

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA CARBOXIMALTOSE FÉRRICA INTRAVENOSA
EM COMPARAÇÃO AO SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO PARA PACIENTES
ADULTOS COM ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO: REVISÃO SISTEMÁTICA
COM META-ANÁLISE**

EFFICACY AND SAFETY OF IV FERRIC CARBOXIMALTOSE COMPARED TO FERRIC
HYDROXIDE SACHARATE FOR ADULT PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA:
SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

GAZOLA, Nayala Lirio Gomes¹

RODRIGUES, Germane Saldanha²

GUSMÃO, Emeline Pereira³

SILVA, Deyvid Fernando Mattei da⁴

BARBOSA, Erika Michelle do Nascimento Facundes⁵

BOA SORTE, Ney Cristian Amaral⁶

1 - Fisioterapeuta, doutora, NATS/HU-UFSC/Ebserh. E-mail: nayala.gazola@ebserh.gov.br; nayalagazola@gmail.com.

2 - Farmacêutica, especialista, SES/MG. E-mail: germane.rodrigues@saude.mg.gov.br.

3 - Bióloga, doutorado, NATS/HU-Furg/Ebserh. E-mail: emeline.gusmao@ebserh.gov.br.

4 - Enfermeiro, doutorando, NATS/SP. E-mail: deyvid.mattei@hzej.spdm.org.br.

5 - Farmacêutica, mestre, NATS/HC-UFPE/Ebserh. E-mail: erika.facundes@ebserh.gov.br.

6 - Médico, doutor, NATS/HUPES-UFBA. E-mail: ney.sorte@ebserh.gov.br.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do uso da carboximaltose férrica (CMF) em comparação ao sacarato de hidróxido de ferro (SHF) em pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro por meio de uma revisão sistemática com meta-análise. Foram realizadas buscas estruturadas baseadas na estratégia PICO-S nas bases de dados: Medline-PUBMED, EMBASE e LILACS, em maio de 2023. Cinco estudos foram selecionados para avaliações dos desfechos de resolução da anemia, dos níveis de ferritina e de hemoglobina. A CMF teve uma taxa 16% maior de resolução da anemia em comparação ao SHF (RR=1,16; IC95%: 1,06; 1,27). Para o nível de hemoglobina em 4 semanas, (n= 1.080) a CMF foi mais eficaz que o SHF (Δ M: 0,41 g/dL; IC95%: 0,18; 0,64). Já para o nível de hemoglobina em 12 semanas, (n= 779), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Δ M: 0,07 g/dL; IC95%: -0,28; 0,43). Para o nível de ferritina em 4 semanas, (n=1.080), a CMF foi mais eficaz que o SHF (Δ M: 74,37 ng/L; IC95%: 51,16; 97,57). Quanto ao nível de ferritina em 12 semanas, (n= 779) não houve diferença estatisticamente significativa entre

os grupos (DM: 14,61 ng/L; IC95%: -12,63; 41,84). A evidência de todos os desfechos foi avaliada como muito baixa.

PALAVRAS-CHAVE: Carboximaltose férrica; sacarato hidróxido de ferro, Anemia Ferropriva.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of the use of ferric carboxymaltose (CMF) compared to iron sucrose (SHF) in adult patients with iron deficiency anemia through a systematic review with meta-analysis. Structured searches based on the PICO-S strategy were conducted in the databases: Medline-PUBMED, EMBASE, and LILACS, in May 2023. Five studies were selected for assessments of the outcomes of anemia resolution, ferritin levels, and hemoglobin. CMF had a 16% higher rate of anemia resolution compared to SHF (RR=1.16; 95% CI: 1.06; 1.27). For hemoglobin levels at 4 weeks (n=1,080), CMF was more effective than SHF (Δ M: 0.41 g/dL; 95% CI: 0.18; 0.64). However, for hemoglobin levels at 12 weeks (n=779), there was no statistically significant difference between the groups (Δ M: 0.07 g/dL; 95% CI: -0.28; 0.43). Regarding ferritin levels at 4 weeks (n=1,080), CMF was more effective than SHF (Δ M: 74.37 ng/L; 95% CI: 51.16; 97.57). As for ferritin levels at 12 weeks (n=779), there was no statistically significant difference between the groups (Δ M: 14.61 ng/L; 95% CI: -12.63; 41.84). The evidence for all outcomes was evaluated as very low.

KEYWORDS: Ferric carboxymaltose; iron hydroxide saccharate; anemia, iron-deficiency.

INTRODUÇÃO

A anemia causada por deficiência de ferro (ADF), denominada anemia ferropriva, é a mais comum dentre elas. Estima-se que 90% das anemias sejam causadas por carência de ferro e o diagnóstico de deficiência de ferro é extremamente importante para o manejo da saúde pública. A ADF ocorre quando o corpo não possui ferro suficiente para produzir hemoglobina em quantidade adequada, afetando a capacidade do sangue de transportar oxigênio para os tecidos do corpo. A ADF pode ser causada por várias razões, incluindo dieta inadequada, perda de sangue crônica, problemas de absorção de ferro ou outras condições médicas.¹

Os principais sintomas incluem fadiga, diminuição da tolerância ao exercício, dor de cabeça,

fraqueza, irritabilidade, depressão, atraso no neurodesenvolvimento, pagofagia, *beeturia* e Síndrome das Pernas Inquietas. Por outro lado, alguns pacientes com ADF são assintomáticos.²

Para a suplementação medicamentosa, a escolha da preparação de ferro depende da gravidade da doença e da tolerância do paciente ao ferro oral. Apesar da reposição com ferro oral ser eficaz no tratamento da maioria dos pacientes com ADF, há situações específicas nas quais a terapia oral é insuficiente para normalizar os níveis de Hb ou reestabelecer os depósitos de ferro, sendo indicada a terapia intravenosa (IV).³

Sendo assim, as principais indicações para a administração IV de ferro são: intolerância ao ferro por via oral, determinada pela ocorrência de eventos adversos que levaram ao abandono do tratamento; resposta inadequada definida como incremento menor que 50% dos valores iniciais da Hemoglobina (Hb) após 30 dias de administração oral de sulfato ferroso na dose de 5 mg/kg/dia de peso corporal (pós-gastrectomia e gastroplastia, doenças GI crônicas, hemorragia digestiva de repetição); necessidade de normalização mais rápida dos estoques de ferro; Hb < 7,0 g/dL, para diminuir o risco da necessidade de transfusão de hemácias; pacientes em diálise, nos quais o valor de ferritina sérica desejado é de, pelo menos, 100 ng/ml, a fim de assegurar uma resposta ideal à administração de agente estimulador da eritropoese.⁴

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas -PCDT- para o tratamento da anemia ferropriva, publicado pelo Ministério da Saúde pela Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014, preconiza o tratamento intravenoso com sacarato de hidróxido de ferro (SHF) nestas situações. Recentemente, a CONITEC incorporou a carboximaltose férrica (CMF) para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais de ferro⁵.

A possibilidade de administrar maiores doses em menores intervalos de injeções em uso ambulatorial da CMF teria como possíveis benefícios maiores comodidades para os pacientes e menores custos associados aos procedimentos de infusão^{6,7}.

Diante do exposto, o objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do carboximaltose férrica IV em comparação com o sacarato de hidróxido férrico IV em indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico de anemia por deficiência de ferro.

MÉTODO

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura com meta-análise, baseada na seguinte pergunta PICOS:

A carboximaltose férrica é segura e eficaz em comparação com o sacarato de hidróxido férrico para indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico de anemia por deficiência de ferro com intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro?

Onde: P (paciente): Indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico de anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro; I (intervenção): Carboximaltose Férrica; C (comparador): Sacarato Hidróxido de Ferro; O (*outcome*): Desfechos primários: Mudança nos níveis séricos de Hemoglobina e/ou média da hemoglobina com 4 e 12 semanas de tratamento; Mudança nos níveis séricos de Ferritina e/ou média da hemoglobina com 4 e 12 semanas de tratamento; Normalização da Hemoglobina (correção da anemia). Desfechos secundários: Eventos adversos e Qualidade de vida; S (*study design*): Ensaios clínicos randomizados.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, indivíduos maiores de 18 anos com anemia por deficiência de ferro ou intolerância ao uso oral de ferro ou necessidades acima da capacidade absorptiva pelo trato gastrointestinal, que utilizaram a Carboximaltose Férrica IV para reposição de ferro, que utilizaram o Sacarato Hidróxido de Ferro IV como comparador e apresentaram um dos desfechos clínicos estabelecidos na pergunta PICOS.

Foram excluídos os estudos que apresentavam: anemia causada por outra condição; gestante/puérperas; pacientes que utilizavam, em associação a reposição de ferro, demais terapêuticas promotoras de eritropoiese, pacientes com insuficiência renal crônica e os estudos que não forneceram dados suficientes dos desfechos primários para os grupos estudados.

Estratégia de busca

Com base na pergunta PICOS estruturada, as buscas foram realizadas em 28 de maio de 2023 nas

seguintes bases de dados eletrônicas: Medline (*PUBMED*), *EMBASE* e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

A validação das estratégias de buscas foi realizada por meio da base de dados *Epistemonikos* e pelo *Google Acadêmico*. Não houve restrição do tamanho da amostra do estudo, do idioma, do tempo de seguimento ou data de publicação. A estratégia de busca detalhada está disponível no APÊNDICE 1.

Seleção dos estudos e extração de dados

Os estudos encontrados foram inseridos no *software online Zotero®*. As duplicatas foram removidas por meio de *software* automático (<https://sr-accelerator.com/#/deduplicator>). As publicações resultantes foram importadas para o aplicativo online *Rayyan®*, e mais uma vez foram confrontadas para retirada de duplicatas. O método de seleção dos estudos seguiu o fluxo de etapas recomendado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Posteriormente, foi realizada a triagem pela leitura de títulos e resumos, excluindo os estudos de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Por fim, os estudos remanescentes foram lidos na íntegra, excluindo os que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Todas as etapas do processo de seleção foram realizadas por duplas de revisores e validadas por um terceiro revisor para resolução das discordâncias, e resolvidas em consenso.

A extração de dados foi realizada por meio de um formulário padronizado em matriz *Excel-Microsoft®* elaborado para esta revisão. Duas duplas de revisores extraíram os dados dos estudos selecionados para os desfechos pré-definidos, sendo que as discordâncias foram resolvidas por um quinto revisor.

Análise dos dados

As análises foram realizadas por desfechos primários, sendo: níveis de hemoglobina em 4 e 12 semanas, níveis de ferritina em 4 e 12 semanas e resolução da anemia, considerada como $Hb \geq 12,0g/dL$. Além disso, foi realizada a análise dos desfechos secundários, sendo: eventos adversos e qualidade de vida. Os resultados foram expressos em diferença de médias (DM) e IC95% para as variáveis contínuas, e Risco Relativo (RR) e IC95% para as variáveis dicotômicas.

Foi realizada a meta-análise usando o modelo de efeitos aleatórios utilizando o *Revman*® versão *on-line*. A avaliação da heterogeneidade estatística foi realizada através da inspeção visual dos intervalos de confiança nos gráficos de floresta, assim como o teste do χ^2 e a medida estatística do I^2 .

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por duas duplas de avaliadores e as inconsistências resolvidas por um terceiro avaliador, utilizando a ferramenta do risco de viés da *Cochrane* (RoB 2.0) para ensaios clínicos randomizados.

A certeza no conjunto final da evidência foi avaliada para cada desfecho em cada comparação usando a abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da certeza do conjunto final da evidência foi realizada por dois revisores independentes e possíveis discordâncias foram resolvidos por discussão e, quando necessário, o consenso foi realizado por um terceiro revisor. A certeza da evidência foi classificada em 4 níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa. Os critérios avaliados para rebaixamento da certeza da evidência foram: análise do risco de viés, evidência indireta, imprecisão, inconsistência e viés de publicação.

RESULTADOS

Características dos estudos incluídos

A busca da literatura científica nas bases de dados identificou um total de 1597 referências, sendo 367 duplicatas excluídas e 1250 referências avaliadas pela triagem de títulos e resumos, das quais 36 foram selecionadas para leitura completa do texto. Foram incluídos 5 ensaios clínicos randomizados. (APÊNDICE 2)

Foram incluídos um total de 1.085 participantes nos estudos selecionados, sendo que o tamanho da amostra variou de 30 a 244 indivíduos diagnosticados com anemia por deficiência de ferro. O diagnóstico da condição-alvo foi realizado utilizando exames clínicos laboratoriais para identificação da anemia por deficiência de ferro. A duração dos estudos variou entre 12 e 33 semanas, e o tempo de seguimento da intervenção foi de 4 a 12 semanas.

Todos os estudos foram abertos; dois estudos foram unicêntricos na Índia, os demais estudos foram multicêntricos; dois estudos avaliaram mulheres com anemia por deficiência de ferro causada por

problemas ginecológicos, e três estudos avaliaram problemas intestinais inflamatórios, sendo um deles com pacientes submetidos à cirurgia de câncer colorretal. A dose total calculada de ferro para reposição seguiu diferentes métodos de cálculo, incluindo doses fixas e fórmula de Ganzoni.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

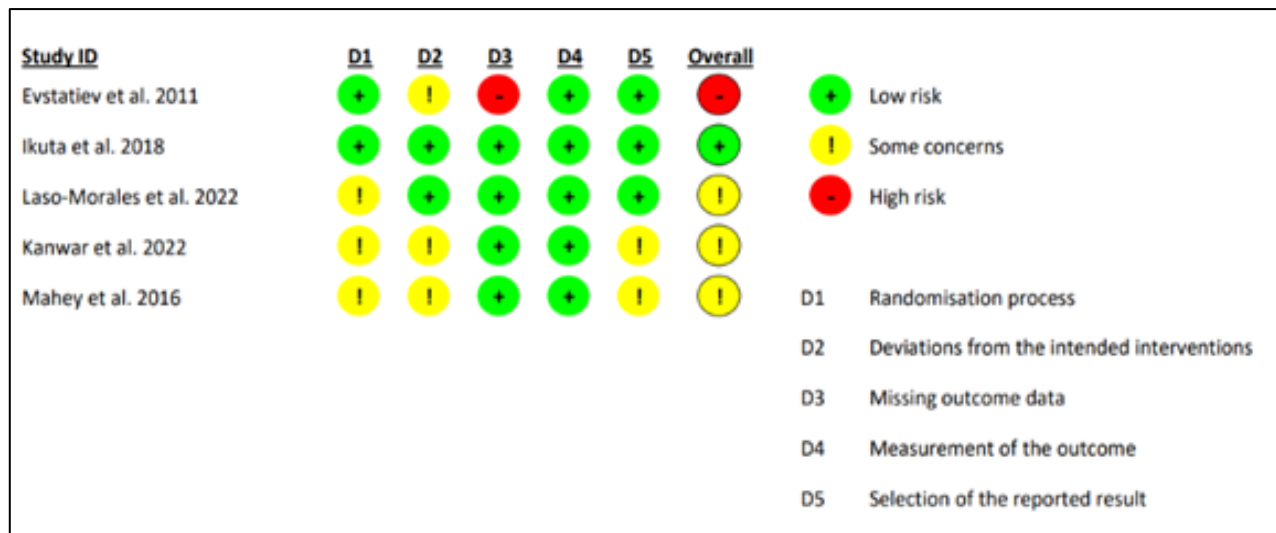
Autor, ano	Local	Tecnologias avaliadas	Duração do Estudo (semanas)	N	Média de idade em anos (DP)	Porcentagem de mulheres
Evstatiev et al. 2011⁸	14 países	CMF / SHF	14	Total: 483 CMF: 244 SHF: 239	CMF: 39,5 (1,57) SHF: 38 (1,57)	CMF : 9,8% SHF: 57,7%
Ikuta et al. 2019⁹	Japão	CMF / SHF	12	Total: 239 CMF: 119 SHF: 119	CMF: 41,3 (6,2) SHF: 41,4 (6,1)	CMF: 100% SHF: 100%
Kanwar et al. 2022¹⁰	Índia	CMF / SHF	12	Total: 200 CMF: 100 SHF: 100	CMF: 31,48 (7,45) SHF: 29,51 (9,45)	CMF: 85% SHF: 90%
Laso-Morales et al. 2022¹¹	Espanha	CMF / SHF	33	Total: 104 CMF: 50 SHF: 51	CMF: 73 (10) SHF: 71 (12)	CMF: 62% SHF: 51%
Mahey et al. 2016¹²	Índia	CMF / SHF	13	Total: 60 CMF: 30 SHF: 30	CMF: 36,3 (9,0) SHF: 35,2 (7,5)	CMF:100% SHF: 100%

Fonte: Elaborado pelos autores. / **Notas:** CMF: Carboximaltose Férrica; SHF: Sacarato Hidróxido de Ferro.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Dos 5 estudos avaliados, 3 estudos foram classificados como algumas preocupações, 1 estudo como alto risco de viés e 1 estudo como baixo risco de viés. A penalização do domínio 1, viés de randomização, foi a mais frequente entres os estudos avaliados (figura 1).

Figura 1. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos pela ferramenta risco de viés da Cochrane (RoB 2.0).



Síntese de resultados dos desfechos primários

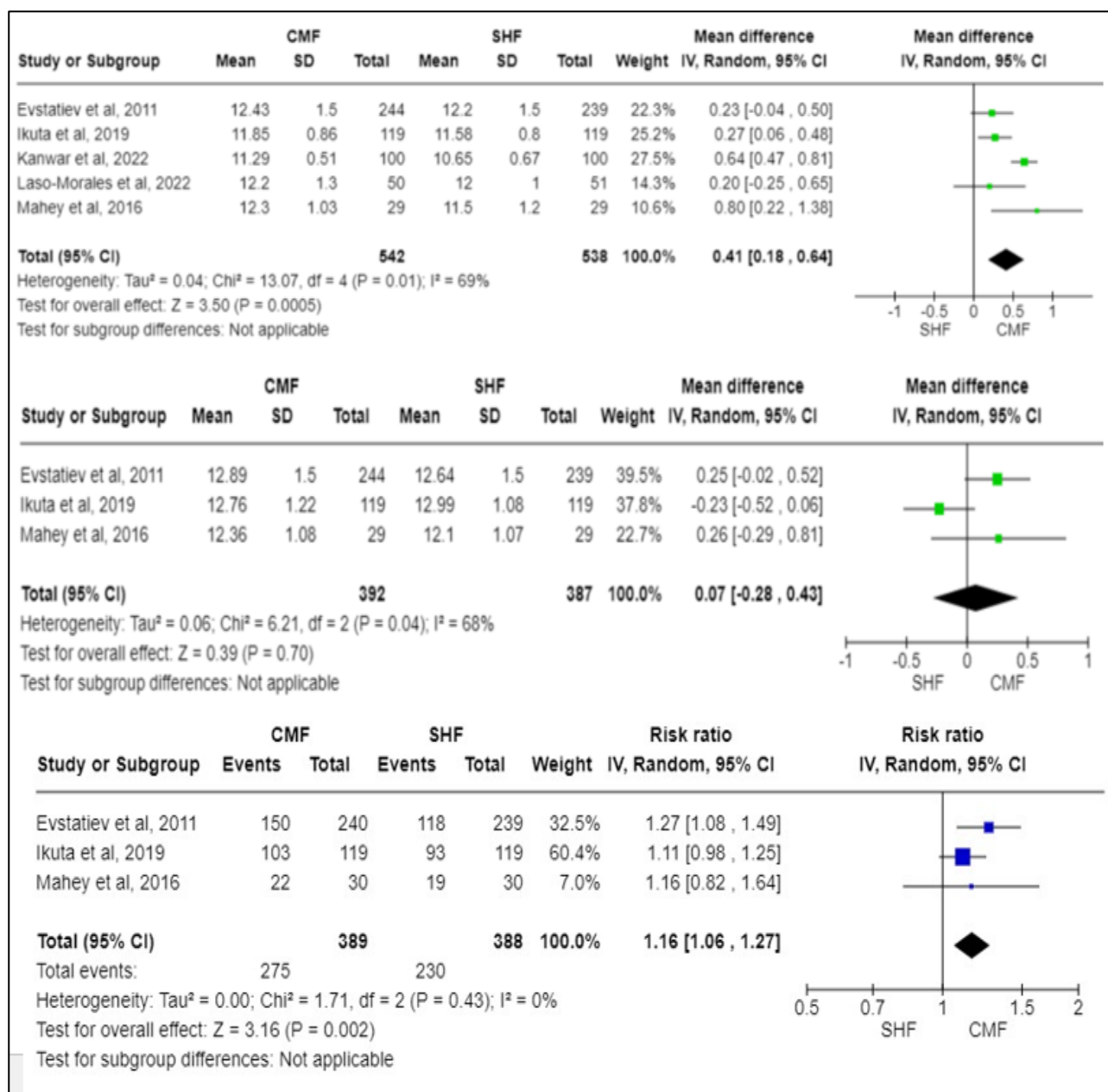
Níveis de hemoglobina e resolução da anemia

O resultado da meta-análise da comparação da CMF e do SHF para o desfecho primário Nível de Hemoglobina para 4 semanas de seguimento, foi avaliado nos 5 estudos incluídos com um total de 1.080 participantes, 542 participantes no grupo CMF e 538 participantes no grupo SHF. Os participantes que receberam CMF tiveram aumento nos níveis de hemoglobina em média 0,41 g/dL comparados com os participantes que receberam SHF após 4 semanas de seguimento (Δ : 0,41 g/dL; IC95%: 0,18 - 0,64). A meta-análise demonstrou que existe evidência de heterogeneidade substancial ($I^2=69\%$) e foi estatisticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 13,07$; $\text{df}=4$, $p=0,01$) entres os estudos incluídos e a evidência foi considerada de muito baixa qualidade. Cabe esclarecer, que o estudo de Mahey et al (2016)¹², apresentava os resultados de 6 semanas de seguimento, porém foi incluído na meta-análise de 4 semanas para todos os desfechos primários por não haver diferenças clínicas relevantes que pudessem alterar o resultado final. E, o estudo de Evstatiev et. al. (2011)¹¹ não trazia os valores do DP então optou-se por adotar os valores basais.

Dos 5 estudos incluídos, apenas 3 tiveram seguimento de 12 semanas, Evstatiev et al, 2011⁸; Ikuta et al, 2019⁹; Mahey et al, 2016¹² que incluíram um total de 779 participantes, 392 participantes no grupo CMF e 387 participantes no grupo SHF (Figura 2). A CMF não se mostrou estatisticamente

significativa em comparação com SHF (DM: 0,07g/dL; IC 95% -0,28-0,43) ao final de 12 semanas. A meta-análise demonstra que existe evidência de heterogeneidade substancial ($I^2=68\%$), e estatisticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 6,21$; $\text{df}=2$, $p=0,04$) entres os estudos incluídos e a evidência foi considerada de muito baixa qualidade.

Figura 2. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para os desfechos primários, níveis de hemoglobina em quatro semanas de seguimento, 12 semanas de seguimento e resolução de anemia, respectivamente.



Foram incluídos os estudos que consideravam resolução da anemia os valores de Hb > 12 g/dL, totalizando 3 estudos (Evstatiev et al, 2011⁸; Ikuta et al, 2019⁹; Mahey et al, 2016¹²), que totalizaram 779 participantes, 392 participantes no grupo CMF e 387 participantes no grupo SHF (Figura 2).

Observa-se que o grupo que utilizou a CMF teve uma taxa 16% maior de resolução da anemia em comparação ao grupo que usou SHF (RR=1,16; IC95%: 1,06 – 1,27). A meta-análise demonstra uma heterogeneidade baixa ($I^2=0\%$) e sem diferença estatisticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 0,04$; $\text{df}=2$, $p=0,98$) entres os estudos incluídos e a evidência foi considerada de muito baixa qualidade.

Níveis de ferritina

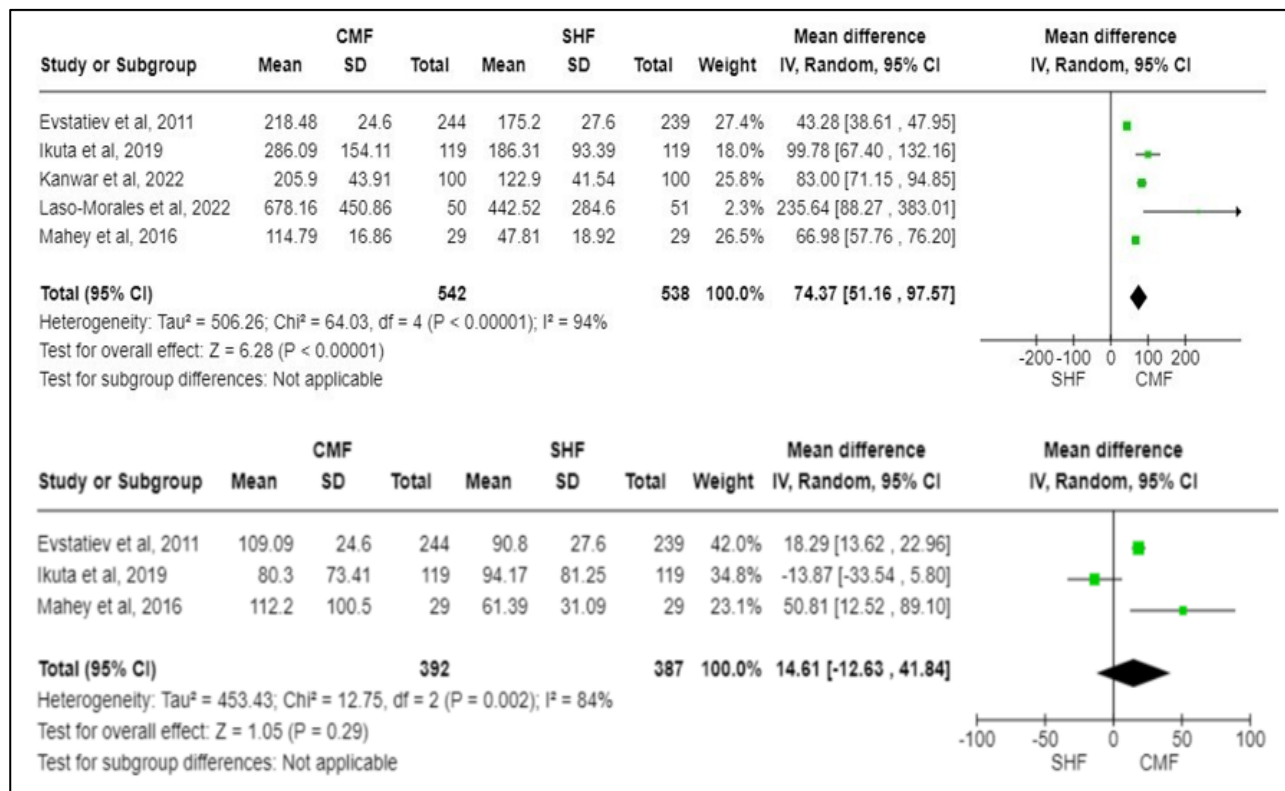
O resultado da comparação da CMF e do SHF para o desfecho primário Nível de Ferritina para 4 semanas de seguimento, foi avaliado nos 5 estudos incluídos e incluiu um total de 1.080 participantes, 542 participantes no grupo CMF e 538 participantes no grupo SHF. Os participantes que receberam CMF tiveram um aumento nos níveis de ferritina em média 74,37 ng/L a mais do que os participantes que receberam SHF após 4 semanas de seguimento (Δ : 74,37 ng/L; IC 95%: 51,16 - 97,57). A metanálise demonstra que existe evidência de heterogeneidade elevada ($I^2=94\%$) e estatisticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 64,03$; $\text{df}=4$, $p< 0,00001$) entres os estudos incluídos e a evidência foi considerada de muito baixa qualidade.

Apesar do estudo de Laso-Morales et al (2022)¹¹ ter um peso de apenas 2,3% entre os estudos incluídos, suspeitou-se que a considerável heterogeneidade pudesse ser atribuída aos valores de ferritina (basais e após as intervenções) significativamente maiores deste estudo em comparação aos demais. Além disso, a população deste estudo tinha indicações para reposição de ferro IV diferente dos demais. Diante disso, foi realizada uma análise de sensibilidade, porém não houve mudança na heterogeneidade ($\text{Chi}^2 = 58,12$; $\text{df}=3$, $p< 0,00001$; $I^2=95\%$).

Dos 5 estudos incluídos, apenas 3 tiveram seguimento de 12 semanas (Evstatiev et al, 2011⁸; Ikuta et al, 2019⁹; Mahey et al, 2016¹²), totalizando 779 participantes, 392 participantes no grupo CMF e 387 participantes no grupo SHF foram incluídos. A CMF não mostrou resultado estatisticamente significativa em comparação com SHF (DM 14,61 ng/L; IC95%: -12,63 - 41,84). A meta-análise demonstra que existe evidência de heterogeneidade elevada ($I^2=84\%$), e estatisticamente significativa

(Chi2 12,75, df=2, p=0,002) entres os estudos incluídos e a evidência foi considerada de muito baixa qualidade.

Figura 3. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para os desfechos primários, níveis de ferritina para 4 semanas seguimento e 12 semanas de seguimento, respectivamente.



Síntese de resultados dos desfechos secundários

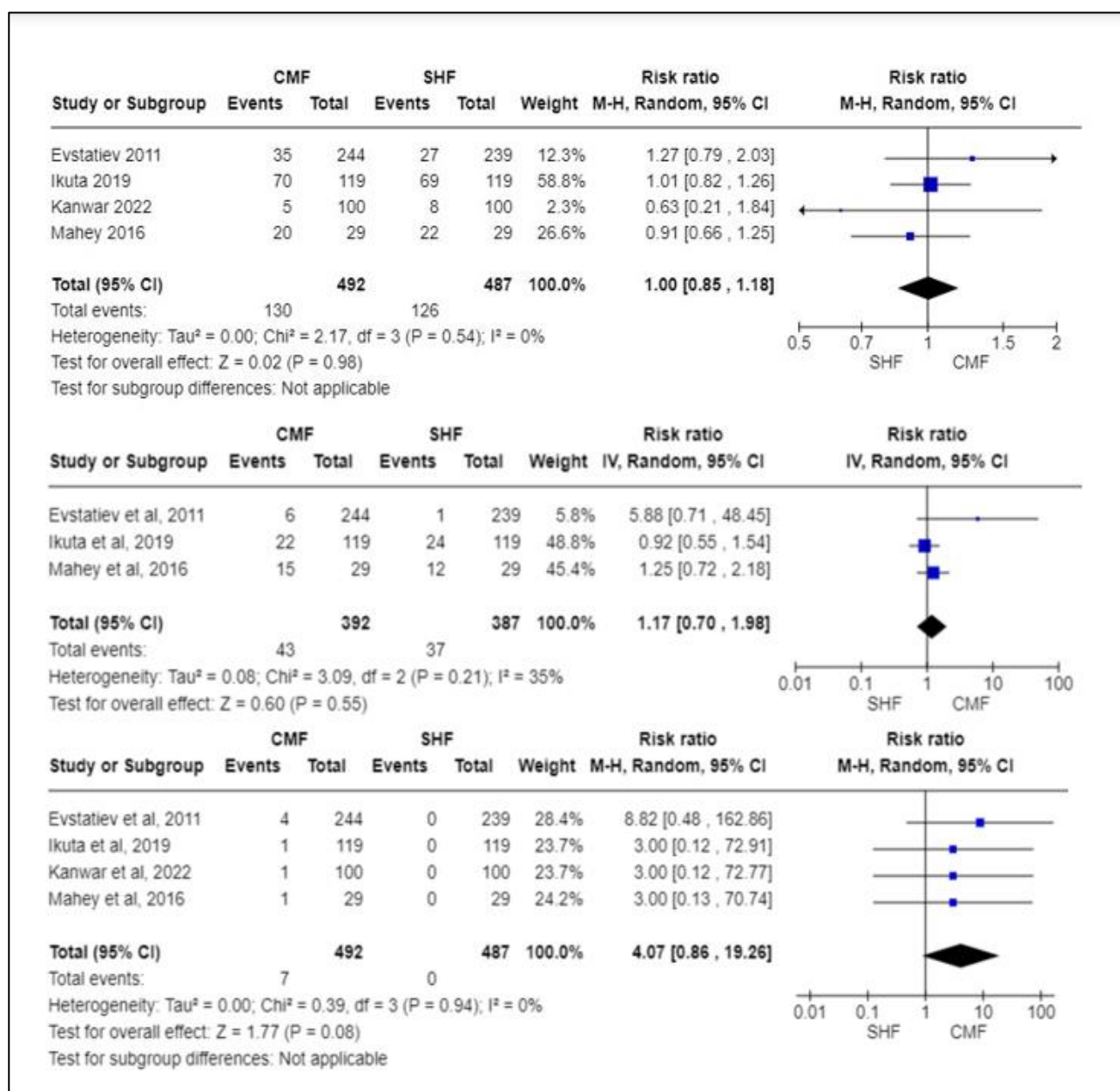
Eventos adversos

Dentre os cinco estudos incluídos, apenas o estudo de Laso-Morales et al.¹¹ não relatou a ocorrência de eventos adversos. Foram realizadas meta-análises dos eventos adversos totais e para os eventos adversos hipofosfatemia e *rash* cutâneo, ambos não são considerados eventos adversos graves, mas foram motivos de interrupção do tratamento. O resultado da meta-análise da comparação entre CMF e SHF para os desfechos eventos adversos, hipofosfatemia e *rash* cutâneo estão demonstrados na figura 4.

O resultado da meta-análise para o desfecho secundário eventos adversos incluiu quatro estudos que

totalizaram 979 participantes, 492 participantes no grupo CMF e 487 participantes no grupo SHF. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa no número de eventos adversos entre os grupos CMF e SHF (RR=1,00; IC95%: 0,85-1,18). A meta-análise demonstra uma baixa heterogeneidade ($I^2=0\%$) e sem diferença estatisticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 2,17$, $\text{df}=3$, $p=0,54$) entres os estudos incluídos.

Figura 4. Meta-análise da comparação entre CMF e SHF para os desfechos eventos adversos, hipofosfatemia e rash cutâneo, respectivamente.



O resultado da meta-análise para o desfecho secundário evento adverso hipofosfatemia incluiu 3 estudos que totalizaram 779 participantes, 392 participantes no grupo CMF e 387 participantes no grupo SHF. Observa-se que o grupo que utilizou a CMF teve uma taxa 17% maior de ocorrência de hipofosfatemia em comparação ao grupo que usou SHF, sem significância estatística (RR=1,17; IC95%: 0,70-1,98). A meta-análise demonstra uma heterogeneidade não importante ($I^2=35\%$) e sem diferença estatisticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 3,09$, $\text{df}=2$, $p=0,21$) entres os estudos incluídos.

Para o desfecho secundário evento adverso rash cutâneo, a meta-análise incluiu 4 estudos que totalizaram 779 participantes, 392 participantes no grupo CMF e 387 participantes no grupo SHF. Observa-se que o grupo que utilizou a CMF teve 4,1 vezes mais ocorrência de rash cutâneo em comparação ao grupo que usou SHF, sem significância estatística (RR=4,07; IC95% 0,86-19,26). A meta-análise demonstra uma heterogeneidade não importante ($I^2=0\%$) e sem diferença estatisticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 0,39$, $\text{df}=3$, $p=0,94$) entres os estudos incluídos.

Qualidade de vida

Apenas o estudo de Evstatiev et al, 2011⁸ avaliou a qualidade de vida dos participantes do estudo. Os instrumentos utilizados foram o Short Form-36 (SF-36) e Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). No grupo CMF a média e o desvio padrão dos componentes físicos e dos componentes mentais do SF-36 foram 44,17 (7,36) e 40,02 (11,04), respectivamente e, do IBDQ foi de 150,8 (35,2). No grupo SHF a média e o desvio padrão dos componentes físicos e dos componentes mentais foram 44,98 (7,23) e 41,30 (11,7), respectivamente e, do IBDQ foi 152,7 (34,4). Este estudo não demonstrou superioridade estatisticamente significativa nos escores de qualidade de vida dos pacientes com ADF que receberam CMF em comparação ao SHF.

Avaliação da certeza no conjunto final da evidência

Após aplicação da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), quanto aos desfechos de mudança nos valores de hemoglobina e ferritina em relação à linha de base nos cinco estudos incluídos na meta-análise, a certeza no conjunto final da evidência, avaliada em consenso pelos pesquisadores, foi considerada muito baixa em todos os domínios avaliados (APÊNDICE 3).

DISCUSSÃO

Pacientes com ADF e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro podem necessitar de reposição de ferro injetável secundária a diversas condições clínicas e/ou doenças de base. No presente trabalho, foram incluídos 1.085 participantes (5 ECR incluídos), sem disparidade significativa na distribuição de participantes entre os grupos de intervenção e comparação, e duração de 12 a 33 meses. A média de idade dos participantes que receberam CMF foi 44,3 anos e do grupo SHF foi 43,0. Assim como no Brasil, onde o sexo feminino corresponde a 57,6% dos casos de anemia, nos 5 estudos selecionados o sexo feminino também foi prevalente.

As duas tecnologias comparadas apresentam características diferentes, segundo as recomendações dos fabricantes, a CMF pode ser administrada em dose de até 1.000 mg de ferro infundida em apenas 15 minutos (administração única), já o SHF limita-se a administrações de até 200 mg de ferro infundida em 30 minutos, respeitando o intervalo entre as aplicações de pelo menos 24hs e dose máxima semanal de 500 mg. No parâmetro custo, a SHF possui um preço de cerca de 7x menor. Porém, uma análise econômica mais robusta é necessária para esclarecer melhor as diferenças reais do custo, considerando-se as demais variáveis econômicas indiretas relacionadas ao tratamento (insumos, material humano, diárias de internação ou ocupação de salas de infusão, resíduos, energia, etc) e o impacto na qualidade de vida da população (deslocamento, afastamento das atividades laborais, comprometimento nas atividades de vida diária, etc).

Durante os tratamentos podem ocorrer reações adversas, classificadas pela literatura como comuns, incomuns ou raras, sendo importante avaliar se estas impactam ou não na adesão ao tratamento e segurança do paciente. Nos artigos incluídos nesse estudo, observou-se a prevalência de reações leves como dor de cabeça, constipação e náuseas, mas também ocorreram reações que necessitaram de pausa no tratamento, como hipofosfatemia e rash cutâneo. A análise comparativa entre os artigos sobre o impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes não pode ser realizada pois este desfecho foi apenas descrito em um único artigo incluído Evstatiev et al, 2011⁸.

Quanto à eficácia terapêutica, os desfechos primários selecionados para esta análise foram os níveis finais de hemoglobina e ferritina, além da resolução da anemia. Em termos gerais, as duas tecnologias elevaram os níveis de hemoglobina e ferritina durante o tempo de seguimento.

Quando avaliado a comparação dos níveis de hemoglobina e ferritina em seguimento de 4 semanas, através de meta-análise que incluíram todos os estudos, a CMF apresentou ser mais eficaz do que a SHF, com uma diferença, em média, de 0,41 g/dL para hemoglobina e, em 74.37 mcg/L, para a ferritina sérica. Para avaliação do resultado de doze semanas, a meta-análise foi composta por apenas 3 estudos devido à diferença metodológica dos estudos quanto ao tempo de seguimento, e não houve diferença significativa entre os dois tratamentos para ambos os desfechos. Esta diferença de resultado entre os tempos de seguimento pode ter sido impactada pelo fato do estudo de maior peso (27,5%) no seguimento de 4 semanas Kanwar et al, 2021¹⁰ ter ficado de fora da análise de 12 semanas.

O parâmetro resolução da anemia, a CMF demonstrou superioridade em relação ao comparador, em média a associação ao efeito de resolução da anemia foi 16% (IC 95% 1,06 a 1,27) superior nos pacientes que receberam a intervenção quando comparado ao SHF. A ausência de heterogeneidade estatística e o IC 95% corroboram para a certeza deste achado. Não houve diferença estatística para a ocorrência dos eventos adversos analisados (hipofosfatemia e rash cutâneo).

A análise da qualidade geral da evidência “muito baixa” demonstra que há pouca confiança no efeito estimado e, é provável que o efeito verdadeiro seja substancialmente diferente deste. Identificamos na literatura uma análise anterior da carboximaltose realizada pela CONITEC que contemplou parte dos estudos analisados nesta pesquisa e que também apresentou a análise geral da evidência como “muito baixa”. Isso pode ser traduzido como a necessidade de um grande debate sobre a incorporação da tecnologia em questão, demandando a perspectiva do SUS e o envolvimento dos demais atores relacionados.

Com relação a avaliação do risco de viés, a maioria dos estudos apresentou alto risco na avaliação pela ferramenta ROB2, o que motivou o rebaixamento da qualidade de evidência em dois níveis em todos os desfechos analisados.

Dentre as limitações individuais dos estudos incluídos na avaliação deste trabalho destaca-se a trazido pela publicação do Ikuta et al. 2019⁹, o qual cita a restrição da população a mulheres jovens (não incluindo homens ou mulheres após a menopausa), além da exclusão de pacientes com anemia renal. A publicação de Laso-Morales et al. 2022¹¹, não avaliou parâmetros inflamatórios da população estudada. Por último, Mahey et al. 2016¹² citou como limitação a falta de recursos suficientes para

testar níveis séricos de ferro dos pacientes com maior frequência.

Entre as limitações deste trabalho, destaca-se a pequena quantidade de estudos incluídos, o que pode trazer resultados com menor certeza estatística para a tomada de decisões, e a dificuldade de extrapolação dos resultados para importantes subgrupos de pacientes com ADF como grávidas, pacientes com insuficiência renal, pacientes cirúrgicos, cardiopatas, crianças, entre outros, uma vez que a maioria dos artigos incluídos contemplaram apenas 2 subtipos populacionais de pacientes com diagnóstico de anemia por deficiência (mulheres com sangramento uterino e doenças inflamatórias intestinais). Outro aspecto relevante é a ausência de uma análise econômica robusta para que seja comparada a custo-efetividade da CMF, já que o fator custo parece ser uma característica com considerável diferença entre as tecnologias.

Segundo os resultados encontrados, como a CMF mostrou-se eficaz em comparação ao SHF, dessa forma, seria importante realizar uma avaliação econômica a fim de analisar a viabilidade econômica de incorporação do medicamento na perspectiva adotada pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os parâmetros importantes a serem discutidos seriam os custos diretos e indiretos dos medicamentos por infusão, pois, as doses e a frequência posológica para o tratamento são diferentes, além do horizonte temporal. Dessa forma, a análise poderia direcionar para quais populações e cenários seriam economicamente viáveis para o fornecimento pela rede pública.

CONCLUSÃO

A CMF demonstrou superioridade terapêutica na maioria dos desfechos avaliados, principalmente no desfecho resolução da anemia. Apesar disto, não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos substitutos de níveis finais de hemoglobina e ferritina no seguimento de 12 semanas e nos desfechos dos eventos adversos. A certeza no conjunto final da evidência muito baixa e a restrição dos subtipos da população com ADF tornam incerta a interpretação do real benefício clínico da utilização da CMF em comparação ao SHF disponível no SUS. Aspectos como adesão ao tratamento, impacto na qualidade de vida e análise econômica robusta, devem ser analisados para substanciar a tomada de decisão sobre a incorporação desta tecnologia. Portanto, podemos afirmar que a CMF possui segurança semelhante ao SHF, mas sua superioridade terapêutica, sobretudo na resolução da

anemia, pode ser confirmada por ECR maiores, que contemplem outros subtipos populacionais, mais robustos e com baixo risco de viés.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos professores e coordenadores do Curso de Elaboração de Parecer Técnico Científico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz – HAOC/PROADI-SUS.

REFERÊNCIAS

1. Auerbach, M. Causas e diagnóstico de deficiência de ferro e anemia ferropriva em adultos. UpToDate; 2023 [citado 3 de outubro de 2023].
2. Auerbach, M, Deloughery, TG. Tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos. UpToDate; 2023 [citado 3 de outubro de 2023].
3. 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.
4. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2010 [citado 18 de setembro de 2023];32(3):240–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000300011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos Em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2022. Ministério da Saúde; 2022.
6. Sucrofer® (sacarato hidróxido férrico 20mg/ml) [bula na internet]. Embu-Guaçu: União Química Farmacêutica Nacional S/A; 2022 [citado 4 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos>
7. Bailie GR, Mason NA, Valaoras TG. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. Hemodialysis International [Internet]. janeiro de 2010 [citado 23 de setembro de 2023];14(1):47–54. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1542-4758.2009.00409.x>

8. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e2. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.005

9. 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

10. Kanwar S, Vats Sumit, Nawaz AS, Sinha BK, Nayyar PS. The Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Comparison to Iron Sucrose Among Mild to Moderate Iron Deficiency Anemics: A Comparative Study from North India. *Journal of CardiovascularDiseaseResearch*. 2022;13(01):431-8.

11. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfus*. Published online 2021:310-318. doi:10.2450/2021.0157- 21

12. Mahey R, Kriplani A, Mogili KD, Bhatla N, Kachhawa G, Saxena R. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;133(1):43-48. doi:10.1016/j.ijgo.2015.09.007

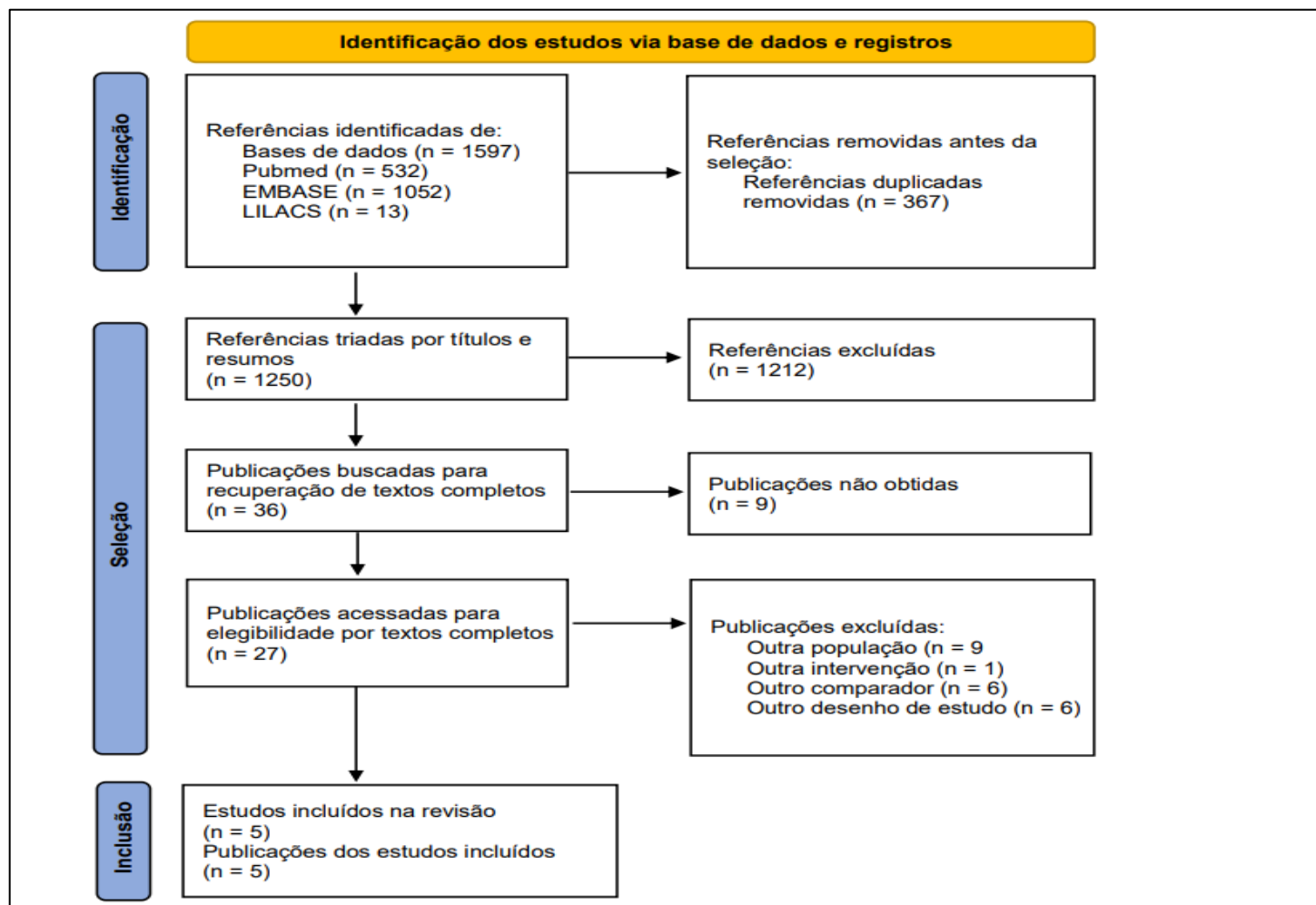
24. Malaysian Health Technology Assessment. Intravenous iron for iron deficiency anaemia. Portal rasmi kementerian kesihatan malaysia [Internet]. [citado 6 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.moh.gov.my/index.php/database_stores/store_view_page/30/341

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca realizadas nas bases de dados

Bases de dados 28/05/2023	Estratégia de busca completa	Total
MEDLINE VIA PUBMED	((((((((((Anemia, Iron-Deficiency[MeSH Terms]) OR (Anemia, Iron-Deficiency)) OR (Anemia, Iron Deficiency)) OR (Iron-Deficiency Anemia)) OR (Iron Deficiency Anemia)) OR (Anemias, Iron-Deficiency)) OR (Anemias, Iron Deficiency)) OR (Iron-Deficiency Anemias)) OR (Iron Deficiency Anemias)) AND (((((((ferric carboxymaltose[Supplementary Concept]) OR (ferric carboxymaltose)) OR (iron carboxymaltose)) OR (iron dextrin-maltose)) OR (Ferinject)) OR (VIT-45)) OR (VIT 45)) OR (injectafer))	532
EMBASE	('iron deficiency anemia'/exp OR 'anaemia, hypochromic' OR 'anaemia, iron deficiency' OR 'anaemia, iron-deficiency' OR 'anaemia, microcytic hypochromic' OR 'anemia, hypochromic' OR 'anemia, iron deficiency' OR 'anemia, iron-deficiency' OR 'anemia, microcytic hypochromic' OR 'siderotic anaemia' OR 'siderotic anemia' OR 'ferriprive anaemia' OR 'ferriprive anemia' OR 'hypochrome anaemia' OR 'hypochrome anemia' OR 'hypochromic anaemia' OR 'hypochromic anemia' OR 'hypochromic iron deficiency anaemia' OR 'hypochromic iron deficiency anemia' OR 'hypochromic microcytic anaemia' OR 'hypochromic microcytic anemia' OR 'hypoferrous anaemia' OR 'hypoferrous anemia' OR 'iron deficiency anaemia' OR 'iron deficiency anemia' OR 'iron deficient anaemia' OR 'iron deficient anemia' OR 'iron refractory anaemia' OR 'iron refractory anemia' OR 'iron-deficiency anaemia' OR 'iron-deficiency anemia' OR 'microcytic hypochromic anaemia' OR 'microcytic hypochromic anemia' OR 'sideropenic anaemia' OR 'sideropenic anemia') AND ('ferric carboxymaltose'/exp OR 'eiseninject' OR 'ferinject' OR 'ferric carboxymaltose' OR 'injectafer' OR 'iroprem' OR 'poly [dextro glucopyranosyl (1-4)] dextro gluconic acid complex of hydrated iron oxide' OR 'renegy' OR 'z 213' OR 'z213')	1052
LILACS	((mh:(Anemia Ferropriva)) OR (mh:(anemia ferropénica)) OR (mh:(Anémie par carence en fer)) OR (mh:(Anemia, Iron-Deficiency)) OR (Anemia por Deficiência de Ferro) OR (Anémie sidéropénique) OR (Anémie par carence martiale) OR (Anémie hypochrome ferriprive) OR (Anémie ferriprive) OR (Anemias, Iron Deficiency) OR (Anemias, Iron-Deficiency) OR (Iron Deficiency Anemias) OR (Iron-Deficiency Anemias) OR (Iron Deficiency Anemia) OR (Iron-Deficiency Anemia) OR (Anemia, Iron Deficiency) OR (exC15.378.071.196.300\$) OR (exC18.452.565.400.500\$) OR (exSP6.990.625.344.127.255\$)) AND ((carboximaltose férrica) OR (ferric carboxymaltose) OR (iron carboxymaltose) OR (iron dextrin-maltose) OR (ferinject) OR (injectafer) OR (VIT 45) OR (VIT-45))	13

Apêndice 2. Fluxograma de seleção – PRISMA.



Apêndice 3. Avaliação da certeza no conjunto final da evidência através do sistema GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Carboximaltos e férrica	Sacarato hidróxido férrico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hemoglobina (seguimento: média 4 semanas; Escala de: 0 para 100)												
5	ensaio clínico randomizados	muito grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	542	538	-	MD 0.41 mais alto (0.18 mais alto para 0.64 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	
Hemoglobina (seguimento: média 12 semanas; Escala de: 0 para 100)												
3	ensaio clínico randomizados	muito grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	392	387	-	MD 0.07 mais alto (0.28 menor para 0.43 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	
Ferritina sérica (seguimento: média 4 semanas; Escala de: 0 para 100)												
5	ensaio clínico randomizados	muito grave ^a	muito grave ^e	grave ^c	não grave	nenhum	542	538	-	MD 74.37 mais alto (51.16 mais alto para 97.57 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	
Ferritina sérica (seguimento: média 12 semanas; Escala de: 0 para 100)												
3	ensaio clínico randomizados	muito grave ^a	grave ^e	grave ^c	grave ^d	nenhum	392	387	-	MD 14.61 mais alto (12.63 menor para 41.84 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	
Resolução da Anemia (seguimento: média 12 semanas)												
3	ensaio clínico randomizados	muito grave ^a	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	275/389 (70.7%)	230/388 (59.3%)	RR 1.16 (1.06 para 1.27)	95 mais por 1.000 (de 36 mais para 160 mais)	⊕○○○ Muito baixa	

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

a. A maioria dos estudos (maior peso) apresentaram alto risco de viés segundo ferramenta ROB2.

b. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível devido a heterogeneidade estatística (P<0.1; I² elevado)

c. Os estudos se concentram em 2 subtipos de paciente: mulheres com sangramento uterino e pacientes com sangramento intestinal (câncer colorretal e doença inflamatória intestinal).

d. O IC cruza a linha de efeito nulo e pode ou não gerar benefício importante.

e. A certeza da evidência foi rebaixada em dois níveis devido a heterogeneidade estatística (P<0.1; I² elevado, pouca sobreposição do IC, estimativas pontuais diferentes).