4</sub> : 42 (1) vs ferripolimaltose: 40 (1) Ferritina (μg/L), média (EP): FeSO <sub>4</sub> : 25 (3) vs. ferripolimaltose: 13 (2); p < 0.05 Ferro sérico (μmol/L), média (EP): FeSO <sub>4</sub> : 14.2 (2.2) vs. ferripolimaltose: 8.9 (1.5)  Adesão terapêutica: FeSO <sub>4</sub> : 100% (82–100) vs. ferripolimaltose: 100% (86–100); p=0.88  Atividade clínica da doença: Mudança desde a linha de base: FeSO <sub>4</sub> : p = 0,45 vs. ferripolimaltose: p = 0,80 As alterações (antes e depois do tratamento) não diferiram entre os tratamentos p = 0,81 Aumento de náusea: FeSO <sub>4</sub> : 9/21 vs. ferripolimaltose: 7/20; p = 0,75 Alteração no número total de fezes por semana: FeSO <sub>4</sub> : Inicial: 19 (7–106) vs. Final: 24 (7–55); p = 0,009 Ferripolimaltose: Inicial: 17 (7–46) vs. Final: 17 (6–66); p = 0.25 Comparando os dois tratamentos, as alterações na frequência de fezes não diferiram (p = 0,40)  Descontinuação terapêutica por EA (aumento intolerável na frequência das fezes, dor abdominal e náuseas): FeSO <sub>4</sub> : 3/21 vs. ferripolimaltose: 1/20; RR: 2.86 [IC95%: 0.32, 25.24]

				Ferro sérico inicial ( $\mu\text{mol/L}$ ), média (EP): 8.8 (0.8)		
--	--	--	--	---	--	--

ADF: anemia por deficiência de ferro; CD: Doença de Crohn; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; EP: erro padrão; F: feminino;  $\text{FeSO}_4$ : sulfato ferroso; GlyP: glicerofosfato; Hb: hemoglobina; ITT: intenção de tratar; M: masculino; seg: segurança; PP: por protocolo; TGI: trato gastrointestinal; UC: Colite Ulcerativa;  $\approx$ : aproximadamente

## 7.2 Estudos em crianças e adolescentes

### 7.2.1 Ferripolimaltose

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

Aycicek e colaboradores (2014)<sup>12</sup> conduziram um estudo aberto, cujo objetivo foi comparar o efeito oxidante e antioxidante total de diferentes preparações orais de ferro em crianças com ADF, que foi definida como Hb abaixo de 10,6 g/dL para crianças com idade igual ou inferior a 2 anos e abaixo de 11 g/dL para crianças maiores de 2 anos e com um valor de ferritina sérica abaixo de 12 ng/mL. Sessenta e cinco crianças entre 1 e 16 anos de idade foram randomizadas para receber 5 mg Fe/kg/dia de sulfato de ferro II (grupo Fe<sup>2+</sup>, n = 33) ou ferripolimaltose (grupo Fe<sup>3+</sup>, n = 32) por um mês. Vinte e oito controles saudáveis, pareados por idade e sexo, também foram incluídos no estudo. Foram avaliados parâmetros oxidantes, antioxidantes e hematológicos (níveis de reticulócitos, Hb, ferritina, ferro e capacidade total de ligação de ferro). Não houve avaliação de parâmetros de segurança.

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

Kavakli e colaboradores (2004)<sup>14</sup> conduziram um estudo que teve por objetivo investigar os efeitos oxidantes da suplementação oral de ferro, o status antioxidante e as toxicidades relacionadas a duas preparações orais de ferro diferentes (férico vs. ferroso) em crianças com ADF. Para tanto, 72 crianças, com idade entre 6 meses e 15 anos, com ADF foram incluídas aleatoriamente no grupo Fe<sup>2+</sup> (n = 39) ou no grupo Fe<sup>3+</sup> (n = 33). A

duração do tratamento foi de 6 meses. Nos primeiros 3 meses, foi administrado um tratamento de carga com uma dose de 6 mg/kg/dia, seguido por um tratamento de manutenção com uma dose de 2 mg/kg/dia, nos três meses seguintes. Foram avaliados no início e no 1º, 3º e 6º meses de terapia alguns substratos oxidáveis; sinais de toxicidade clínica, como diarreia, vômitos, constipação, dor de estômago e descoloração dos dentes; atividades do sistema antioxidante e concentração de Hb e ferritina, pelo hemograma.

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

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

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

Quadro 9. Caracterização dos estudos selecionados em população pediátrica tratada com ferripolimaltose.

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

		<p>Dose diária Fe elementar: 5mg/kg/d</p> <p>*Adicionalmente: Controles saudáveis (n = 28)</p>		<p>Peso corporal (Kg), média (DP): 23.7±17 Sexo (M/F): 15/18 Hb inicial (g/dL) média (DP): 8±1.5 Ferritina inicial (ng/mL), média (DP): 7.8±6.9 Ferro sérico inicial (µg/dL), média (DP): 18.5±7.3 TIBC (µg/dL), média (DP): 443±78</p> <p>Ferripolimaltose Idade (anos), média (DP): 7.9±5.6 Altura (cm), média (DP): 117±36 Peso corporal (Kg), média (DP): 23.2±14 Sexo (M/F): 15/17 Hb inicial (g/dL) média (DP): 8.1±1.8 Ferritina inicial (ng/mL), média (DP): 7.5±10.2 Ferro sérico inicial (µg/dL), média (DP): 17.4±6.5 TIBC (µg/dL), média (DP): 449±58</p>		<p><b>Ferro sérico inicial (µg/dL):</b> FeSO<sub>4</sub>: 45.9±22.4 vs. ferripolimaltose: 28.4±14.8; p= 0.001 <b>TIBC (µg/dL):</b> FeSO<sub>4</sub>: 326±49 vs. ferripolimaltose: 395±63; p&lt;0.001</p>
Bopche et al, 2009  ECR	Crianças de 1 a 6 anos com ADF N= 106	<p>FeSO<sub>4</sub> N=53</p> <p>Ferripolimaltose N=53</p> <p>Dose de Fe elementar: 6 mg/kg/d</p>	1 mês	<p>FeSO<sub>4</sub> Hb inicial (g/dL) média (DP): 8.46±0.73</p> <p>Ferripolimaltose Hb inicial (g/dL) média (DP): 8.53±0.84</p>	Alto risco de viés	<p>Medida final, média (DP): <b>Hb (g/dL):</b> Ferripolimaltose: 8.67±0.73 vs. FeSO<sub>4</sub>: 9.44±0.67 <b>Queixas residuais, n (%):</b> Ferripolimaltose: 16 (30,8%) vs. FeSO<sub>4</sub>: 2 (3,8%) <b>Reações adversas, n (%):</b> Ferripolimaltose: 4 (7,6%) vs. FeSO<sub>4</sub>: 9 (17,0%) <b>Aumento em Hb, n (%):</b> Ferripolimaltose: 38 (71,7%) vs. FeSO<sub>4</sub>: 52 (98,1%) <b>Redução em Hb, n (%):</b> Ferripolimaltose: 11 (20,75%) vs. FeSO<sub>4</sub>: 0 <b>Reações adversas GI:</b> OR = 0,4 (IC 95%: 0,35-0,45).</p>

						<p>Foram 2,5x mais comum no grupo FeSO<sub>4</sub> em comparação ao grupo ferripolimaltose.</p> <p><b>Queixas residuais:</b> OR = 11,1 (IC 95% 11,04-11,15).</p> <p>Foram mais comuns no grupo ferripolimaltose em comparação ao grupo FeSO<sub>4</sub> no acompanhamento de um mês.</p>
<p>Kavakli et al, 2004</p> <p>ECR</p>	<p>Crianças de 6 meses a 15 anos com ADF N=39</p>	<p>FeSO<sub>4</sub> N=39</p> <p>Ferripolimaltose N=33</p> <p>Dose de Fe elementar: 6 mg/kg/d nos primeiros 3 meses, seguidos de 2 mg/kg/d por 3 meses</p>	<p>6 meses</p>	<p>FeSO<sub>4</sub></p> <p>Idade (meses), média (variação): 47 (7–176)</p> <p>Sexo (M/F): 23/16</p> <p>Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.7 ± 1.4</p> <p>Ferripolimaltose</p> <p>Idade (meses), média (variação): 44 (6–154)</p> <p>Sexo (M/F): 26/7</p> <p>Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.7 ± 1.0</p>	<p>Alto risco de viés</p>	<p>Medida final, média (DP):</p> <p><b>Hb (g/dL):</b> FeSO<sub>4</sub>: 12.5 ± 1.2 vs. ferripolimaltose: 11.4 ± 1.2; p &lt; 0.01</p> <p>Ao final do estudo, todos os pacientes de ambos os grupos apresentavam concentração de Hb superior a 11 g/dL e de ferritina superior a 20 ng/mL.</p> <p>Reações adversas específicas</p> <p><b>Descoloração dos dentes (n):</b> FeSO<sub>4</sub>: 1 vs. ferripolimaltose: 0, p= ns</p> <p><b>Dor de estômago (n):</b> FeSO<sub>4</sub>: 1 vs. ferripolimaltose: 2, p= ns</p> <p><b>Constipação (n):</b> FeSO<sub>4</sub>: 1 vs. ferripolimaltose: 2, p= ns</p> <p><b>Diarreia (n):</b> FeSO<sub>4</sub>: 1 vs. ferripolimaltose: 2, p= ns</p> <p><b>Náusea (n):</b> FeSO<sub>4</sub>: 2 vs. ferripolimaltose: 2, p= ns</p> <p>Interrupção do tratamento devido a EA (n): FeSO<sub>4</sub>: 0 vs. ferripolimaltose: 0, p= ns</p>
<p>Sözmen et al, 2004</p> <p>ECR</p>	<p>Crianças de 8 meses a 14 anos com ADF (15 meninas e 22 meninos) N=25</p>	<p>FeSO<sub>4</sub> N=20</p> <p>Ferripolimaltose N=17</p> <p>Dose de Fe elementar: 6 mg/d nos primeiros 3 meses, seguidos de 3 mg/kg por 3 meses</p>	<p>6 meses</p>	<p>FeSO<sub>4</sub></p> <p>Hb inicial (g/dL) média (DP): 9.6±1.7</p> <p>Ferritina inicial (mg/dL), média (DP): 20.2±28.2</p> <p>Ferro sérico inicial, média (DP): 19.1±21.2</p> <p>Ferripolimaltose</p> <p>Hb inicial (g/dL) média (DP): 10.0±0.6</p> <p>Ferritina inicial (mg/dL), média (DP): 22.6±24.3</p> <p>Ferro sérico inicial, média (DP): 23.4±25.9</p>	<p>Alto risco de viés</p>	<p>Medida final, média (DP):</p> <p>Hb (g/dL): FeSO<sub>4</sub>: 12.5 ± 1.2 vs. ferripolimaltose: 11.6 ± 0.7</p> <p>Ferro sérico: FeSO<sub>4</sub>: 103.1 ± 86.3 vs. ferripolimaltose: 48.9 ± 39.8</p> <p>Ferritina (mg/dL) FeSO<sub>4</sub>: 56.6 ± 43.1 vs. ferripolimaltose: 11.8 ± 7.8</p> <p>Segurança:</p> <p>Não foram avaliados EAs</p>

Yasa et al, 2011  ECR aberto	Crianças de 7 meses a 17 anos com ADF (42 meninas, 61 meninos) Idade (anos), média $\pm$ DP: $6,4 \pm 5,1$ N=103	FeSO <sub>4</sub> N=51  Ferripolimaltose N=52  Dose de Fe elementar: 5 mg/kg/d	4 meses	FeSO <sub>4</sub> Hb inicial (g/dL) média (DP): $9.4 \pm 1.6$ Hematócrito (%): $29.5 \pm 4.2$ Ferritina inicial (mg/dL), média (DP): $7.8 \pm 7.6^*$ Ferro sérico inicial, média (DP): $23.2 \pm 13.9$  Ferripolimaltose Hb inicial (g/dL) média (DP): $9.5 \pm 1.10$ Hematócrito (%): $29.4 \pm 2.7$ Ferritina inicial ( $\mu$ g/L), média (DP): $10.7 \pm 8.5^*$ Ferro sérico inicial, média (DP): $22.2 \pm 13.4$ *p= 0.007 A concentração de ferritina sérica foi significativamente maior nos pacientes que receberam ferripolimaltose em comparação aos que receberam sulfato ferroso.	Alto risco de viés	Mudança em relação a linha de base, média (DP): Hb (g/dL): Ferripolimaltose vs. FeSO <sub>4</sub> : 0.349; p=0.001 Ferripolimaltose: $2.3 \pm 1.3$ ; p= 0.001 FeSO <sub>4</sub> : $3.0 \pm 2.3$ ; p=0.001; Hematócrito (%): Ferripolimaltose vs. FeSO <sub>4</sub> : 0.311; p= 0.001 Ferripolimaltose: $6.0 \pm 3.3$ ; p= 0.001 FeSO <sub>4</sub> : $8.0 \pm 6.1$ ; p=0.001; Ferritina (mg/dL): Ferripolimaltose vs. FeSO <sub>4</sub> : 0.001; p= 0.006 Ferripolimaltose: $22.7 \pm 26.1$ ; p= 0.001 FeSO <sub>4</sub> : $42.5 \pm 62.0$ ; p= 0.001 Ferro sérico: Ferripolimaltose vs. FeSO <sub>4</sub> : 0.432; p=0.210 Ferripolimaltose: $54.2 \pm 58.2$ ; p= 0.001 FeSO <sub>4</sub> : $52.5 \pm 37.7$ ; p= 0.001  Reações adversas, n (%): <b>Total:</b> FeSO <sub>4</sub> : 26 (50.9) vs. ferripolimaltose: 14 (26.9); p= 0.012 <b>Constipação:</b> FeSO <sub>4</sub> : 4 (7.8) vs. ferripolimaltose: 4 (7.6) <b>Náusea/Dor abdominal:</b> FeSO <sub>4</sub> : 9 (17.6) vs. ferripolimaltose: 9 (17.3) <b>Náusea/Dor abdominal + Constipação:</b> FeSO <sub>4</sub> : 13 (25.4) vs. ferripolimaltose: 1 (1.9)
------------------------------------	--	--	---------	--	--------------------	--

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



### 7.2.2 Glicinato férrico

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

Quadro 10. Caracterização dos estudos selecionados de em população pediátrica tratada com bisglicinato férrico

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

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

## 8. Avaliação da qualidade metodológica

### 8.1 Estudos em população adulta

#### 8.1.1 Ferripolimaltose

Os estudos sobre dor de origem musculoesquelética apresentaram moderado a alto risco de viés, segundo a ferramenta “RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials”<sup>5,18</sup>. O domínio avaliado como baixo risco na totalidade foi o domínio quatro (risco de viés na mensuração dos desfechos). E o domínio cinco (risco de viés na seleção do resultado relatado) foi avaliado como tendo algumas preocupações na totalidade (estudos não apresentaram um protocolo publicado *a priori* da análise dos dados). No terceiro domínio (viés por dados perdidos), a maioria dos estudos foi avaliada como tendo baixo risco de viés. A maioria dos estudos realizou análise por ITT. Apenas Jacobs e cols. (2000) que avaliou os dados de eficácia por protocolo. O estudo de Ortiz e cols. (2011) utilizou o método da última observação realizada (LOCF) para imputar valores ausentes.

No primeiro domínio, a maioria dos estudos teve algumas preocupações devido à falta de clareza quanto ao sigilo da alocação. O estudo de Jacobs e cols. (2000), ademais, não menciona como a randomização e as características basais sugerem problemas nesta (não foi apresentada estatística entre os grupos que exclua a possibilidade).

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

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Erichsen 2005	-	X	+	+	-
	Jacobs 2000	X	X	X	+	-
	Ortiz 2011	-	+	+	+	-
	Saha 2007	-	+	+	+	-
		Domains:				
		D1: Bias arising from the randomization process.				
		D2: Bias due to deviations from intended intervention.				
		D3: Bias due to missing outcome data.				
		D4: Bias in measurement of the outcome.				
		D5: Bias in selection of the reported result.				
		Judgement				
		X High				
		- Some concerns				
		+ Low				

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para adultos em uso de ferripolimaltose.

### 8.1.2 Glicinato férrico

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

## 8.2 Estudos em população pediátrica

### 8.2.1 Ferripolimaltose

De acordo com a ferramenta RoB 2<sup>5,18</sup>, os estudos sobre ferripolimaltose em população infanto-juvenil tiveram alto risco de viés. Nenhum dos estudos menciona um plano de análise pré-especificado (protocolo de avaliação), por isso tiveram algumas preocupações no quinto domínio. Em contrapartida, todos os estudos tiveram baixo risco de viés no quarto domínio.

No primeiro domínio, nenhum dos outros estudos cegou os participantes. O estudo de Yasa e cols. (2011) apresentou problemas na randomização, com a alocação dos pacientes alternada semanalmente, denotada pelas características basais não comparáveis entre os dois grupos (concentração de ferritina sérica diferente). O estudo de Bopche e cols. (2003) foi o único que mencionou sigilo da alocação, feita pela técnica de envelope lacrado, tampouco evidenciou problemas na randomização a partir das características basais entre os grupos.

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

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

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

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 High  
 Some concerns  
 Low

Figura 4. Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados em crianças e adolescentes em uso de ferripolimaltose.

### 8.2.2 Glicinato férrico

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









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

Figura 5. Avaliação do risco de viés do estudo individual selecionados em crianças e adolescentes em uso de glicinato férrico.

## 9. Síntese dos resultados

### 9.1 Estudos em população adulta

Foram incluídos quatro ECR<sup>7-10</sup>, dos quais dois incluíram gestantes com ADF e dois população de ambos os sexos com DF. Um deles incluiu pacientes com comorbidade inflamatória intestinal, por relacionar-se à DF. Em todos, a comparação investigada foi ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso.

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

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

#### 9.1.1 Resultados de Eficácia

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

##### 1.2.1.1 Hb final (mensurada por unidades de medidas diferentes)

Para este desfecho, foram incluídos três estudos<sup>7-9</sup>, totalizando 224 pacientes (44 eram doadores de sangue com DF e 180 gestantes com ADF). Em dois estudos, os desfechos foram mensurados após três meses de tratamento e em outro (com 100 gestantes com ADF) após dois meses de tratamento. A meta-análise não evidenciou

diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para o desfecho [Hb] final, com diferença de médias padronizadas, DMP = 0,04 (Intervalo de confiança de 95%, IC 95%: -0,22 a 0,30). Não foi identificada heterogeneidade estatística nas análises ( $I^2=0$ ) (Figura 5).

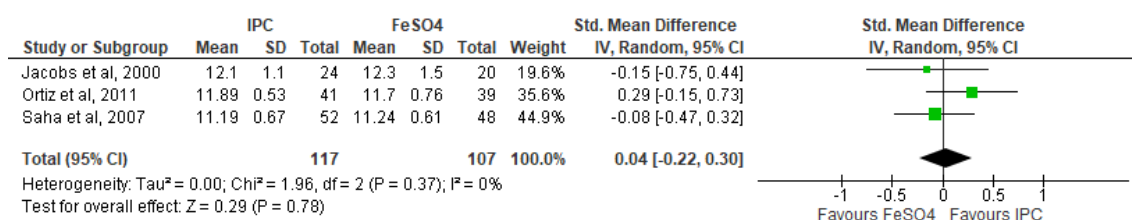


Figura 6. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [Hb] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

### 1.2.1.2 Ferritina final (mensurada pela mesma unidade de medida)

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

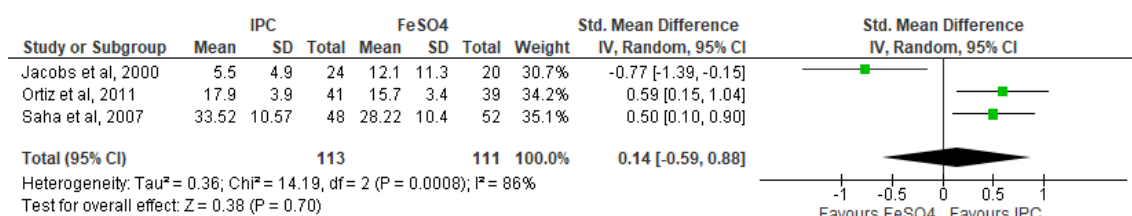


Figura 7. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [Ferritina] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

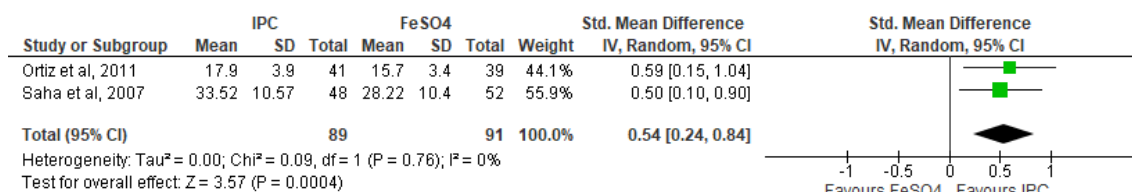


Figura 8. Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [Ferritina] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.



## 9.1.2 Resultados de segurança

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

### 9.1.2.1 Incidência de eventos adversos gerais

Para este desfecho, também foram incluídos os mesmos 3 estudos<sup>7-9</sup> dos desfechos acima. Como o estudo incluído com população com comorbidade não mensurou taxa de EA gerais, este estudo não foi incluído na análise. Aqui, diferentemente dos desfechos de eficácia, o resultado foi favorável à intervenção (ferripolimaltose), com risco relativo (RR) = 0,34 (Intervalo de confiança de 95%, IC 95%: 0,20 a 0,59). A meta-análise para os estudos está ilustrada na Figura 8. Dado a alta heterogeneidade da medida ( $I^2=73\%$ ), foi feita análise de sensibilidade excluindo o estudo de Jacobs e cols. (2000) por ser o único que incluiu população com DF e não ADF. A nova análise se manteve favorável à intervenção, com RR= 0,44 (IC 95%: 0,31 a 0,62) e não houve heterogeneidade estatística ( $I^2=0$ ). A meta-análise encontra-se na Figura 9.

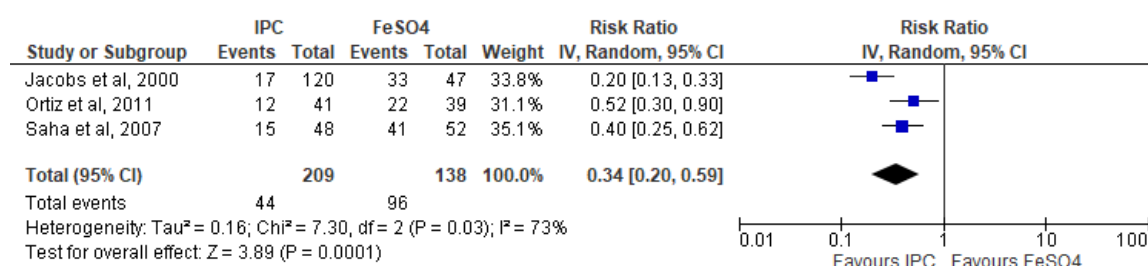


Figura 9. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: EA gerais.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

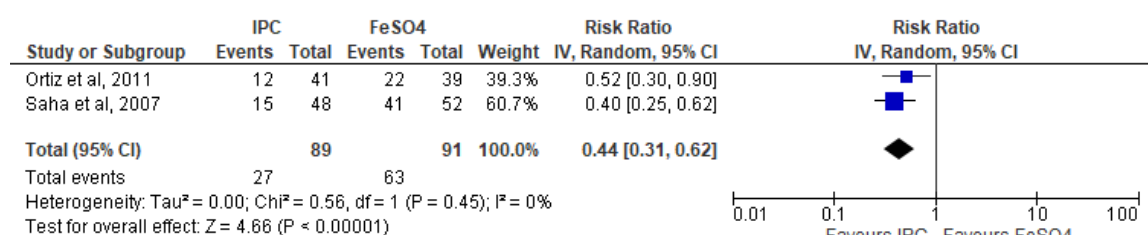


Figura 10. Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: EA gerais.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

### 9.1.2.2 Incidência de náusea

Para este desfecho, também foram incluídos os quatro estudos<sup>7-10</sup> selecionados com população adulta, totalizando 388 pacientes. A meta-análise, ilustrada na Figura 10,

também apontou resultado favorável à intervenção (ferripolimaltose), RR = 0,42 (IC 95%: 0,25 a 0,69) e heterogeneidade moderada ( $I^2=43\%$ ). Também foi feita análise de sensibilidade excluindo o estudo de Erichsen e cols. (2005) por ser o único que incluiu população com comorbidade e por ter mensurado o desfecho de forma aguda (em 14 dias de tratamento). Com a exclusão deste estudo, não houve alteração na direção do efeito (RR = 0,36; IC 95%: 0,24 a 0,54), mas a heterogeneidade foi reduzida a 0%. A meta-análise está disposta na Figura 11. Em ambas as análises, os resultados foram favoráveis a intervenção (ferripolimaltose).

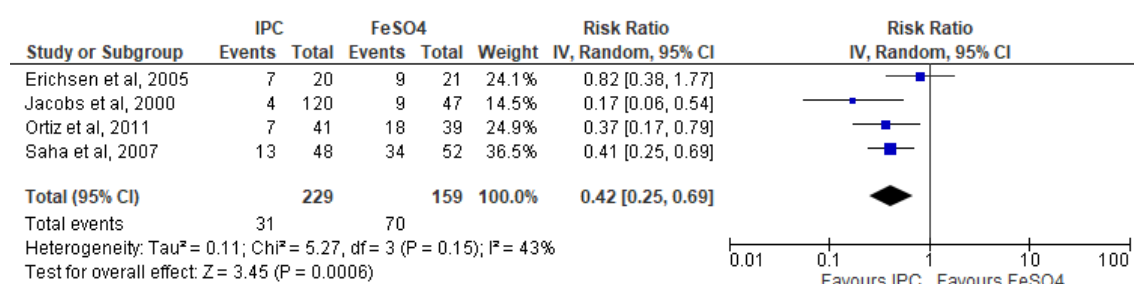


Figura 11. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: Náusea.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

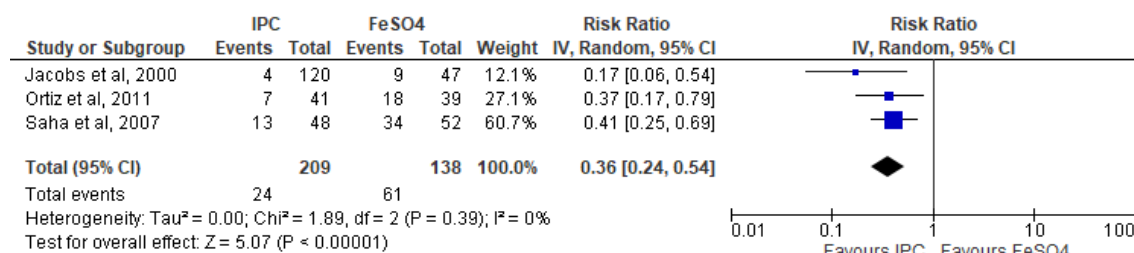


Figura 12. Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: Náusea

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

### 9.1.2.3 Descontinuação por eventos adversos

Este desfecho foi reportado apenas por dois estudos<sup>7,10</sup>, totalizando 208 pacientes. Assim como nos demais desfechos de segurança, o resultado foi favorável a intervenção (ferripolimaltose) - RR = 0,29 (IC 95%: 0,14 a 0,58). Não houve heterogeneidade estatística na análise ( $I^2=0$ ). A meta-análise para os estudos está ilustrada na Figura 12.

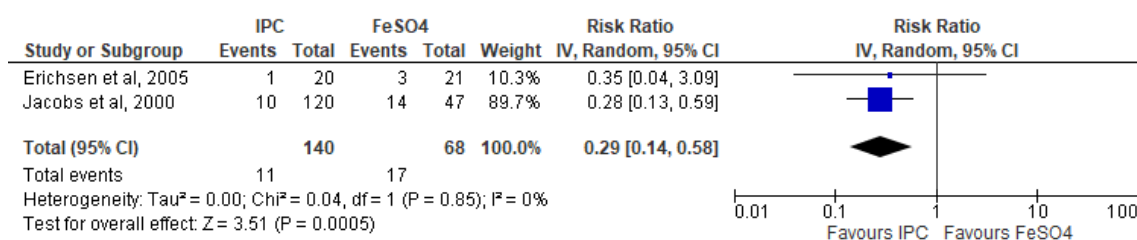


Figura 13. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: Descontinuação por eventos adversos.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

## 9.2 Estudos em população pediátrica e adolescente

Foram incluídos sete ECR<sup>11-17</sup>, dos quais quatro<sup>12,14-16</sup> incluíram população infanto-juvenil com ADF e três<sup>11,13,17</sup> apenas população pediátrica, sendo um deles (Ayudin e cols., 2017) com abordagem para profilaxia de ADF em bebês a termo. Na maioria dos estudos ( $n=6$ ), a comparação investigada foi ferripolimaltose versus sulfato ferroso. O estudo de Pineda e cols (2001) foi o único que avaliou glicinato férrico e o período de seguimento foi de apenas 28 dias. Além deste estudo, outros dois (Aycicek e cols, 2014; Bopche e cols., 2009) também tiveram curto período de seguimento (1 mês ambos) e com mensuração aguda dos desfechos.

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

### 9.2.1 Resultados de Eficácia

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

#### 9.2.1.1 Hb final (mensurada pela mesma unidade de medida)

Para este desfecho, também foram incluídos os mesmos 3 estudos<sup>7-9</sup> dos desfechos acima. Como o estudo incluído com população com comorbidade não mensurou taxa de EA gerais, este estudo não foi incluído na análise. Aqui, diferentemente dos desfechos de eficácia, o resultado foi

## FERRIPOLIMALTOSE

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

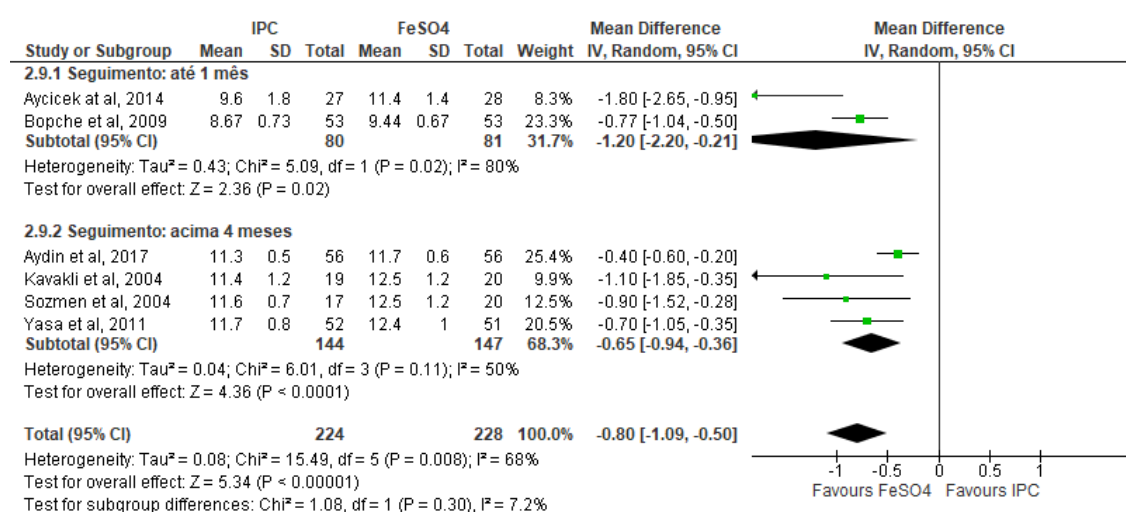


Figura 14. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso agrupado por tempo de seguimento. Desfecho: [Hb] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

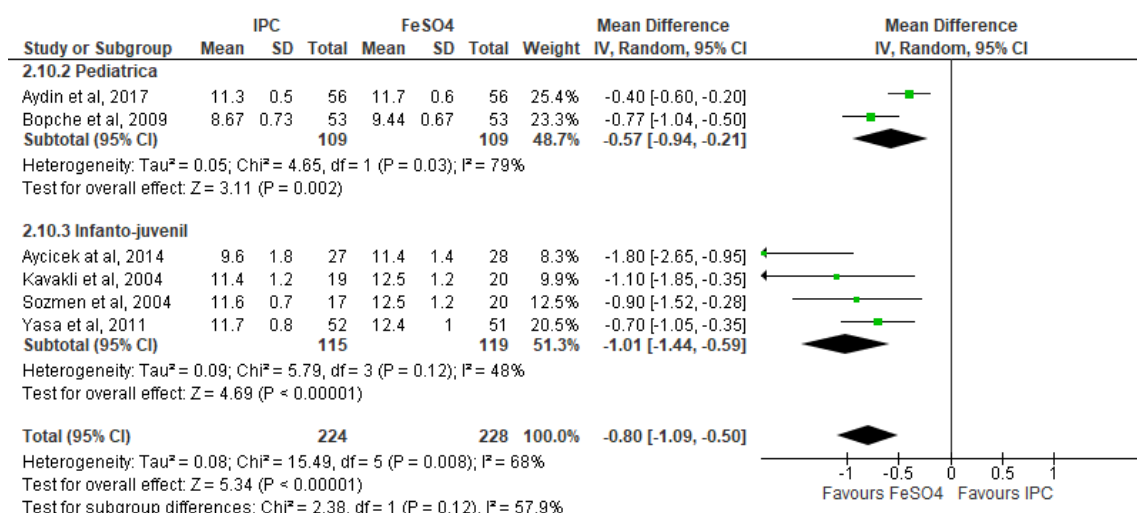


Figura 15. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso agrupado por estratos populacionais. Desfecho: [Hb] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

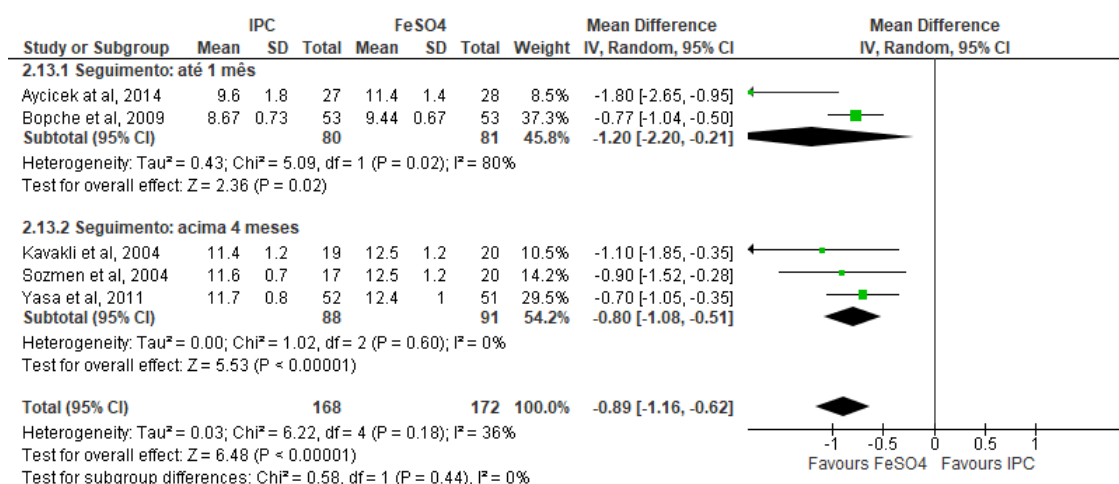


Figura 16: Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso agrupado por tempo de seguimento. Desfecho: [Hb] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

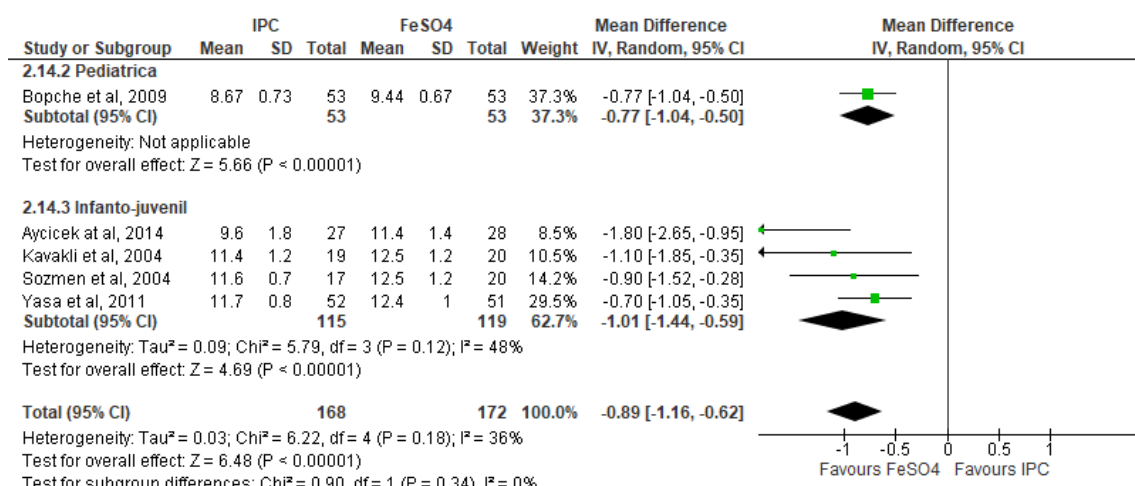


Figura 17: Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso agrupado por estratos populacionais. Desfecho: [Hb] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO<sub>4</sub> – Sulfato ferroso.

### GLICINATO FÉRRICO

Apenas um ECR avaliou glicinato férrico vs. sulfato ferroso. No estudo de Pineda e cols. (2001)<sup>17</sup>, a alteração média em relação à linha de base da concentração de Hb foi de 2,5 (desvio padrão, DP = 1,31) para o grupo tratado com glicinato férrico e de 1,8 (DP = 1,59) no grupo tratado com sulfato ferroso, denotando não haver diferença significativa entre os grupos de tratamento.

#### 9.2.1.2 Ferritina final (mensurada por unidades de medida diferentes)

### FERRIPOLIMALTOSE

Quatro estudos (n=307)<sup>11,12,15,16</sup> reportaram o desfecho, meta-analisados na Figura 17. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, com diferença de médias padronizadas, DMP = -0,44 (Intervalo de confiança de 95%, IC 95%: -0,97 a 0,08). Como a avaliação apontou heterogeneidade alta (I<sup>2</sup>=79%), foi feita análise de sensibilidade excluindo o estudo com população exclusivamente pediátrica tratada para profilaxia de ADF. A nova meta-análise, disposta na Figura 18, apontou resultado favorável à comparação (DMP = -0,66; IC 95%: -1,20 a -0,11), com heterogeneidade substancial (I<sup>2</sup>=68%).

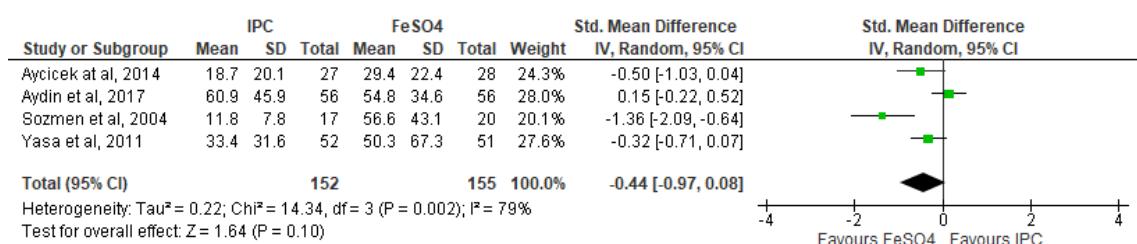


Figura 18. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [ferritina] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

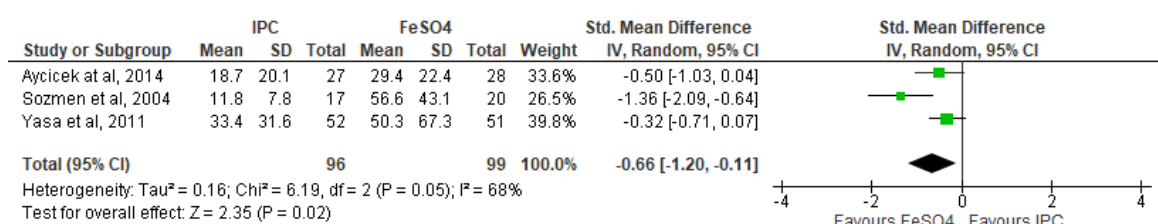


Figura 19. Análise de sensibilidade - Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: [ferritina] final.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

## GLICINATO FÉRRICO

Apenas um ECR avaliou glicinato férrico vs. sulfato ferroso. Pineda e cols. (2001)<sup>17</sup> mostraram que o grupo que recebeu glicinato férrico teve uma alteração média da concentração de ferritina em relação à linha de base de 76,4 (DP = 75,90) enquanto o grupo que recebeu sulfato ferroso teve um delta médio de 26,5 (DP = 53,98). Houve diferença significativa ( $P < 0,05$ ) entre os grupos após os 28 dias de tratamento.

## 9.2.2 Resultados de Segurança

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

### 9.2.2.1 Incidência de Eventos Adversos

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

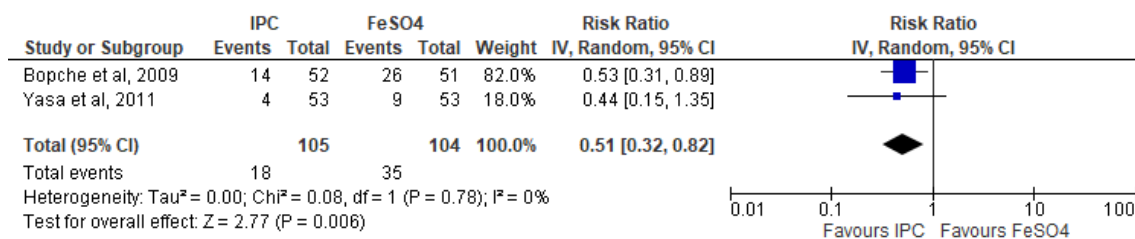


Figura 20. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: EA gerais.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

### GLICINATO FÉRRICO

O único estudo selecionado (Pineda e cols., 2001) não avaliou desfechos de segurança.

#### 9.2.2.2 Náusea

### FERRIPOLIMALTOSE

Apenas três estudos<sup>11,14,16</sup> (n=254 pacientes) reportaram o desfecho. A meta-análise dos estudos está ilustrada na Figura 20. Não houve diferença entre os tratamentos, com  $RR = 0,96$  (IC 95%: 0,47 a 1,93). Não houve heterogeneidade estatística na análise ( $I^2=0$ ).

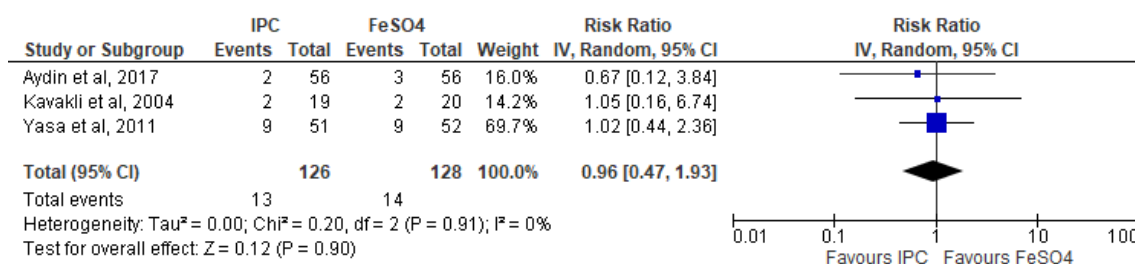


Figura 21. Meta-análise da comparação entre ferripolimaltose vs. sulfato ferroso. Desfecho: Náusea.

Legenda: IPC - *iron polymaltose complex* (ferripolimaltose); FeSO4 – Sulfato ferroso.

### GLICINATO FÉRRICO

O único estudo selecionado (Pineda e cols., 2001) não avaliou desfechos de segurança.



## 10. Certeza no conjunto das evidências

### 10.1 Estudos em população adulta

A qualidade geral do conjunto das evidências diretas foi avaliada utilizando a abordagem GRADE<sup>6</sup>.

#### 10.1.1 Ferripolimaltose

A qualidade geral da evidência variou de muito baixa a moderada na comparação direta de ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso. Os desfechos que apresentaram qualidade da evidência muito baixa foram: concentração sérica de ferritina e incidência de náusea e desconforto GI. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta inconsistência e imprecisão entre os estudos. Os desfechos que apresentaram qualidade da evidência baixa foram: eventos adversos - EA e descontinuação terapêutica por EA, sendo que os itens rebaixados para o desfecho igualmente foram o risco de viés, inconsistência e a imprecisão. Já o fator rebaixado para o desfecho concentração sérica de Hb (classificado como de qualidade moderada) foi o risco de viés dos estudos (Quadro 5).

Quadro 11. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose *versus* sulfato ferroso para pacientes adultos com ADF

**Pergunta:** Ferripolimaltose comparada a sulfato ferroso para ADF em adultos

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ferripolimaltose	Sulfato ferroso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>[Hb] sérica final</b>												
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	117	107	-	SMD <b>0.04 mais alto</b> (0.22 menor para 0.3 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>[Ferritina] sérica final</b>												
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	113	111	-	SMD <b>0.14 mais alto</b> (0.59 menor para 0.88 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
<b>Descontinuação por EA</b>												
2	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	11/140 (7.9%)	17/68 (25.0%)	RR <b>0.29</b> (0.14 para 0.58)	<b>178 menos por 1.000</b> (de 215 menos para 105 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos</b>												
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	grave <sup>f</sup>	não grave	não grave	nenhum	44/209 (21.1%)	96/138 (69.6%)	RR <b>0.34</b> (0.20 para 0.59)	<b>459 menos por 1.000</b> (de 557 menos para 285 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Náusea/Desconforto GI</b>												
4	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>g</sup>	grave <sup>h</sup>	não grave	grave <sup>i</sup>	nenhum	31/229 (13.5%)	70/159 (44.0%)	RR <b>0.42</b> (0.25 para 0.69)	<b>255 menos por 1.000</b> (de 330 menos para 136 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

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

Explicações

- a. Um estudo classificado como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0 e outros dois estudos classificados como algumas preocupações na mesma ferramenta.
- b. Heterogeneidade da medida geral:  $I^2=86\%$ . Na análise de sensibilidade, foi para 0%
- c. Estudos com direções de efeitos opostas e baixo número amostral na comparação
- d. Os dois estudos foram classificados como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0
- e. Há estudo com intervalo de confiança amplo e com número amostral considerado inferior ao número ótimo para avaliar desfechos contínuos, que seriam 400 participantes por comparação
- f. Heterogeneidade da medida geral:  $I^2=73\%$ . Na análise de sensibilidade, foi de 0%
- g. Dois estudos classificados como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0 e outros dois estudos classificados como algumas preocupações na mesma ferramenta.
- h. Heterogeneidade da medida geral:  $I^2=43\%$ . Na análise de sensibilidade, foi de 0%.
- i. A recomendação seria alterada se o limite inferior versus superior do IC 95% representasse o verdadeiro efeito subjacente.

## 10.2 Estudos em população pediátrica

### 10.2.1 Ferripolimaltose

A qualidade geral da evidência foi baixa a muito baixa para os desfechos de eficácia e segurança mensurados. Os fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram: i) o alto risco de viés, avaliado pela ROB 2.0 e fator para o rebaixamento em dois níveis; ii) a imprecisão, para a maioria dos desfechos; e iii) inconsistência, para os desfechos de eficácia (Quadro 6).

### 10.2.2 Glicinato Férrico

Apenas um ECR com a intervenção foi encontrado. A qualidade geral da evidência foi baixa para os desfechos mensurados: concentração de Hb e ferritina. Os fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade foi o tamanho amostral pequeno em relação ao calculado para demonstrar efeito, gerando imprecisão e o alto risco de viés, avaliado pela ROB 2.0 (Quadro 7).

Quadro 12. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre ferripolimaltose versus sulfato ferroso para crianças e adolescentes com ADF

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

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

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

Explicações

- a. Estudos classificados como alto risco de viés de acordo com a ROB 2.0.
- b. Heterogeneidade da medida geral: I<sup>2</sup>=68%. Nos subgrupos, foi de 80 e 50%.
- c. Estudos com intervalos de confiança amplos.
- d. Heterogeneidade da medida geral: I<sup>2</sup>=79%. Na análise de sensibilidade, varia de 68%.
- e. Estudos com direções de efeitos opostas

Quadro 13. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre glicinato férrico versus sulfato ferroso para crianças e adolescentes com ADF

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

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
[Hb] final									
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	Mudança desde a linha de base, média (DP) · [Hb] em g/dL: Sulfato ferroso: 1.8 ± 1.59; p < 0.001 Bis-glicinato de ferro quelato: 2.5 ± 1.31; p < 0.001 A diferença entre os dois tratamentos não foi significativa após 28d.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
[ferritina] final									
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	Mudança desde a linha de base, média (DP) · [Ferritina] em µg/dL: Sulfato ferroso: 26.5 ± 53.98. p=ns Bis-glicinato de ferro quelato: 74.6 ± 75.90; p < 0.005 Houve diferença significativa (p < 0,05) entre os grupos após 28d. Houve um efeito de tratamento significativo para quelato de bis-glicinato de ferro (P< 0,005), mas não para sulfato ferroso.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confiança

#### Explicações

- a. Estudo avaliado como tendo algumas preocupações pela RoB 2.0
- b. Estudo com número amostral pequeno por grupo, n pequeno em relação ao calculado para demonstrar efeito

## 11. Limitações

Nenhum estudo avaliou a ferripolimaltose em relação ao ferro ferroso em termos de melhorias de desfechos duros e clínicos relevantes. Todos avaliaram desfechos substitutos e muitos não avaliaram segurança.

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

Uma outra possível limitação reside no fato de terem sido incluídos apenas ECR. Embora esses sejam considerados a melhor evidência disponível para avaliação da eficácia e segurança de tecnologias em saúde, o delineamento, por si só, possui baixa validade externa. Foram encontradas RS sobre a temática, mas que não respondiam em totalidade à pergunta. Não foram avaliadas evidências de mundo real, o que possibilitaria maior generalização dos resultados.

Foram encontrados poucos estudos que avaliaram glicinato férrico para o tratamento de ADF e apenas um estudo foi selecionado. Assim, as conclusões para o composto são limitadas. Uma possível explicação para o fato pode ser porque a agência norte-americana FDA tem recomendado este tipo de sal para a fortificação de alimentos, e não como suplemento terapêutico, visto que a biodisponibilidade dos sais aminoquelados é variável e inferior à constatada em outros compostos<sup>19</sup>.

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

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

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

A qualidade geral das evidências nesta revisão variou de muito baixa a moderada. Classificamos a qualidade da evidência como moderada para concentração de Hb sérica em



adultos e muito baixa para ferritina na mesma população. Em geral, os resultados foram rebaixados devido ao risco de viés, inconsistência e imprecisão. Para alguns desfechos houve heterogeneidade e pequeno tamanho amostral – inferior ao *optimal information size*.

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

## 12. Considerações finais

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

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

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

## 13. Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro 14. Justificativa para a exclusão dos estudos

Autor/Ano	Estudo	Justificativa
Toblli JE; Brignoli et al., 2007 <sup>20</sup>	Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática que não contempla todos os ECR selecionados
Rogozińska et al., 2022 <sup>21</sup>	Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anaemia in pregnancy (FRIDA): a systematic review and network meta-analysis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática com meta-análise em rede que não contempla todos os ECR selecionados
Gordon et al., 2021 <sup>22</sup>	Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease.	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão

Autor/Ano	Estudo	Justificativa
		sistemática que não contempla todos os ECR selecionados
Mohd Rosli et al., 2021 <sup>23</sup>	Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis.	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática que não contempla todos os ECR selecionados
Pergola et al., 2018 <sup>24</sup>	Hemoglobin response to ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease and iron deficiency anemia	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: citrato férrico.
Ginanjar et al, 2018 <sup>25</sup>	Iron absorption in iron-deficient women, who received 65 mg Fe with an Indonesian breakfast, is much better from NaFe(III)EDTA than from Fe(II)SO <sub>4</sub> , with an acceptable increase of plasma NTBI. A randomized clinical trial	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: etilenodiaminotetracetato de sódio e ferro (NaFeEDTA)
Chertow et al, 2017 <sup>26</sup>	Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease	A comparação não se enquadra aos critérios de inclusão: citrato férrico vs, placebo
Long et al, 2012 <sup>27</sup>	Benefits of iron supplementation for low-birth-weight infants: a systematic review	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática.
Khoury et al, 2021 <sup>28</sup>	Ferric Maltol: A New Oral Iron Formulation for the Treatment of Iron Deficiency in Adults.	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: maltol férrico
Balbi; D'Ajello; Nappa, 1979 <sup>29</sup>	Clinical study of a drug containing the chondroitin-sulfonic ferric acid complex in iron-deficiency anemias in the puerperium	Idioma
J. Matern.-Fetal Neonatal Med, 2012	Erratum: Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: A multicenter, randomized, controlled study (Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2011) 24:11 (1347-1352))	Duplicado: errata
Ziedan; Bhandari 2019 <sup>30</sup>	Protocol and baseline data for a prospective open-label explorative randomized single-center comparative study to determine the effects of various intravenous iron preparations on markers of oxidative stress and kidney injury in chronic kidney disease (IRON-CKD).	Intervenção equivocada: preparações de ferro intravenosa
Patil et al, 2019 <sup>31</sup>	Comparison of Therapeutic Efficacy of Ferrous Ascorbate and Iron Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia in Children: A Randomized Controlled Trial	O comparador não é o que está incorporado no SUS: ascorbato ferroso
Briguglio et al, 2020 <sup>32</sup>	Oral Supplementation with Sucrosomial Ferric Pyrophosphate Plus L-Ascorbic Acid to Ameliorate the Martial Status: A Randomized Controlled Trial.	Intervenção equivocada: Pirofosfato Férrico Sucrosomial
Grzegorzewska AE 2007 <sup>33</sup>	Administration of iron-containing drugs in non-dialyzed patients with chronic kidney disease	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão
Andrade et al, 1992 <sup>34</sup>	Tratamento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimaltosado [Treatment on iron deficiency anemia with iron hydroxide polymaltose complex]	Não foi possível o acesso ao texto completo
Arvas A, Gür, 2000 <sup>35</sup>	Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia?	Não foi possível o acesso ao texto completo
Bogdanova, Pashenko 2004 <sup>36</sup>	A comparative study of iron salts vs hydroxide polymaltose iron complex efficacy in the treatment of iron deficiency anemia in presenile and senile patients	Não foi possível o acesso ao texto completo
Borbolla et al, 2000 <sup>37</sup>	Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de	Não foi possível o acesso ao texto completo

Autor/Ano	Estudo	Justificativa
	hierro en lactantes [Iron hydroxide polymaltose complex vs iron sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in infant]	
Geisser et al, 1987 <sup>38</sup>	Klinische Wirksamkeit dreier verschiedener Eisenpräparate an Schwangeren [Clinical efficacy of three different iron preparations on pregnant women]	Não foi possível o acesso ao texto completo
Haliotis, Papanastasiou, 1998 <sup>39</sup>	Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children	Não foi possível o acesso ao texto completo
Langstaff et al, 1993 <sup>40</sup>	Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate	Não foi possível o acesso ao texto completo
Murahovschi et al, 1987 <sup>41</sup>	Tratamento da ferropenia e da anemia ferropenica com o complexo de hidróxido de ferro polimaltosado por via oral, de crianças em fase de recuperação de infecções respiratórias. Ensaio duplo-cego, comparativo com sulfato ferroso [Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate]	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Reddy et al, 2001 <sup>42</sup>	Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (Ferrous Fumarate) in female patients with anaemia	O comparador não é o que está incorporado no SUS: fumarato ferroso
Sas et al, 1984 <sup>43</sup>	On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia.	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Schmidt et al, 1985 <sup>44</sup>	Comparação terapêutica entre o sulfato ferroso e o ferro trivalente em forma de complexo de hidróxido férrico polimaltosado na deficiência orgânica de ferro [Comparison of ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltose ferric hydroxide complex in the treatment of organic iron deficiency]	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Arvas; Gür, 2000 <sup>45</sup>	Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia?	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Christofides et al, 2006 <sup>46</sup>	Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: A randomized clinical trial	Intervenção equivocada: Sprinkles multi-micronutriente
Garbowski et al, 2020 <sup>47</sup>	Intravenous iron preparations transiently generate non-transferrin-bound iron from two proposed pathways	Intervenção equivocada: preparações de ferro intravenosas
Leszek P; Kruszewski, 2008 <sup>48</sup>	Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia.	Intervenção equivocada: darbepoetina alfa.
Warady et al, 2005 <sup>49</sup>	Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis	Intervenção equivocada: gluconato férrico de sódio
Rayado et al, 1997 <sup>50</sup>	A comparative study of 2 ferrous proteins in the prevention of iron deficiency anaemia during pregnancy	A comparação não se enquadra aos critérios de inclusão: ferro manitol albumina ou succinato de proteína de ferro

Autor/Ano	Estudo	Justificativa
Santarpia et al, 2013 <sup>51</sup>	Iron Absorption following a Single Oral Dose of Ferrous Sulfate or Ferric Gluconate in Patients with Gastrectomy	Não apresenta resultados para a comparação de interesse, e o desfecho é mensurado de forma aguda
Zaim et al, 2012 <sup>52</sup>	Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: A non-inferiority controlled trial	Intervenção equivocada: formulação de liberação prolongada de sulfato ferroso
Gasche et al, 2015 <sup>53</sup>	Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: Results from a phase-3 clinical trial program	Intervenção equivocada: maltol férrico
Abdullah et al, 2020 <sup>54</sup>	Appraisal of anti-anemic potential of food and synthetic source of iron in women of childbearing age	Intervenção equivocada: fontes de ferro natural e sintético
Kamal et al, 2021 <sup>55</sup>	A comparative study for the efficacy of lactoferrin-100 versus lactoferrin-100 and ferrous gluconate versus ferric hydroxide on iron deficiency anemia	O comparador não é o que está incorporado no SUS: gluconato ferroso
Han et al, 2011 <sup>56</sup>	Moderate NaFeEDTA and ferrous sulfate supplementation can improve both hematologic status and oxidative stress in anemic pregnant women	Intervenção equivocada: etilenodiaminotetracetato de sódio e ferro (NaFeEDTA)
Haliotis e Papanastasiou, 1998 <sup>57</sup>	Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children	O comparador equivocado: succinilato proteína de ferro
Reddy et al, 2001 <sup>58</sup>	Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia.	O comparador não é o que está incorporado no SUS: fumarato ferroso
Afzal et al 2019 <sup>59</sup>	Comparative study of efficacy, tolerability and compliance of oral iron preparations (iron edetae, iron polymatose complex) and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anaemia in children.	O comparador equivocado: sorbitol de ferro intramuscular
Macdougall et al, 2014 <sup>60</sup>	A randomized comparison of ferumoxitol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD.	A comparação não se enquadra aos critérios de inclusão: ferumoxitol e sacarose de ferro
Jaber et al, 2010 <sup>61</sup>	Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy	O comparador não é o que está incorporado no SUS: gluconato ferroso
Ikuta et al 2019 <sup>62</sup>	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	A comparação não se enquadra aos critérios de inclusão: carboximaltose férrica intravenosa e óxido férrico sacarado
Zdravkovic et al, 2019 <sup>63</sup>	Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure	O comparador não é o que está incorporado no SUS: fumarato ferroso
Arabaci et al, 2010 <sup>64</sup>	Comparison of efficacies of divalent, trivalent irons and divalent iron plus zinc preparations in paediatric patients with iron deficiency anemia	Não foi possível o acesso ao texto completo
Ozsurekci et al, 2019 <sup>65</sup>	Comparison of ferrous sulfate, polymaltose complex and iron-zinc in iron deficiency anemia	Não foi possível o acesso ao texto completo.

## 14. Referências

1. Baynes RD. Iron Deficiency. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW. Iron Metabolism in Health Disease. W.B. Saunders; 1994.
2. Beutler E. Disorders of Iron Metabolism. In: Williams Hematology. Chapter 40. Seventh Ed. McGraw-Hill; 2006.
3. Cook JD. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. Published online 2003:53-61.
4. Al. HJTJCJ et. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). *Cochrane, 2019 Handbook*. Published online 2019.
5. Minozzi S; Cinquini M; Gianola S; et al. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol*. 2020;126(37-44).
6. Guyatt GH; Oxman AD; Vist GE; et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336((7650)):924-926.
7. Jacobs P, Wood L, Bird AR. Erythrocytes: Better Tolerance of Iron Polymaltose Complex Compared with Ferrous Sulphate in the Treatment of Anaemia. *Hematology*. 2000;5(1):77-83. doi:10.1080/10245332.2000.11746490
8. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed*. 2007;9(1):1.
9. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2011;24(11):1347-1352. doi:10.3109/14767058.2011.599080
10. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):831-838. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02652.x
11. Aydin A, Gur E, Erener-Ercan T, Can G, Arvas A. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. Published online 2017;39(7):495-9.
12. Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Selek S, Kaya C, Guzel B. Ferrous sulfate (Fe<sup>2+</sup>) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe<sup>3+</sup>) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1):57-61. doi:10.1097/MPH.0b013e318299c91a

13. Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr.* 2009;46(10):883-885.
14. Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sağın FG. Safety profiles of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(5):403-410. doi:10.1080/08880010490457114
15. Sözmen EY, Kavakli K, Cetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydinok Y. Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res.* 2003;94(1):79-86. doi:10.1385/BTER:94:1:79
16. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr.* 2011;2011:524520. doi:10.1155/2011/524520
17. Pineda O, Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition.* 2001;17(5):381-384. doi:10.1016/s0899-9007(01)00519-6
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2 : a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials as an essential component of a. Published online 2019:1-8. doi:10.1136/bmj.l4898
19. Cançado R, Lobo C FJ. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. *Ver Bras Hematol Hemoter.* 2010;32:121-128.
20. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(6A):431-438. doi:10.1055/s-0031-1296692
21. Rogozińska E, Daru J, Nicolaidis M, Amezcua- C. Iron ( Fe ) preparations for women of Reproductive age with Iron Deficiency Anaemia in pregnancy : FRIDA , a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2022;8(7):1-21. doi:10.1016/S2352-3026(21)00137-X.Iron
22. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2021;1(1):CD013529. doi:10.1002/14651858.CD013529.pub2
23. Mohd Rosli RR, Norhayati MN, Ismail SB. Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2021;9:e10527. doi:10.7717/peerj.10527
24. Pergola PE, Fishbane S, LeWinter RD, et al. Hemoglobin response to ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2018;93(6):E154-E156. doi:10.1002/ajh.25088

25. Ginanjar E, Indrawati L, Setianingsih I, et al. Iron Absorption in Iron-Deficient Women, Who Received 65 mg Fe with an Indonesian Breakfast, Is Much Better from NaFe(III)EDTA than from Fe(II)SO<sub>4</sub>, with an Acceptable Increase of Plasma NTBI. A Randomized Clinical Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(3). doi:10.3390/ph11030085
26. Chertow GM, Block GA, Neylan JF, Pergola PE, Uhlig K, Fishbane S. Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188712. doi:10.1371/journal.pone.0188712
27. Long H, Yi JM, Hu PL, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2012;12:99. doi:10.1186/1471-2431-12-99
28. Khoury A, Pagan KA, Farland MZ. Ferric Maltol: A New Oral Iron Formulation for the Treatment of Iron Deficiency in Adults. *Ann Pharmacother*. 2021;55(2):222-229. doi:10.1177/1060028020941014
29. Balbi C, D'Ajello M, Nappa L. [Clinical study of a drug containing the chondroitin-sulfonic ferric acid complex in iron-deficiency anemias in the puerperium]. *Minerva Ginecol*. 1979;31(11):821-824.
30. Ziedan A, Bhandari S. Protocol and baseline data for a prospective open-label explorative randomized single-center comparative study to determine the effects of various intravenous iron preparations on markers of oxidative stress and kidney injury in chronic kidney disease (I. *Trials*. 2019;20(1):194. doi:10.1186/s13063-019-3291-x
31. Patil P, Geevarghese P, Khaire P, et al. Comparison of Therapeutic Efficacy of Ferrous Ascorbate and Iron Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia in Children: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2019;86(12):1112-1117. doi:10.1007/s12098-019-03068-2
32. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. Oral Supplementation with Sucrosomial Ferric Pyrophosphate Plus L-Ascorbic Acid to Ameliorate the Martial Status: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020386
33. Grzegorzewska AE. [Administration of iron-containing drugs in non-dialyzed patients with chronic kidney disease]. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(4):52-57.
34. Andrade JVD; Rodrigues PPB; Fontoura IB; D'Agnoluzzo R; Horta VF; Alves JGB. Tratamento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimaltosado [Treatment on iron Deficiency anemia with iron hydroxide polymaltose Complex]. *ABP-Supl Arq bras Med*. 1992;66:253-258.
35. Arvas A; Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turkish J Pediatr*. 2000;42:352-353.
36. Bogdanova OM; Pashenko IG. A comparative study of iron salts vs hydroxide polymaltose iron complex efficacy in treatment of iron deficiency anemia in presenile and Senile patients. *Gematol I Transfuziol*. 2004;49:29-31.



37. Borbolla JR; Cicero RE; Dibildox MM; Sotres RD; Gutiérrez EI; GR. Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en Lactantes [Iron hydroxide polymaltose complex vs iron sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in Infant]. *Rev Mex Pediatr*. 2000;67:63–67.
38. Geisser P, Hohl H MA. Klinische Wirksamkeit dreier verschiedener Eisenpräparate an Schwangeren [Clinical efficacy of three different iron preparations on pregnant women]. *Schweizerische Apotheker-Zeitung*. 1987;125:393–398.
39. Haliotis FA; Papanastasiou DA. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus Iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36:320–325.
40. Langstaff RJ; Geisser P; Heil WG; Bowdler JM. Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *Brit J Clin Res*. 1993;4::191–198.
41. Murahovschi J; Stein ML; Careffa RC; De Andrade VL; Da Compos Guerra CC; Falci M. Tratamento da ferropenia e da anemia ferropenica com o complexo de hidróxido de Ferropolimaltosado por via oral, de crianças em fase de recuperação de infecções respiratorias. Ensaio duplo-cego, Comparativo com sulfato ferroso [Treatment of iron Deficien. *Rev Paul Ped*. 1987;5(97–104.).
42. Reddy PSN; Adsul BB; Gandewar K; Korde KM; Desai A. Evaluation of efficacy and safety or iron polymaltose Complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (Ferrous Fumarate) in female patients with anaemia. *J Ind Med*. 2001;99(154–155.).
43. Sas G; Nemesanszky E; Bräuer H; Scheffer K. On the Therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron Deficiency anaemia. *Arzneimittel-forsch (Drug Res*. 1984;34:1575–1579.
44. Schmidt BJ; Morais MB; Fisberg M; Martins A; Machado N. Comparação terapêutica entre o sulfato ferroso e Ferro trivalente em forma de complexo de hidróxido férrico Polimaltosado na deficiência orgânica de ferro [Comparison Of ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a Polymaltose ferric hydroxide com. *Fol Med*. 1985;90:225–229.
45. Arvas A, Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turk J Pediatr*. 2000;42(4):352–353.
46. Christofides A, Asante KP, Schauer C, Sharieff W, Owusu-Agyei S, Zlotkin S. Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial. *Matern Child Nutr*. 2006;2(3):169–180. doi:10.1111/j.1740-8709.2006.00060.x
47. Garbowski MW, Bansal S, Porter JB, Mori C, Burckhardt S, Hider RC. Intravenous iron preparations transiently generate non-transferrin-bound iron from two proposed pathways. *Haematologica*. 2020;Online ahe. doi:10.3324/haematol.2020.250803



48. Leszek P, Kruszewski M. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J*. 2008;29(4):565-567. doi:10.1093/eurheartj/ehm598
49. Warady BA, Zobrist RH, Wu J, Finan E. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(9):1320-1327. doi:10.1007/s00467-005-1904-y
50. Rayado, B.; Carrillo, J.A.; Fernandez-Esteban, J.A.; Gomez-Cedillo, A.; Martin, M.; Coronel P. Estudio comparativo entre 2 proteínas ferricas en la prevencion de la anemia ferropenica gestacional [A comparative study of 2 ferrous proteins in the prevention of iron deficiency anaemia during pregnancy]. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 1997;24(2):(46-50).
51. Santarpia L, Pagano MC, Cuomo R, Alfonsi L, Contaldo F, Pasanisi F. Iron absorption following a single oral dose of ferrous sulfate or ferric gluconate in patients with gastrectomy. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):55-59. doi:10.1159/000351447
52. Zaim M, Piselli L, Fioravanti P, Kanony-Truc C. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial. *Eur J Nutr*. 2012;51(2):221-229. doi:10.1007/s00394-011-0210-7
53. Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, et al. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):579-588. doi:10.1097/MIB.0000000000000314
54. Abdullah, M.; Ahmed, Z.; Mahmood, S.; Ahmad H. Appraisal of anti-anemic potential of food and synthetic source of iron in women of childbearing age. *Prog Nutr*. 2020;22(4).
55. Kamal, M.Y.; Rezk, M.M.; Hafez MH. A comparative study for the efficacy of lactoferrin-100 versus lactoferrin-100 and ferrous gluconate versus ferric hydroxide on iron deficiency anemia. *Curr Paediatr Res*. 2021;25(3):444-449.
56. Han XX, Sun YY, Ma AG, et al. Moderate NaFeEDTA and ferrous sulfate supplementation can improve both hematologic status and oxidative stress in anemic pregnant women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20(4):514-520.
57. Haliotis FA, Papanastasiou DA. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(6):320-325.
58. Reddy PS, Adsul BB, Gandewar K, Korde KM, Desai A. Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia. *J Indian Med Assoc*. 2001;99(3):154-155.
59. Afzal M, Qureshi SM, Lutafulah M, Iqbal M, Sultan M, Khan SA. Comparative study of efficacy, tolerability and compliance of oral iron preparations (iron edetae, iron

polymatose complex) and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anaemia in children. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(11):764-768.

60. Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, Li Z, Dellanna F, Hertel J. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):705-712. doi:10.2215/CJN.05320513

61. Jaber L, Rigler S, Taya A, et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(8):585-588. doi:10.1097/MPH.0b013e3181ec0f2c

62. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, et al. Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol.* 2019;109(1):41-49. doi:10.1007/s12185-018-2501-8

63. Zdravkovic SC, Nagorni SP, Cojbasic I, et al. Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure. *J Int Med Res.* 2019;47(7):3179-3189. doi:10.1177/0300060519847352

64. Arabaci, F.I.; Kaya, A.; Gültekin, A.; Içağasioğlu, F.D.; Mutlu EC. Comparison of efficacies of divalent, trivalent irons and divalent iron plus zinc preparations in paediatric patients with iron deficiency anemia. *Türkiye Klin Pediatr.* 2010;19(3):(210-215).

65. Ozsurekci Y, Unal S, Cetin M, Gumruk F. Comparison of ferrous sulfate, polymaltose complex and iron-zinc in iron deficiency anemia. *Minerva Pediatr.* 2019;71(5):449-454. doi:10.23736/S0026-4946.17.04268-2

## MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Avaliação Econômica

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

Brasília - DF

2023

## 15. Apresentação

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

## 16. Conflitos de interesses

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

## 17. Introdução

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

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

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

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

Dessa forma, foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) da ferripolimaltose comparada ao tratamento oral atualmente disponível no SUS para ADF, o sulfato ferroso, considerando os desfechos de eventos adversos gerais na população adulta. O presente estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica<sup>1</sup>, do Ministério da Saúde. Os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos com base no roteiro para relato de estudos de avaliação econômica<sup>2</sup>, versão brasileira do *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)*<sup>3</sup> (Quadro 15).

Quadro 15. Características da análise de custo-minimização de Sais férricos.

Antecedentes e objetivos	A anemia é definida por valores de hemoglobina (Hb) no sangue abaixo do normal para idade e sexo <sup>4</sup> . A principal causa é a deficiência de ferro (DF), a alteração hematológica mais frequente, acometendo 20 a 30% da população mundial <sup>5,6</sup> . A anemia por deficiência de ferro (ADF) é a anemia mais comum em todas as faixas etárias, devendo ser considerada como uma doença e não apenas como um sinal <sup>7</sup> ,
--------------------------	---

	<p>em que há diminuição do número de hemácias, da concentração da Hb circulante, da capacidade de transporte de oxigênio e da oxigenação tecidual<sup>8-10</sup>.</p> <p>Em saúde pública, deve ser dada especial atenção às crianças e gestantes em relação ao tratamento da anemia ou à suplementação profilática de ferro. O tratamento da DF e da ADF consiste, primeiramente, da orientação nutricional e administração de compostos com ferro via oral<sup>8,10-12</sup>. Contudo, grande parte do ferro suplementar ingerido não é absorvido e é o responsável por taxas elevadas de eventos adversos (EA) gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia, constipação, gosto metálico na boca), sobretudo com a utilização dos suplementos na forma ferrosa<sup>12</sup>, que é a opção oral disponível no SUS (sulfato ferroso).</p> <p>Na tentativa de reduzir EA e melhorar a tolerância e a adesão ao ferro oral, tem-se recomendado<sup>12, 13-15</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose única diária de ferro oral;</li> <li>• Regimes em dias alternados. A taxa de absorção de ferro é 40%-50% maior em dias alternados em comparação a dias consecutivos em doses de 100 e 200 mg;</li> <li>• Tratamento por, no mínimo, 90 dias podendo chegar a mais de 6 meses, dependendo da intensidade da DF, da continuidade da perda de sangue, da ocorrência de EA e da adesão ao tratamento.</li> </ul> <p>O principal critério de boa resposta terapêutica é o aumento da Hb a partir do 7º dia de tratamento. Espera-se um aumento de, pelo menos, 2 g/dl após 3-4 semanas. Como a ferritina é uma proteína de fase aguda, seus valores podem aumentar em situações de infecção, inflamação ou câncer, sem refletir necessariamente os estoques de ferro. Desta forma, recomenda-se mensurar a concentração de ferritina somente quando houver a normalização da Hb. A obtenção de valores de ferritina <math>\geq 30</math> ng/ml indica reconstituição das reservas normais de ferro e sinaliza a suspensão do tratamento<sup>16</sup>.</p> <p>Pelo exposto, foi necessário avaliar nova opção oral de suplementação de ferro para tratamento da ADF no SUS. A intervenção escolhida foi a ferripolimaltose. Como o tratamento é diferenciado entre a população adulta e a pediátrica e adolescente, foram feitas análises separadas segundo o estrato populacional. A avaliação de eficácia, considerando o desfecho supracitado (concentração sérica de Hb), mostrou que o sulfato ferroso (comparador disponível no SUS) é mais eficaz que a intervenção (ferripolimaltose) para aumentar a concentração de Hb (DM: -0,69 [IC95%: -1,00 a -0,38]). Dessa forma, não há justificativa para avaliar a custo-efetividade da ferripolimaltose no tratamento da ADF na perspectiva do SUS para esse estrato populacional. A avaliação de eficácia não apontou diferença entre a intervenção (ferripolimaltose) e comparador para a população adulta (DMP: 0,04 [IC95%: -0,22 a 0,30]), contudo, há diferença com significância estatística entre as tecnologias nos desfechos de segurança, favorecendo a ferripolimaltose (incidência de eventos adversos gerais: RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59] e incidência de náusea: RR = 0,42 [IC95%: 0,25; 0,69]).</p> <p>Dessa forma, foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) da ferripolimaltose comparada ao tratamento oral atualmente disponível no SUS para ADF, o sulfato ferroso, considerando os desfechos de eventos adversos gerais na população adulta.</p>
População-alvo	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro
Tipo de avaliação econômica	Custo-efetividade
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	- Ferripolimaltose - Sulfato ferroso
Horizonte temporal	Foi considerado o período de 6 meses de tratamento (considerado como um ciclo de tratamento)
Taxa de desconto	Não aplicada devido ao curto horizonte temporal

Escolha do desfecho de saúde	Segurança (eventos adversos gerais)
Mensuração da efetividade	Baseados na meta-análise de eventos adversos em pacientes adultos com ADF (Anexo 1). RR = 0,34 [IC95%: 0,20; 0,59]
Estimativa de recursos e custos	Custos diretos médicos, verificados no Banco de Preços em Saúde (BPS), foram considerados os menores valores de compra públicas na modalidade pregão, realizadas no período de 15/03/2021 a 15/09/2022 e valores da tabela SIGTAP.
Moeda, data dos preços e conversão	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Pressupostos	Tratamento de um ciclo de 6 meses considerando, para cada tecnologia, as probabilidades de ocorrência de eventos adversos gerais, os custos de tratamento, os custos de acompanhamento e os custos para tratamento dos eventos adversos.
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.
Custos e desfechos incrementais	Em comparação com o sulfato ferroso disponível no SUS, a ferripolimaltose apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 126,05 por evento adverso evitado em indivíduos adultos com ADF.

## 18. Métodos

### 4.1 População-alvo

O estudo considerou como população elegível pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro.

### 4.2 Perspectiva

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

### 4.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade foram:

- 1- Ferripolimaltose
- 2- Sulfato Ferroso



## 4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi definido como 6 meses de tratamento para anemia por deficiência de ferro, considerado um ciclo de tratamento. Isso porque, segundo a literatura, a duração do tratamento é de no mínimo 90 dias<sup>17</sup>, mas podendo chegar a mais de 6 meses<sup>18</sup>, dependendo da intensidade da deficiência de ferro, da continuidade da perda de sangue, da ocorrência de EA e, conseqüentemente, da adesão terapêutica<sup>19,20,21</sup>.

## 4.5 Taxa de desconto

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

## 4.6 Desfechos de saúde

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

Não foram considerados os resultados de ferritina sérica, pois, segundo a literatura, a dosagem sérica do parâmetro deve ser considerada após a normalização da Hb, para sinalizar a suspensão do tratamento. A obtenção de valores de ferritina  $\geq 30$  ng/ml indica reconstituição das reservas normais de ferro no organismo<sup>16</sup>.

Apesar dos eventos adversos (EA) gastrointestinais serem comuns com a suplementação oral de ferro, são facilmente manejáveis e nem sempre necessitam de intervenção. Os EA relatados e mesurados nos estudos clínicos, em regra, não necessitaram intervenção. Ademais, não houve relato de ES graves - qualquer EA com risco de vida, resultando em morte, incapacidade do paciente, internação ou hospitalização prolongada, anomalia congênita, defeito de nascença ou dano permanente. Contudo, considerando que eventos adversos é único desfecho com diferença entre as tecnologias, estes foram avaliados na presente análise econômica.

## 4.7 Estimativa de recursos e custos

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

Também foram computados os custos de acompanhamento dos pacientes, conforme orientações do PCDT de ADF, e as estimativas de custo de tratamento para controle dos EAs dos tratamentos avaliados durante o horizonte temporal. O custo de tratamento de EAs foi estimado considerando uma média de custo de tratamento de eventos gastrointestinais mais frequentes relatados nos estudos (náuseas, vômito, constipação e diarreia) baseados na utilização de medicamentos sintomático disponíveis no SUS, disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2022, nas doses recomendadas em bula e durante todo o tratamento. Não foi considerado custo de administração para o ferro oral (seja intervenção ou comparador). Os custos de tratamento são descritos na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Como custo final para cada ciclo foi estimada a média de custo por paciente nas diferentes opções de apresentações e tratamentos.

Tabela 13 - Custos considerados na análise.

	Medicamento/Apresentação ou Consultas e Exames	Preço Unitário [1]	Posologia [2]	Custo Semestral/Paciente	Custo médio estimado/Paciente	Fonte
<b>Tratamento com sulfato ferroso</b>	Sulfato ferroso, dosagem:5 mg/ml, xarope Frasco 60 ml	R\$ 1,08	Adultos: 1 colher de chá (5 mL), 2x/dia	R\$ 32,40	R\$ 18,49	BPS/SIASG e bula dos medicamentos
	Sulfato ferroso, dosagem:5 mg/ml, xarope Frasco 100 ml	R\$ 0,78		R\$ 14,04		
	Sulfato ferroso, dosagem:25 mg/ml. Solução oral; frasco 30,00 ml	R\$ 0,58	Adultos: 40 a 150 gotas/dia. Cada mL (25 gotas) *Dose adotada: 120mg/dia	R\$ 16,70		
	Sulfato ferroso, dosagem:40 mg, comprimido	R\$ 0,02	Adultos: 1 a 4 comprimidos/dia *Dose adotada: 120mg/dia	R\$ 10,80		
<b>Tratamento com ferropolimaltose</b>	Ferropolimaltose - Hidróxido de ferro III, concentração:50 mg/ml, forma farmacêutica: solução oral – gotas; frasco 30,00 ml	R\$ 4,06	Adultos: 40-120 gotas/dia Cada mL (20 gotas) *Dose adotada: 100mg/dia	R\$ 63,00	R\$ 87,08	BPS/SIASG e bula dos medicamentos
	Ferropolimaltose - Hidróxido de ferro III, concentração:100 mg, forma farmacêutica: comprimido mastigável	R\$ 0,7	Adultos: 1 a 2 comprimidos mastigáveis em uma ou mais tomadas 100 a 200 mg de ferro elementar/dia *Dose adotada: 100mg/dia	R\$ 111,15		
<b>Acompanhamento</b>	Consulta médica	R\$ 10,00	Consultas clínicas de rotina, no mínimo a cada oito semanas	R\$ 30,00	R\$ 89,10 (soma das ações de acompanhamento)	SIGTAP 03.01.01.007-2 e PCDT de ADF
	Hemograma completo	R\$ 4,11		R\$ 12,33		SIGTAP 02.02.02.038-0 e PCDT de ADF
	Dosagem de ferritina	R\$ 15,59		R\$ 46,77		SIGTAP 02.02.01.038-4 e PCDT de ADF

<b>Tratamento de eventos adversos</b>	Cloridrato e metoclopramida – comprimido de 10 mg	R\$ 0,04	1 comp., 3x ao dia, via oral	R\$ 3,60	R\$ 15,367 (atendimento médico + média de um dos tratamentos de eventos adversos)	BPS/SIASG e bula dos medicamentos
	Lactulose – xarope frasco 120 mL	R\$ 4,85	Adultos: 30 mL/dia	R\$ 4,85		
	Sais para reidratação oral - envelope	R\$ 0,465	Estimativa da utilização de 10 envelopes para reidratação após eventos gastrointestinais	R\$ 4,65		
	Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	R\$ 11,00	1 evento	R\$ 11,00		SIGTAP 03.01.06.009-6

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

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

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

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

## 4.8 Modelo econômico

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

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

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

Foi considerada apenas a resposta (ou não resposta) de um único ciclo de tratamento.

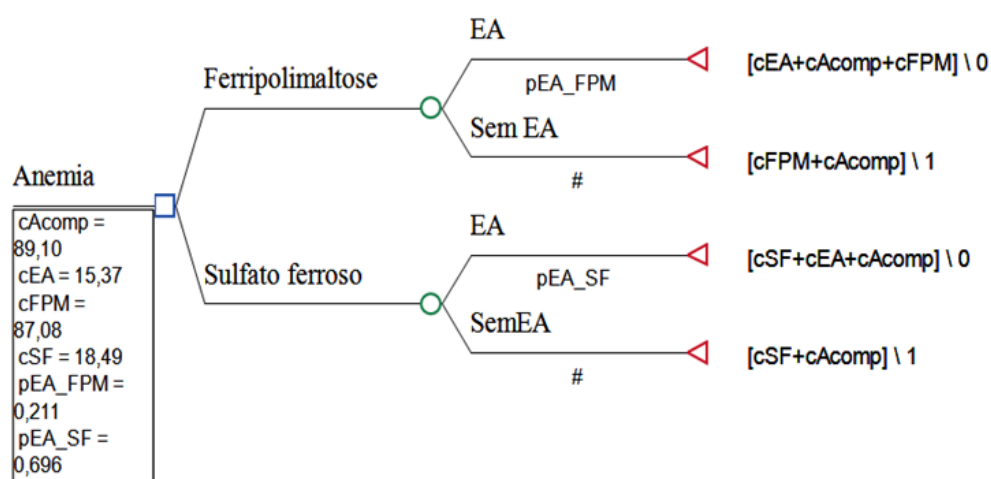


Figura 22. Árvore de decisão da avaliação de custo-efetividade da ferripolimaltose comparada ao sulfato ferroso.

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

Tabela 14. Variáveis utilizadas no modelo econômico

Variável	Descrição da variável	Valores	Fonte
cFPM	Custo do tratamento com o medicamento ferripolimaltose	R\$ 87,08	BPS/SIASG e bula do medicamento
cSF	Custo do tratamento com o medicamento sulfato ferroso	R\$ 18,49	BPS/SIASG e bula do medicamento

<b>cEA</b>	Custo de tratamento de eventos adversos gerais	R\$ 15,37	BPS/SIASG e bula do medicamento
<b>cAcomp</b>	Custo do acompanhamento de pacientes com ADF	R\$ 89,10	PCDT de ADF e SIGTAP
<b>pEA_FPM</b>	Probabilidade ocorrência de eventos adversos gerais em pacientes tratados com ferripolimaltose	0,211	PTC (Anexo 1)
<b>pEA_SF</b>	Probabilidade ocorrência de eventos adversos gerais em pacientes tratados com sulfato ferroso	0,696	PTC (Anexo 1)

## 4.9 Análise de sensibilidade

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

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

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

Tabela 15. Variáveis utilizadas nas análises de sensibilidade

Variável	Análise de sensibilidade determinística		Análise de sensibilidade probabilística		
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão (±20%)	Distribuição
<b>cFPM</b>	R\$ 63,00	R\$ 111,15	R\$ 87,08	R\$ 17,42	Gama
<b>cSF</b>	R\$ 10,80	R\$ 32,40	R\$ 18,49	R\$ 3,70	Gama
<b>cEA</b>	R\$ 11,60	R\$ 21,10	R\$ 15,37	R\$ 3,07	Gama
<b>cAcomp</b>	NA	NA	R\$ 89,10	R\$ 17,82	Gama
<b>pEA_FPM</b>	0,124	0,365	0,211	R\$ 0,04	Beta
<b>pEA_SF</b>	0,409	1,000	0,696	R\$ 0,14	Beta

## 19. Resultados

### 5.1 Análise de custo-efetividade

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

Tabela 16. Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação.

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

### 5.2 Análise de sensibilidade

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

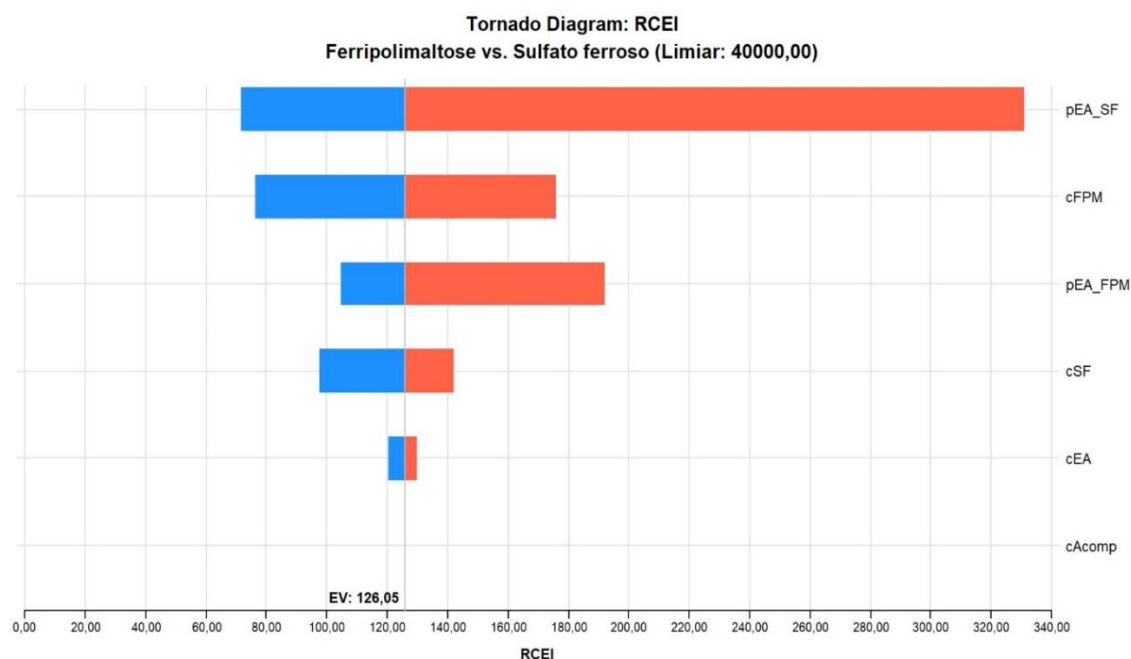


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.

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

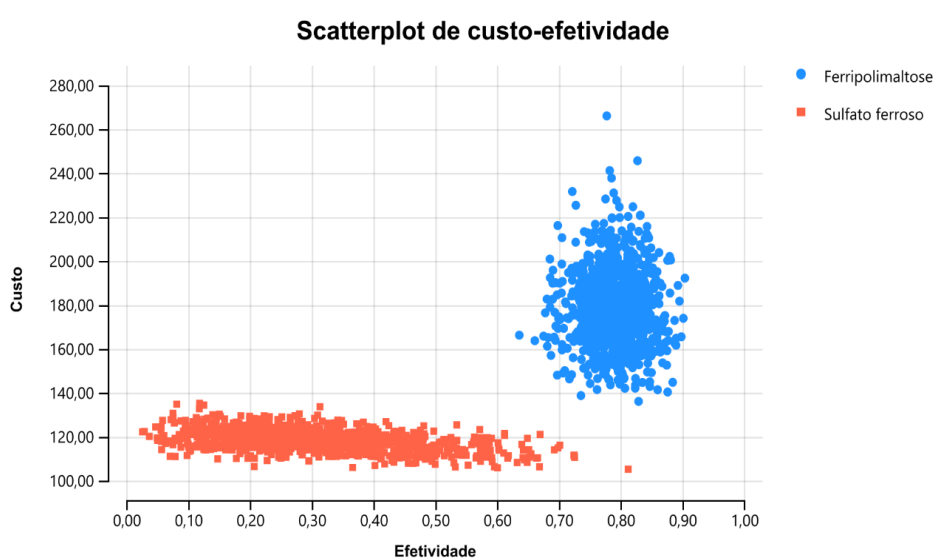


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo.



## 20. Limitações

A presente análise tem as seguintes limitações:

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

## 21. Conclusões

A análise de custo-efetividade mostra que, em comparação com o sulfato ferroso disponível no SUS, a ferripolimaltose apresentou uma RCEI de R\$ 126,05 por evento adverso evitado em indivíduos adultos com ADF. Apesar de promover menos eventos adversos, a ferripolimaltose possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com sulfato ferroso disponível no SUS.

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

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

## 22. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica. [Internet]. 2a edição. Brasília.
2. Silva, Everton Nunes da; Silva, Marcus Tolentino; Augustovski F et al. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol. Serv Epidemiol Serv Saúde [Internet]*. 2017;26((4)):895-898.
3. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BJOG An Int J Obs Gynaecol [Internet]*. 120((6)):765–70.
4. World, Health O. Iron Deficiency Anaemia - Assessment, Prevention and Control. *A Guid Program Manag*. 2001;WHO/NHD/01.
5. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009;12(4):444-454. doi:10.1017/S1368980008002401
6. Silla LM da R, Zelmanowicz A, Mito I, et al. High prevalence of anemia in children and adult women in an urban population in southern Brazil. *PLoS One*. 2013;8(7):e68805. doi:10.1371/journal.pone.0068805
7. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107(5):1747-1750. doi:10.1182/blood-2005-07-3046
8. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-1843. doi:10.1056/NEJMra1401038
9. B. E. Disorders of iron metabolism. *Williams Hematology [Internet]*. Published online 2006:511-553.
10. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-39. doi:10.1182/blood-2018-05-815944
11. Cançado R. Tratamento da anemia ferropênica: alternativas ao sulfato ferroso. *Rev Bras Hematol Hemoter*,. 2009;31((3)):1-2.
12. Cançado RD; Lobo C; Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(121–8.).
13. Stoffel NU; Cercamondi CI; Brittenham G; et al. No Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4:e524–e533.

14. Moretti D; Goede JS; Zeder C; et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126((17)):1981-1989.
15. Stoffel NU; Zeder C; Brittenham GM; et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105:1232–1239.
16. Cançado RD. “Atualização nas anemias por deficiência de ferro: quando e quem investigar e como tratar? - Discussão das últimas diretrizes segundo a visão do hematologista”. Atualização nas anemias por deficiência de ferro: quando e quem investigar e como tratar? - Artículos - IntraMed,.
17. Cançado R LCF. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. *Ver Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:121-128.
18. Schrier SL AM. Treatment of the adult with iron deficiente anemia. *UpToDate [Internet]*.
19. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372((19)):1832–43.
20. CÂNCADO RD, CHIATTONE C. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. 2010;32:240-246.
21. Bortolini GA FM. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol e Hemoter*. 2010;32:105-113.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet].

## MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Análise de Impacto Orçamentário

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

Brasília - DF

2023

111

## 1. Apresentação

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

## 2. Conflitos de interesses

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

### 3. Introdução

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

### 4. Métodos

O desenho da análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário<sup>1</sup> do Ministério da Saúde.

#### 4.1 Perspectiva

Nesta AIO, foi adotada a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde<sup>1</sup>.

#### 4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027), conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde<sup>1</sup>.

#### 4.3 Custos do tratamento

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

As quantidades unitárias de cada tratamento foram calculadas de acordo com as doses posológicas preconizadas nas respectivas bulas dos referidos medicamentos. Apesar de serem recomendadas doses diferenciadas segundo os estratos populacionais, para os cálculos dessa análise foram consideradas as doses médias de 120mg/dia para sulfato ferroso e de 100mg/dia para ferripolimaltose. Os preços dos medicamentos e seus

respectivos custos mensais e por ciclo de tratamento são apresentados na Tabela 17. Cabe destacar que foi considerado como um ciclo de tratamento o período de 6 meses, tempo necessário para repor as reservas de ferro do organismo e normalização dos níveis de Hb. Ademais, é o tratamento recomendado pelo PCDT de ADF vigente<sup>2</sup>.

Tabela 17 - Custos unitários dos medicamentos e custos de tratamento estimados.

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

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

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

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



## 4.4 População

Para estimar a população elegível foi considerada a análise por demanda aferida obtida junto ao Ministério da Saúde pelo número de indivíduos com ADF tratados no país com as apresentações de sulfato ferroso indicadas no PCDT de ADF na série histórica registrada no banco de dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), de 2017 até 2021<sup>3</sup>.

A BNAFAR é a consolidação dos dados nacionais de posição de estoque, entradas, saídas, avaliações e dispensações realizadas pelos estabelecimentos de saúde dos Municípios, Estados e Distrito Federal para os medicamentos padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), e do Programa Farmácia Popular do Brasil<sup>3</sup>.

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

Tabela 18 – Quantidade de usuários das diferentes apresentações de sulfato ferroso no SUS

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

## 4.5 *Market share* e taxa de difusão

Considerando as premissas acima, foi estimado o Cenário referência, no qual a ferripolimaltose não é uma opção terapêutica, ou seja, estima a utilização do sulfato ferroso nos anos do horizonte temporal proposto sem a incorporação da ferripolimaltose; e cenários alternativos, partindo do Cenário Base, que considera a incorporação da ferripolimaltose com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 30% e atingindo 50% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise.

Outros dois cenários foram projetados considerando a estimativa de que 35% a 55% dos pacientes apresentam eventos adversos ao sulfato ferroso e poderia migrar para a utilização da ferripolimaltose<sup>4</sup>. Assim, foi construído um Cenário alternativo 1 (conservador) com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 15% e atingindo 35% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise; e um Cenário alternativo 2 (agressivo), com taxas de difusão de 5% ao ano, iniciando em 35% e atingindo 55% dos pacientes utilizando as apresentações de ferripolimaltose no último ano da análise.

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

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

Tabela 19. Distribuição de mercado entre intervenção e comparadores no Cenários Base, Cenário alternativo 1 (conservador) e Cenário alternativo 2 (agressivo).

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

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Cenário Referência

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

Tabela 20. Impacto orçamentário do Cenário Referência.

Medicamento/A no	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 117.585	R\$ 120.379	R\$ 123.159	R\$ 125.953	R\$ 128.733	R\$ 615.808
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 24.300	R\$ 27.346	R\$ 30.391	R\$ 33.469	R\$ 36.515	R\$ 152.021
Sulfato ferroso, solução oral	R\$ 5.233.446	R\$ 6.054.335	R\$ 6.875.223	R\$ 7.696.128	R\$ 8.517.017	R\$ 34.376.148
Sulfato ferroso, comprimido	R\$ 15.072.869	R\$ 17.409.838	R\$ 19.746.806	R\$ 22.083.775	R\$ 24.420.744	R\$ 98.734.032
Ferripolimaltose , solução oral	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ferripolimaltose , comprimido	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Total	R\$ 20.448.200	R\$ 23.611.897	R\$ 26.775.579	R\$ 29.939.325	R\$ 33.103.008	R\$ 133.878.010

## 5.2 Cenário Base

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

Tabela 21. Impacto orçamentário do Cenário Base.

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

O impacto orçamentário incremental foi calculado pela diferença entre o Cenário Base e o Cenário Referência. A estimativa é que o impacto orçamentário incremental da

incorporação da ferripolimaltose no Cenário Base seja de aproximadamente R\$ 46,6 milhões no primeiro ano (2023), chegando a R\$ 418,3 milhões no acumulado dos cinco anos da análise (2023 a 2027) (Tabela 6).

Tabela 22. Impacto orçamentário incremental do Cenário Base.

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

### 5.3 Cenário alternativo 1 (conservador)

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

Tabela 23. Impacto orçamentário do Cenário alternativo 1 (conservador).

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

Total	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	43.839.494	59.542.183	77.639.503	98.131.516	121.018.128	400.170.824

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

Tabela 24. Impacto orçamentário incremental do Cenário alternativo 1 (conservador).

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

## 5.4 Cenário alternativo 2 (agressivo)

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

Tabela 25. Impacto orçamentário do Cenário alternativo 2 (agressivo).

Medicamento/ Ano	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Sulfato ferroso, xarope 100 ml	R\$ 117.585	R\$ 120.379	R\$ 123.159	R\$ 125.953	R\$ 128.733	R\$ 615.808
Sulfato ferroso, xarope 60 ml	R\$ 24.300	R\$ 27.346	R\$ 30.391	R\$ 33.469	R\$ 36.515	R\$ 152.021

Sulfato ferroso, solução oral	R\$ 3.543.580	R\$ 3.777.092	R\$ 3.926.254	R\$ 3.991.068	R\$ 3.971.532	R\$ 19.209.525
Sulfato ferroso, comprimido	R\$ 9.769.693	R\$ 10.413.488	R\$ 10.824.731	R\$ 11.003.422	R\$ 10.949.562	R\$ 52.960.897
Ferripolimaltose, solução oral	R\$ 7.198.152	R\$ 9.499.272	R\$ 12.118.596	R\$ 15.056.123	R\$ 18.311.854	R\$ 62.183.997
Ferripolimaltose, comprimido	R\$ 54.140.384	R\$ 71.448.098	R\$ 91.149.156	R\$ 113.243.556	R\$ 137.731.301	R\$ 467.712.495
<b>Total</b>	<b>R\$ 74.793.694</b>	<b>R\$ 95.285.675</b>	<b>R\$ 118.172.287</b>	<b>R\$ 143.453.592</b>	<b>R\$ 171.129.496</b>	<b>R\$ 602.834.744</b>

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

Tabela 26. Impacto orçamentário incremental do Cenário alternativo 2 (agressivo).

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

## 6. Limitações

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

A AIO também traz incertezas importantes em relação à população que passaria a utilizar a ferripolimaltose. Na prática clínica, toda a população com ADF poderia iniciar



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

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

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

## 7. Considerações finais

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

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

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

O incremento de custos se dá principalmente pela grande diferença no custo de tratamento da ferripolimaltose em relação ao sulfato ferroso. O custo de um tratamento com solução oral de sulfato ferroso é equivalente a cerca de 27% do custo de um tratamento com solução oral de ferripolimaltose. Já o custo de um tratamento com

comprimidos de sulfato ferroso – que representa aproximadamente 81% dos tratamentos realizados no SUS - é equivalente a cerca de 10% do custo de um tratamento com comprimidos de ferripolimaltose. A redução do custo unitário da ferripolimaltose após uma eventual incorporação no SUS pode reduzir o impacto orçamentário incremental.

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

## 8. Referências

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012.
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. (2014). Portaria SAS/MS no 1.247, de 10 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Da Anemia Por Deficiência de Ferro. Disponível em: <<https://www.planserv.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/12/Protocolo-Clinico-Anemia-Ferropriva-DEZ-2020.pdf>>. Acesso em: 15 set 2022.
- 3- Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde – BNAFAR. Disponível em: <https://bnafar.saude.gov.br>. Acesso em: 15 set 2022.
- 4- Fisberg M, Lyra I, Weffort V. Consenso sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos de Nutrologia e Hematologia-Hemoterapia - Diretrizes: SBP; 2018.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**