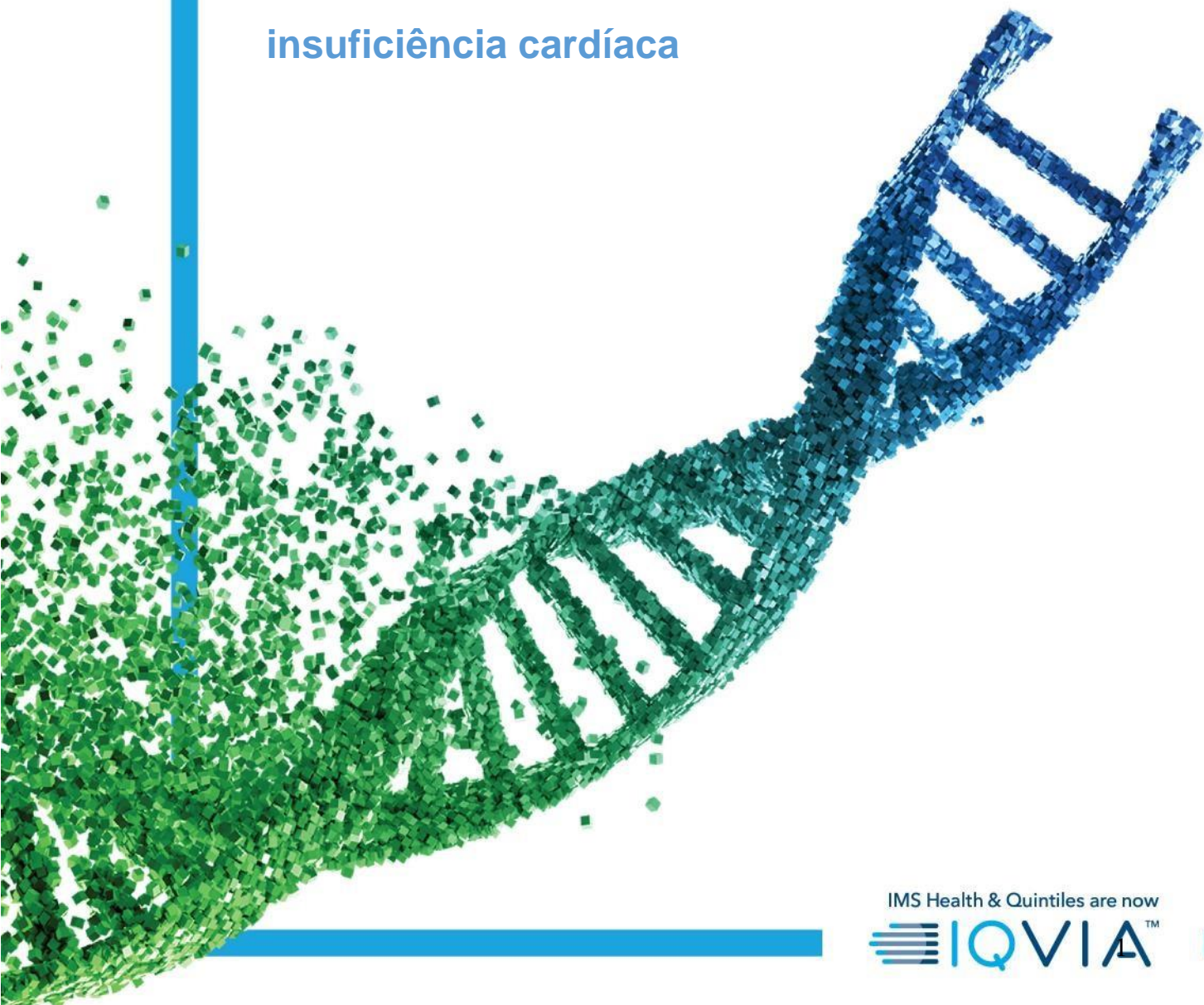


PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Eficácia e segurança da Carboximaltose
férica no tratamento da deficiência de ferro,
com ou sem anemia, em pacientes com
insuficiência cardíaca



TAKEDA

PROJETO: Eficácia e segurança da Carboximaltose férrica
Ferinject® no tratamento da deficiência de ferro,
com ou sem anemia, em pacientes com
insuficiência cardíaca

Preparado para: TAKEDA

Preparado por: IQVIA, RWI

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Características da doença.....	9
1.2. Aspectos Epidemiológicos.....	11
1.3. Tratamento.....	13
1.4. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.....	14
1.5. Carga da doença	15
1.6. Necessidades não atendidas	17
2. TECNOLOGIA	19
2.1. Descrição da Tecnologia Avaliada	19
2.1. Descrição das Tecnologias Alternativas	21
2.2. Objetivo.....	22
3. REVISÃO DA LITERATURA	24
3.1. Bases de Dados e Estratégia de Busca	24
3.2. Critérios de Seleção e Exclusão dos Estudos	24
2.3. Critérios de Avaliação da Qualidade.....	26
2.4. Descrição dos Estudos Seleccionados	27
6. Conclusão	32
3. REFERÊNCIAS	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação funcional, segundo a New York Heart Association	10
Tabela 2. Cálculo total de ferro necessário para uso considerando única dose de carboximaltose férrica (Ferinject®) para correção de deficiência de ferro.	13
Tabela 3 - Série história de cobertura da ANS	Erro! Indicador não definido.
Tabela 4 - Dados da população brasileira com relação à cobertura de saúde (65, 66)	Erro! Indicador não definido.
Tabela 5 - Dados referência SUS sobre IC(62-64)	Erro! Indicador não definido.
Tabela 6 - Projeção para ANS de casos de IC	Erro! Indicador não definido.
Tabela 7 - Projeção de vidas cobertas pela saúde suplementar com IC e insuficiência de ferro	Erro! Indicador não definido.
Tabela 8 - Preço fábrica de Ferinject.....	Erro! Indicador não definido.
Tabela 9 - Preço fábrica de Noripurum EV	Erro! Indicador não definido.
Tabela 10 – Número de ampolas de Ferinject necessárias e seu custo .	Erro! Indicador não definido.
Tabela 11 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo	Erro! Indicador não definido.
Tabela 12 - Dose máxima diária de infusão de Ferinject e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro(35).....	Erro! Indicador não definido.
Tabela 13 - Dose máxima diária de infusão de Noripurum EV e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro(69).....	Erro! Indicador não definido.
Tabela 14 - Série histórica da taxa de inflação Brasil (IPCA)(71) ...	Erro! Indicador não definido.
Tabela 15 - Preço da infusão de ferro	Erro! Indicador não definido.
Tabela 16 - Cenário 1, <i>market share</i> fixo de Ferinject	Erro! Indicador não definido.
Tabela 17 - Cenário 2, <i>market share</i> variável de Ferinject	Erro! Indicador não definido.
Tabela 18 - Variáveis da análise de sensibilidade <i>one-way</i>	Erro! Indicador não definido.
Tabela 19 - Impacto orçamentário ano a ano no cenário com <i>market share</i> fixo de Ferinject.....	Erro! Indicador não definido.
Tabela 20 - Impacto orçamentário ano a ano no cenário com <i>market share</i> variável de Ferinject.....	Erro! Indicador não definido.

Tabela 21 – Número de ampôlas de Ferinject necessárias e seu custo .**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 22 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 23 - Preço da infusão de ferro**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 24 - Custo total e incremental entre os tratamentos por paciente **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma das publicações selecionadas	25
Figura 2 - Fluxograma e segmentações utilizados para definir o tamanho da população elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar em 2021	Erro! Indicador não definido.
Figura 3 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Ferinject (35).....	Erro! Indicador não definido.
Figura 4 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Noripurum EV (69)	Erro! Indicador não definido.
Figura 5 - Resultados da pesquisa do custo médio de uma infusão em 36 serviços de saúde (70)	Erro! Indicador não definido.
Figura 6 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share fixo de Ferinject.....	Erro! Indicador não definido.
Figura 7 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share variável de Ferinject.....	Erro! Indicador não definido.
Figura 8 - Número de pacientes ano a ano no braço de tratamento padrão de ambos os cenários	Erro! Indicador não definido.
Figura 9 - Impacto orçamentário ano a ano no cenário com market share fixo de Ferinject.....	Erro! Indicador não definido.
Figura 10 - Impacto orçamentário ano a ano no cenário com market share variável de Ferinject.....	Erro! Indicador não definido.
Figura 11 - Gráfico tornado para o Cenário 1	Erro! Indicador não definido.
Figura 12 - Características dos estudos (72)	Erro! Indicador não definido.
Figura 13 - Gráfico de dispersão em floresta mostrando o efeito da suplementação de ferro sobre hospitalização por IC (72).....	Erro! Indicador não definido.
Figura 14 - Características do estudo (73).....	Erro! Indicador não definido.
<i>Figura 15 - Gráfico de dispersão em floresta mostrando o efeito da suplementação de ferro sobre hospitalização por IC (73)</i>	Erro! Indicador não definido.
Figura 16 - Custo de tratamento com Ferinject e Noripurum por paciente	Erro! Indicador não definido.

RESUMO EXECUTIVO

Título	Carboximaltose férrica para tratamento da deficiência de ferro, com ou sem anemia em pacientes com insuficiência cardíaca
Especialidade envolvida	Ferinjet® (Carboximaltose Férrica)
Descrição da tecnologia	Solução injetável intravenosa indicado para tratamento de pacientes com deficiência de ferro, principalmente quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser administradas, e tem como mecanismo de ação a liberação controlada de ferro
Justificativa	O tratamento de anemia por deficiência de ferro geralmente é feito com a utilização de ferro por via oral, porém essa alternativa em alguns casos está relacionada com falta de eficácia, intolerância e eventos adversos.
População-alvo	Pacientes com deficiência de ferro, com ou sem anemia, na insuficiência cardíaca
Descrição da evidência científica clínica	Informações cumulativas de estudos randomizados, controlados, multicêntricos e metanálises suportam a eficácia da carboximaltose férrica em pacientes com deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro associado a insuficiência cardíaca. Além disso, a carboximaltose férrica pode ser considerada segura pois os estudos também mostram uma pequena proporção de eventos adversos. Dessa forma, aparece como uma importante opção para aplicação de altas doses de ferro em uma única infusão em 15 minutos, a fim de obter a rápida reposição dos estoques de ferro. Além de promover a redução de hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca.
Recomendação quanto ao uso da tecnologia:	Favorável

1. INTRODUÇÃO

1.1 Características da doença

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa que afeta o coração, causando uma diminuição de sua capacidade de bombear sangue de maneira eficiente – ou seja, de uma forma que atenda a demanda metabólica dos tecidos – ou faça apenas com elevadas pressões de enchimento. Essa síndrome é causada por alterações estruturais ou funcionais do coração, resultando na redução do débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço, o que acaba gerando os sinais e sintomas observados na síndrome (1, 2)

A IC pode ser causada por uma anormalidade na função sistólica, produzindo redução do volume sistólico (IC sistólica); ou anormalidade na função diastólica, levando a defeito no enchimento ventricular (IC diastólica), que também determina sintomas típicos de IC. No entanto, em muitos pacientes, coexistem as disfunções sistólica e diastólica. Neste contexto, convencionou-se definir os pacientes com IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Trata-se de uma doença com uma importante taxa de internação hospitalar e, a despeito de novas terapêuticas, ainda apresenta alto nível de mortalidade, principalmente em fase avançada (1, 3)

De maneira geral, a IC pode ser dividida em crônica, onde se mostra como uma doença progressiva e persistente, ou aguda, onde a doença causa alterações rápidas ou graduais de sinais e sintomas, resultando em necessidade de intervenção imediata. A maioria das doenças que levam à IC caracterizam-se pela presença de baixo débito cardíaco (muitas vezes compensado) no repouso ou no esforço (IC de baixo débito), porém, algumas situações clínicas de alto débito também podem levar a IC. Entre as doenças que levam ao desenvolvimento da IC, podemos mencionar a diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, entre outros. (1) Existem diversas classificações de IC de acordo com diferentes critérios para acompanhar a progressão da doença e seu impacto no paciente. Entre elas, a classificação funcional de acordo com a New York Heart Association (NYHA) continua sendo a classificação mais utilizada para descrever a gravidade dos sintomas e a severidade da IC. Esta classificação se baseia no grau de tolerância ao exercício, e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso (Tabela 1). Essa classificação permite avaliar o paciente clinicamente, além de auxiliar no manejo

terapêutico e se relacionar com o prognóstico. (4) Na tabela 1, encontram-se as diferentes classificações de acordo com a NYHA.

Tabela 1. Classificação funcional, segundo a New York Heart Association

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Fonte: Adaptado de "The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Ed. Boston: Little, Brown, 1994.

A Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) está associada a eventos de curto e longo prazo, que levam a problemas de saúde relacionados a qualidade de vida (QV). Vários fatores influenciam o curso clínico dos pacientes com IC. Entre estes fatores está a deficiência de ferro, que é muito frequente na IC e está associada a um resultado clínico desfavorável e um pior prognóstico (5-7).

O desenvolvimento de anemia na IC é complexo e multifatorial. Anormalidades na eritropoiese são predominantes na IC, além de contribuir para disfunções renais e ativação de citocinas neuro-hormonais e pró-inflamatórias, levando ao estado de deficiência de ferro. Além disso, as dificuldades na absorção de ferro e redução da reabsorção de ferro reciclado contribuem para sua deficiência. A insuficiência de ferro é significativamente alta em todo o mundo, incluindo países em desenvolvimento como a Índia. Um estudo com a população indiana relatou deficiência de ferro em 76% dos casos de IC e 48,7% apresentavam deficiência absoluta. (8, 9) A deficiência de ferro, mesmo na ausência de anemia, é conhecida por reduzir o desempenho aeróbico e resultar em intolerância ao exercício (10). Quando a deficiência de ferro é tratada, ocorre melhora da função cardíaca, dos sintomas clínicos, do pico de consumo de oxigênio, do aumento tolerância ao exercício, juntamente com melhora da remodelagem cardíaca (11)

Além disso, anemia na ICC está associada a aumentos da massa ventricular esquerda, aumento de marcadores de IC, como os peptídeos natriuréticos e maior

número de hospitalizações recorrentes. Em uma metanálise que avaliou a relação de anemia e mortalidade na IC, verificou-se que a presença de anemia aumentava o risco de morte na IC em comparação com a população não anêmica (46,8% vs 29,5%) em seis meses de acompanhamento. (12) A deficiência de ferro é uma comorbidade prevalente nos pacientes com IC e, quando presente, piora a evolução, a qualidade de vida e aumenta a mortalidade, sendo fator preditor de morte na IC isoladamente (13-15). Atualmente é de conhecimento que qualquer grau de anemia pode piorar a evolução do doente portador de IC. Vários estudos apontam que a diminuição de 1 g/dl de hemoglobina (Hb) pode aumentar a mortalidade desses pacientes em 15,8%. Dessa forma, identificar pacientes que apresentam anemia entre os portadores de IC, assim como a etiologia do processo anêmico e adotar terapêutica específica adequada, podem modificar a evolução dos pacientes com IC. (16-18)

1.2. Aspectos Epidemiológicos

A IC tem sido apontada como um importante problema de saúde pública e considerada como uma nova epidemia com elevada morbimortalidade. Dados atualizados da *American Heart Association* estimam prevalência de 5,1 milhões de indivíduos com IC somente nos Estados Unidos, no período de 2007-2012. As projeções mostram que a prevalência da IC aumentará 46% de 2012-2030, resultando em mais de 8 milhões de pessoas acima dos 18 anos de idade com IC. A prevalência em ascensão se deve provavelmente ao aumento da expectativa de vida, uma vez que a IC acomete de forma preponderante faixas etárias mais elevadas. (19, 20)

Apesar de avanços na terapêutica da IC, a síndrome mantém-se como patologia grave, afetando, no mundo, mais de 23 milhões de pessoas. A sobrevivência após 5 anos de diagnóstico pode ser de apenas 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária, aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos. Dados recentes distinguem a mortalidade tardia (1 ano) entre portadores de IC crônica, de acordo com a classificação por fração de ejeção. O perfil clínico da IC crônica, em geral, envolve indivíduos idosos portadores de etiologias diversas, sendo a isquêmica a mais prevalente, com alta frequência de comorbidades associadas. (21, 22)

Entretanto, na América Latina, com suas particularidades sociais, econômicas e culturais, é observado um perfil clínico distinto. Baixo investimento na saúde, inadequado acesso ao atendimento e acompanhamento insuficiente nos serviços em

nível primário ou terciário são potenciais fatores de risco, e, consequentemente, inúmeros processos fisiopatológicos favorecem o desenvolvimento da IC. No Brasil, dados do registro BREATHE (*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*) mostraram como principal causa de re-hospitalizações a má adesão à terapêutica básica para IC, além de elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, posicionando o Brasil como uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental. Além disso, apresenta controle inadequado de hipertensão arterial e diabetes, e a persistência de doenças negligenciadas está entre causas frequentes da IC. (23)

A mortalidade intra-hospitalar está compreendida entre 3% a 4% dos pacientes admitidos por IC aguda em estudos prévios, enquanto que a taxa de mortalidade no registro BREATHE supera o dobro do encontrado nos registros americanos e europeus. Indicadores de qualidade assistencial baseados nas orientações de alta hospitalar foram atingidos em menos de 65% dos pacientes. A mortalidade intra-hospitalar afetou 12,6% do total dos pacientes incluídos. O estudo BREATHE demonstrou a alta mortalidade intra-hospitalar dos pacientes admitidos com IC aguda no Brasil, somada à baixa taxa de prescrição de medicamentos baseados em evidências. (24, 25)

Aproximadamente um terço dos pacientes com IC apresentam anemia, que normalmente está associada a pior prognóstico para esses pacientes. Nesses pacientes com IC, a anemia é causada por doenças crônicas, por deficiência de ferro, anemia dilucional e anemia secundária à insuficiência renal. Devido a essa heterogeneidade, é recomendado realizar a investigação das causas da anemia com análise dos índices (tamanho e pigmentação) das hemácias, contagem de reticulócitos, esfregaço periférico, investigação de deficiência de ferro (ferro sérico, ferritina e saturação da transferrina), dosagem de B12 e ácido fólico, e creatinina (avaliação da função renal). Após identificação das causas, pode-se fornecer o tratamento específico, conforme o resultado das investigações. (1)

A prevalência da anemia depende da população estudada e do estágio da IC, conforme estudos que mostram a incidência de 9,0 % a 79,1% (21-23, 26-30), sendo mais frequente nos subgrupos de pacientes negros e idosos. A Organização Mundial de Saúde define anemia nos homens como valores de hemoglobina < 13,0 g/dl e nas mulheres < 12g/dl. (3)

1.3. Tratamento

Alguns fármacos utilizados no tratamento da IC podem também causar anemia, como os inibidores da enzima de conversora de angiotensina, os bloqueadores dos receptores de angiotensina I e o carvedilol, pois provocam inibição da produção de eritropoietina. Estudos revelam que disfunção renal, diminuição do índice de massa corporal, idade avançada, sexo feminino e disfunção ventricular são fatores que estão relacionados com maior incidência da anemia. (26, 27)

Metade dos pacientes com IC têm deficiência de ferro que, nessa população específica, pode ser definida como ferritina sérica < 100 mg/L ou ferritina entre 100 e 299 mg/L com saturação da transferrina < 20%. Todos os pacientes com IC devem ter dosadas a ferritina sérica e a saturação da transferrina. A deficiência de ferro, com ou sem anemia, está associada a prognóstico pior. A reposição de ferro por via intravenosa mostrou-se eficaz em aumentar a capacidade funcional, melhorar a qualidade de vida e reduzir as hospitalizações tanto em ICFeP quanto em ICFeR. (31-33). Já a reposição oral, mesmo com doses altas, não se mostrou melhor que o placebo. (34).

Para os pacientes que necessitam de reposição de ferro, o tratamento consiste no uso de sacarato de ferro até 600 mg por semana, durante 5 semanas para anemia (<12,5 g/dL em homens e <11,5 g/dL em mulheres) e deficiência de ferro (ferritina <100 ng/ml e/ou saturação de transferrina <20%); ou com carboximaltose férrica (Ferinject®) conforme descrito na Tabela 2, seguido de monitoramento periódico.

Tabela 2. Cálculo total de ferro necessário para uso considerando única dose de carboximaltose férrica (Ferinject®) para correção de deficiência de ferro.

Hemoglobina		Peso Corporal Paciente		
g/dL	mmol/L	>35kg	35kg a <70kg	≥70kg
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 a <14	6,2 a <8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥14 a 15	≥8,7 a 9,3	500 mg	500 mg	500 mg

O tratamento com sacarato de ferro EV necessita um cálculo previamente estabelecido que envolve o grau de deficiência de ferro, denominado fórmula de Ganzzone, que considera o peso corpóreo do paciente, taxas de hemoglobina, volume e dose de ferro necessários para o tratamento e número adequado de infusões. Assim,

para um paciente de 70kg com hemoglobina de 10,5 g/dL são recomendadas 12,5 ampolas de 5ml, ou seja, 1250 mg de ferro, necessitando 6 infusões para o tratamento.

Já com carboximaltose férrica (Ferinject®), por se tratar de uma nova formulação de ferro endovenoso, possibilita a administração de altas doses de ferro de forma segura e mais simples em comparação com o sacarato de ferro. A dose cumulativa para reposição de ferro é determinada com base no peso corporal e no nível de hemoglobina do paciente, Tabela 2. O tratamento não deve exceder 1000 mg de ferro por semana, sendo a administração de ≥ 500 mg a 1000 mg realizada em 15 minutos. Assim, de acordo com a bula do carboximaltose férrica (Ferinject®), é recomendado que para um paciente de 70 kg com valores médios de hemoglobina de 10,5 g/dL a dose administrada seja de 1000 mg. (35)

1.4. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Segundo diretrizes internacionais e que representam relevante influência nas condutas clínicas pelo mundo destacam-se as diretrizes da *2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice* (36) e da *2017 Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure)* (37) que recomendam o uso da carboximaltose férrica (Ferinject®) como tratamento sugerido na suplementação de ferro em paciente anêmico com insuficiência cardíaca. As recomendações de tratamento descritas nas diretrizes, em geral, estão associadas com os níveis de hemoglobina e peso corporal dos pacientes, seguido de monitoramento trimestral, conforme Tabela 2. **Cálculo total de ferro necessário para uso considerando única dose de carboximaltose férrica (Ferinject®) para correção de deficiência de ferro.**

A deficiência de ferro é uma condição tratável. Dados de ensaios clínicos randomizados realizados em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção (HFrEF) e deficiência de ferro demonstraram melhorias na capacidade de exercício e qualidade de vida, e uma redução nas hospitalizações após o tratamento com ferro intravenoso. O benefício clínico de tratar a deficiência de ferro em pacientes

com ICC é refletido na última publicação da Sociedade Europeia de Cardiologia 2016 para IC, em que a deficiência de ferro é reconhecida como uma co-morbilidade importante, independente da anemia, e recomendações específicas relativas ao seu diagnóstico e tratamento são fornecidos. (38)

A diretriz Europeia recomenda que em pacientes com IC de classe II e III da NYHA e deficiência de ferro (ferritina <100 ng / mL ou 100 a 300 ng / mL se a saturação da transferrina for <20%), a reposição intravenosa de ferro pode ser razoável para melhorar a status e QV. A avaliação inicial de rotina de todos os pacientes com IC inclui uma avaliação para anemia, além de outras medidas laboratoriais de referência. Anemia é independentemente associados com a gravidade da doença, e a deficiência de ferro parece ser unicamente associada à redução da capacidade de exercício. Quando a deficiência de ferro é diagnosticada e após avaliação completa por causa, a reposição intravenosa de ferro pode melhorar capacidade de exercício e QV. (36)

Alinhado as diretrizes internacionais, a Sociedade Brasileira de Cardiologia em 2018 publicou nova atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, onde sugere a reposição de ferro por via intravenosa na ICFeR com deficiência de ferro, mesmo na ausência de anemia, para aumentar capacidade de exercício, melhorar qualidade de vida e reduzir hospitalização. Foram usados como referência estudos que indicam o uso da carboximaltose férrica (Ferinject®) como opção de escolha e com recomendação a favor da tecnologia e nível de evidência robustos, por meio de dados obtidos de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade e concordantes com metanálises.(1)

1.5. Carga da doença

Estudos em países da América do Norte e Europa apontam prevalência de 2% a 3% em indivíduos acima de 65 anos, sendo potencialmente maior em países subdesenvolvidos. Entre as causas cardiovasculares, a IC apresenta o maior custo global e por indivíduo. Em 2012, somente com internações hospitalares no sistema público, foram gastos R\$ 356,9 milhões, mais que a metade dos gastos com todas as condições cardiovasculares tratadas.(38)

A IC é a principal causa de internação hospitalar, baseado em dados disponíveis de cerca de 50% da população sul-americana. O retrato mais abrangente da situação

das internações por IC no Brasil pode ser obtido através das análises dos registros do DATASUS. Dados demonstram que apenas no ano de 2012 houve 26.694 óbitos por IC no Brasil. Para o mesmo ano, das 1.137.572 internações por doenças do aparelho circulatório, em torno de 21% foram devidas à IC. (39, 40)

O ônus se torna ainda mais significativo quando consideramos que quase 50% de todos os pacientes internados com este diagnóstico são readmitidos dentro de 90 dias após a alta hospitalar e que essa readmissão hospitalar é um dos principais fatores de risco para morte nesta síndrome. (41) Estudos concentraram-se na identificação de fatores associados com readmissões frequentes. Os habitualmente descritos na literatura internacional são a terapia inadequada, a falta de aderência ao tratamento, o isolamento social, ou a piora da função cardíaca. Entretanto, em aproximadamente 30-40% dos casos não é possível identificar o motivo da descompensação clínica. (42, 43)

Em um estudo que envolveu 1.061 pacientes, Horowich e cols. documentaram que, quanto menor o índice de Hb, maior é a mortalidade. Nesse estudo, observou-se que, para as faixas de hemoglobina < 12,5 g/dl, entre 12,3 e 13,6 g/ dl, entre 13,7 e 14,8 g/dl e > 14,8 g/dl, a mortalidade é, respectivamente, 44,4%, 36,1% 28,6% e 25,6%.(21)

Portanto, seja por disponibilidade insuficiente de ferro, por baixa utilização das próprias reservas ou por aporte insuficiente de ferro, a anemia ferropriva é uma entidade que desperta interesse nesse tipo de paciente. O diagnóstico de deficiência de ferro é feito quando a concentração sérica de ferritina for menor que 100 ng/ml e a saturação de transferrina for menor que 20%. (44)

A anemia na IC vem sendo estudada por vários pesquisadores que avaliaram a prevalência e o impacto no prognóstico, no entanto, poucos estudos avaliaram a etiologia. A anemia ferropriva ocorre por diminuição da síntese da heme pela deficiência de ferro e acomete 2/3 da população mundial, sendo a principal causa de anemia no Brasil. (44, 45)

Neste contexto, intervenções para minimizar o impacto desta doença sobre a população atingida e garantir a reinclusão destes pacientes têm grande relevância socioeconômica. Da mesma forma, a escolha e a priorização das ações para atendimento da IC devem considerar, além dos benefícios em saúde, os custos para alcançá-los.

1.6. Necessidades não atendidas

As doenças cardiovasculares, por serem a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, desempenham importante papel na utilização de novas tecnologias e nos gastos em saúde. A IC, apesar dos recentes avanços na terapêutica, ainda é uma doença que resulta em diminuição significativa da qualidade de vida e da atividade diária. Além dos gastos referentes a internações hospitalares e atendimentos de urgência, essa condição clínica resulta, muitas vezes, em aposentadorias precoces e em altos custos socioeconômicos, com significativo impacto na perda de produtividade. (38)

Em 2015 foram estimados em R\$ 14,5 bilhões os gastos globais governamentais e privados com esta condição clínica, representando 57% do total da doença. Custos com perdas de produtividade são estimados em mais do que o dobro dos gastos com a doença pela sociedade.(46) Importante destacar que, nos últimos 10 a 15 anos, houve incremento expressivo nos custos hospitalares em pacientes com IC. Dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) mostram uma internação remunerada, em média, de R\$ 520,00, em 2001, e de R\$ 1.165,00, em 2011, ou seja, um incremento de 124%. (47)

A principal limitação da maioria das análises econômicas descritas é a carência de estudos realizados, na perspectiva do Brasil. Informações de mundo real sobre a efetividade e a segurança dessas inúmeras terapias, bem como dados adequados dos custos no sistema de saúde pública e privado são fundamentais para atender esta lacuna.

Um estudo multicêntrico conduzido por Wienbergen H e cols., (2018) (48) investigou o manejo "real" do status de ferro em pacientes com IC. Pacientes com IC e fração de ejeção $\leq 40\%$ foram recrutados e analisados por 11 centros na Alemanha e na Suíça. Dos 1.484 pacientes com IC, o status de ferro foi determinado em apenas 923 pacientes (62,2%). Foi observada uma prevalência de 54,7% (505 pacientes) para deficiência de ferro; porém, a terapia com ferro foi realizada em apenas 8,5% dos pacientes com deficiência de ferro. Destes, 2,6% foram tratados com terapia com ferro intravenoso. Segundo os autores, apesar das fortes evidências dos efeitos benéficos da terapia com ferro sobre os sintomas e re-hospitalizações, os esforços diagnósticos e terapêuticos na deficiência de ferro na IC são baixos na prática clínica real, e a

consciência para diagnosticar e tratar a deficiência de ferro na IC deve ser fortemente aplicado.

Pacientes com IC, a deficiência de ferro é um achado frequente que acentua as manifestações clínicas da IC e está associada com a piora do prognóstico. Dessa forma, o tratamento da anemia com tecnologias eficientes são em definitivo uma condição fundamental para melhoria da qualidade de vida destes indivíduos. Tais considerações, ainda que deficientes, devem embasar o uso racional dos recursos em saúde, considerando a necessidade de se prover o maior benefício ao maior número possível de pacientes.

2. TECNOLOGIA

2.1. Descrição da Tecnologia Avaliada

A carboximaltose férrica (Ferinject®) é um novo produto de ferro livre de dextrana por via parenteral e o primeiro dos novos agentes aprovados para o reabastecimento rápido e de alta dose de reservas de ferro.

A carboximaltose férrica (Ferinject®) é um complexo de ferro que consiste de um núcleo de hidróxido férrico estabilizado por uma casca de carboidrato. A concepção do complexo macromolecular de hidróxido férrico permite o fornecimento controlado de ferro às células e subsequente entrega às proteínas de ligação ao ferro, ferritina e transferrina, com um risco mínimo de liberar grandes quantidades de ferro iônico no soro. Trata-se de um complexo estável com a vantagem de não conter dextrana e com um potencial imunogênico muito baixo e, portanto, o risco de reações anafiláticas é baixa. Suas propriedades permitem a administração de grandes doses (15 mg / kg; máximo de 1000 mg / infusão) em infusão única e rápida (15 minutos) sem a exigência de dose teste. (49)

O tratamento com Ferinject® em pacientes com anemia por deficiência de ferro proporcionou um claro aumento na contagem de reticulócitos indicando o aumento da maturação de células precursoras de eritrócitos à medida que o ferro se torna disponível. Um estudo analisando a farmacocinética da carboximaltose férrica demonstrou que ela é rapidamente distribuída para o baço, fígado (aproximadamente 25 minutos) e medula óssea (10 minutos). Além disso, os níveis séricos de ferritina aumentam para a faixa normal confirmando o reabastecimento de estoque de ferro. A administração intravenosa de Ferinject® foi eficaz na melhora dos níveis de hemoglobina associada com maior rapidez de aumento estatisticamente significativo desses níveis em relação aos valores basais do que com sulfato ferroso.

Um estudo comparou a eficácia e a segurança de um novo esquema de dose única (1.000mg semanal) de carboximaltose férrica (Ferinject®) com doses de sacarose férrica calculadas individualmente em pacientes com doença inflamatória intestinal e anemia por deficiência de ferro. Foram analisados os resultados de 240 pacientes tratados com carboximaltose férrica (Ferinject®) e de 235 pacientes tratados com sacarose férrica, e foi observada resposta de hemoglobina (Hb) (150 [65,8%] vs. 118 [53,6%]; diferença de 12,2%, p=0,004) ou normalização da Hb (166 [72,8%] vs. 136 [61,8%]; diferença de 11,0%, p=0,015), respectivamente. Os medicamentos foram bem tolerados e os eventos adversos relacionados a eles estavam alinhados com a

experiência clínica. O estudo demonstrou melhor eficácia e aderência ao tratamento com um esquema posológico mais simples com carboximaltose férrica (Ferinject®), assim como um bom perfil de segurança em comparação com o esquema posológico com sacarose férrica calculado pela fórmula Ganzoni.

Estudos clínicos demonstraram resposta hematológica e reposição dos estoques de ferro mais rápidos após a administração intravenosa do Ferinject® do que com a administração de outros fármacos pela via oral. A dose adequada, a forma de administração, a frequência e a duração do tratamento deverão ser estabelecidas pelo médico levando-se em consideração os parâmetros hematológicos de deficiência de ferro.

O CONFIRM-HF foi um ensaio multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que envolveu 304 pacientes ambulatoriais sintomáticos com IC com fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 45\%$, peptídeos natriuréticos elevados e deficiência de ferro (ferritina, 100 ng/mL ou $100\text{-}300 \text{ ng/mL}$ se a saturação da transferrina, 20%). Os pacientes foram randomizados 1:1 para tratamento com carboximaltose férrica (Ferinject®) ($n=152$) ou placebo ($n=152$) por 52 semanas. O tratamento com carboximaltose férrica (Ferinject®) prolongou significativamente a distância de 6MWT na semana 24 (diferença Ferinject® vs. placebo: $33 \pm 11 \text{ m}$, $p = 0,002$). O efeito do tratamento da carboximaltose férrica (Ferinject®) foi consistente em todos os subgrupos e foi sustentado na semana 52 (diferença FCM vs. placebo: $36 \pm 11 \text{ m}$, $p = 0,001$). Ao longo do estudo, houve melhora na classificação NYHA, na avaliação global do paciente, QV e fadiga em pacientes tratados com carboximaltose férrica (Ferinject®) foram detectados com significância estatística a partir da semana 24 em diante. Além disso, o tratamento com carboximaltose férrica (Ferinject®) associou-se a uma redução significativa do risco de hospitalizações para agravamento da IC [razão de risco (intervalo de confiança de 95%): $0,39 (0,19\text{-}0,82)$, $P = 0,009$]. O número de mortes (Ferinject®: 12; placebo: 14 mortes) e a incidência de eventos adversos foi comparável entre os dois grupos. (32)

Indicação: tratamento de pacientes com deficiência de ferro quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. O diagnóstico deve basear-se em exames laboratoriais apropriados.

Determinação da dose cumulativa de ferro: a dose cumulativa para reposição de ferro por meio de Ferinject® é determinada com base no peso corporal do paciente e no nível de hemoglobina, não devendo ser excedida.

Dose única máxima tolerada: Uma dose única de Ferinject® não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana.

Injeção intravenosa (bolus): Ferinject® pode ser administrado por injeção intravenosa de até 1000 mg de ferro por meio da solução não diluída. Para doses até 200 mg de ferro, não há tempo de administração estabelecido. Para doses superiores a 200 mg e até 500 mg de ferro, Ferinject® deve ser administrado a uma taxa de 100 mg/min. Para doses superiores a 500 mg e até 1000 mg de ferro, Ferinject® deve ser administrado durante 15 minutos.

Infusão intravenosa: Ferinject® pode ser administrado por infusão intravenosa até uma dose única máxima de 1.000 mg de ferro (20 mL).

Modo de usar: Ferinject® deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa: em injeção em bolus (não diluído), durante uma sessão de hemodiálise (não diluído, diretamente na linha venosa do dialisador) ou em infusão. Em caso de infusão, Ferinject® deve ser diluído apenas em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V. Nenhuma outra solução ou agente terapêutico para uso parenteral deve ser usado devido ao potencial para precipitação e/ou interações.(35)

2.1. Descrição das Tecnologias Alternativas

O ferro por via oral é considerado padrão no tratamento de anemia por deficiência de ferro devido a boa relação entre comodidade, preço e eficácia. Porém, existem várias desvantagens conhecidas sobre seu uso em pacientes com doenças crônicas devido ao estado inflamatório e consequente má absorção intestinal. Há também dificuldades frequentes de adesão ao tratamento devido aos eventos adversos gastrointestinais secundários aos danos a mucosa intestinal por estresse oxidativo. Para esses casos a indicação do tratamento com ferro endovenoso é preferida. (50, 51)

O IRONOUT é um estudo fase II, multicêntrico, duplo-cego, randomizado que avaliou a eficácia e segurança da terapia de reposição de ferro oral contra placebo na capacidade exercício de pacientes com deficiência de ferro e insuficiência cardíaca. O estudo incluiu 225 pacientes e avaliou o desfecho pico de volume de oxigênio consumido. O estudo demonstrou que o pico de oxigênio consumido do grupo experimental não foi estatisticamente significativo em relação ao grupo placebo. Além

disso, também não foram encontradas diferenças no teste de distância de caminhada de 6 minutos. Este estudo demonstra que a terapia oral não deve ser considerada para o tratamento destes pacientes.

Além disso, o tratamento pela via endovenosa já se mostrou superior ao tratamento oral para doenças crônicas ao proporcionar maior agilidade na correção dos níveis de hemoglobina e na reposição das reservas de ferro. Uma possível desvantagem do tratamento endovenoso é o risco de reações alérgicas graves - anafilaxia - relacionadas ao uso de ferro dextran, presente na sacarato de ferro. Porém, novas formulações estão disponíveis no mercado com melhores perfis de segurança e rapidez, além de reduzir o risco de eventos adversos graves, já que não requer doses de teste e com possibilidade de substituição mais rápida dos estoques de ferro (15-60 minutos / infusão), e elevação dos níveis de hemoglobina uma vez que podem ser administrados em doses mais elevadas (de 500mg a mais de 1000mg / perfusão). A administração de doses elevadas é de extrema relevância principalmente em casos mais graves de IC, como por exemplo pacientes com NYHA de II a IV. (51) Neste cenário, a terapia intravenosa de altas concentrações se torna a única opção viável para tratamento de pacientes com deficiência de ferro e IC mais graves.

2.2. Objetivo

O objetivo deste parecer é analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do Ferinject® no tratamento de deficiência de ferro, com ou sem de anemia, em pacientes com insuficiência cardíaca. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no **Quadro 1**.

Pergunta: O uso de Ferinject® é eficaz e seguro no tratamento de anemia ferropênica em pacientes com insuficiência cardíaca?

Quadro 1 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório.

POPULAÇÃO	Pacientes com deficiência de ferro com ou sem anemia na insuficiência cardíaca
INTERVENÇÃO (TECNOLOGIA)	Ferinject® (Carboximaltose Férrica)
COMPARAÇÃO	Placebo ou ferro oral ou intravenoso

DESFECHOS (RESULTADO EM SAÚDE)	Qualquer desfecho de eficácia, efetividade, segurança e análises econômicas
DESENHO DE ESTUDO	ECR, revisão sistemática, metanálise

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Bases de Dados e Estratégia de Busca

Com o objetivo de encontrar as melhores evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e a segurança do Ferinject® no tratamento de anemia em pacientes com insuficiência cardíaca, foi realizada uma busca em janeiro de 2019 nas bases de dados The Cochrane Library, Pubmed (via Medline), Embase e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). As estratégias de busca estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2- Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizadas janeiro de 2019.

BASE ELETRÔNICA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
The Cochrane Library	<i>'ferric carboxymaltose in All Text AND heart failure in All Text</i>
Pubmed (via Medline)	<i>("ferric carboxymaltose"[Supplementary Concept] OR "ferric carboxymaltose"[All Fields]) AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields])</i>
Embase	<i>'ferric carboxymaltose' AND heart AND failure</i>
Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)	<i>ferric carboxymaltose AND heart failure AND (collection: ("06national/BR" OR "05-specialized") OR db: ("LILACS" OR "MEDLINE"))</i>

3.2. Critérios de Seleção e Exclusão dos Estudos

Foi definida a seleção de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem metanálises, que avaliassem o tratamento de pacientes no tratamento de anemia da deficiência de ferro, com ou sem anemia com **carboximaltose férrica** em altas doses em pacientes com insuficiência cardíaca comparado com placebo ou ferro oral ou venoso. Não houve restrição de ano de publicação ou sobre desfecho, ou seja, os estudos incluídos poderiam apresentar qualquer desfecho de eficácia e segurança.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações anteriormente

mencionadas. Após a busca nas bases de dados, foi feita uma análise que foi seguida de exclusão, daqueles estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizado o primeiro *screening* (fase 1), onde foram lidos os títulos e resumos dos estudos identificados nas bases de dados. Estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto que aqueles estudos incluídos foram elencados para o segundo *screening* (fase 2), de maneira que foram lidos íntegra. Os estudos incluídos nas fase 1 e 2 tiveram seus dados extraídos.

Foram excluídas apenas diretrizes clínicas. Apesar de não limitar a busca por idioma, foram incluídos apenas estudos em inglês e português na revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma com as evidências científicas encontradas e selecionadas para esse relatório.

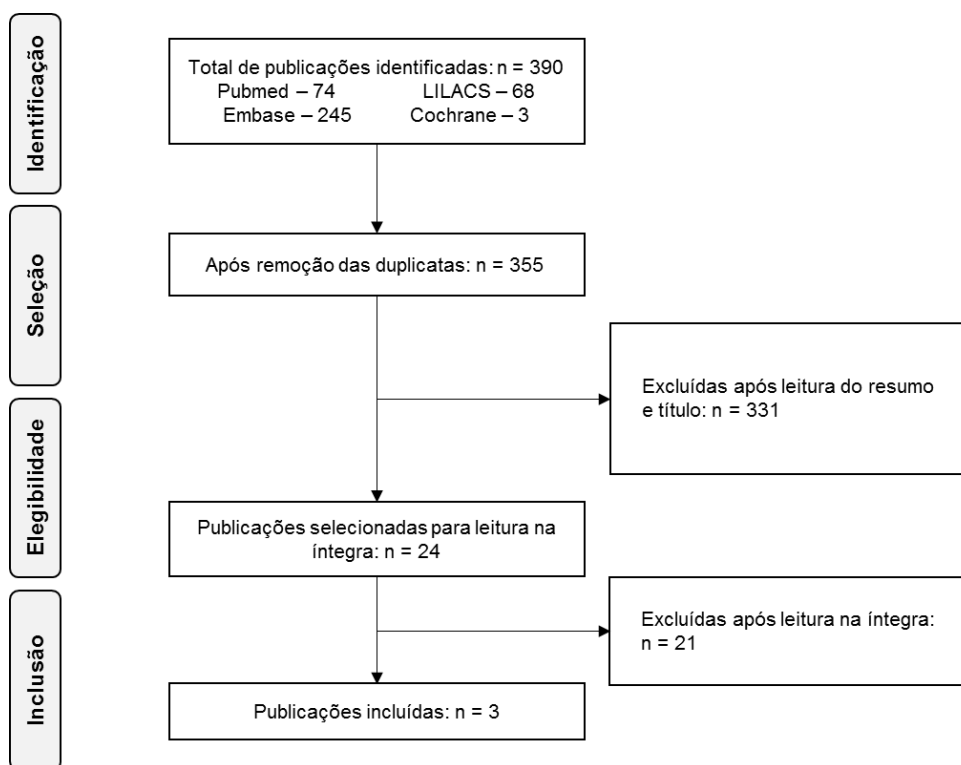


Figura 1. Fluxograma das publicações selecionadas

2.3. Critérios de Avaliação da Qualidade

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada de acordo com os indicadores recomendados nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

Um dos instrumentos utilizados para avaliar os estudos foi a escala *Assessment of Multiple Systematic Reviews* - AMSTAR, especialmente desenvolvida para avaliar qualidade de artigos de revisões sistemáticas e metanálises, que tem mostrado ter boa concordância entre avaliadores, confiabilidade e validade de conteúdo. (52, 53)

Neste relatório, a pontuação total para cada revisão sistemática/metanálise, utilizando o AMSTAR, foi calculada pela soma dos 11 itens, sendo um ponto para cada "sim" e nenhum ponto para as outras opções: "não", "sem resposta" e "não aplicável", resultando em escores sumários de 0 a 11 (11 para metanálises e 10 para revisões sistemáticas). Utilizamos para a classificação da qualidade dos artigos, a seguinte categorização: pontuação total de 0-4 é classificado como de baixa qualidade, de 5-8 indica qualidade moderada, e de 9-11 indica alta qualidade, em conformidade com outros autores que utilizaram este instrumento (54-57).

Além disso, a Tabela 2 apresenta a avaliação por estudo do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane.

Tabela 2. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane

AUTOR/ANO	A sequência da alocação aleatória foi gerada adequadamente?	Houve sigilo adequado (ocultação) da alocação?	Cegamento dos participantes e profissionais?	Cegamento dos avaliadores do desfecho?	Os dados incompletos foram adequadamente tratados?	O resultado está livre de viés de publicação ou seletiva?	O estudo está aparentemente livre de problemas que possam levar a alto risco de viés?
Hofmarcher T, et al., 2018	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
van Veldhuisen DJ, et al., 2017	😐	😐	😞	😊	😐	😊	😐
Ponikowski P, et al., 2015	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

NOTA: 😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😐 = algumas preocupações

2.4. Descrição dos Estudos Selecionados

A pesquisa nas bases de dados foi capaz de identificar 390 ocorrências, destas, foram selecionadas três publicações entre Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e Avaliações de Custo-Efetividade (ACE) que analisaram o tratamento da deficiência de ferro com ou sem anemia, na insuficiência cardíaca (IC). Todos os estudos descrevem e analisam resultados encontrados em ensaios clínicos randomizados que tiveram como objeto principal de análise a carboximaltose férrica comparada com placebo ou outras tecnologias disponíveis no mercado na reposição de ferro. As características detalhadas dos estudos estão expostas no quadro a seguir (Quadro 3). Do total de 3 artigos, 2 são ECR e 1 ACE. Os estudos selecionados citam diretamente o uso da carboximaltose férrica (Ferinject®) como terapia de escolha para o tratamento de anemia na IC, como parte complementar e/ou atualização de diretrizes clínicas e protocolos terapêuticos

O estudo CONFIRM-HF (2015) foi um ensaio multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que envolveu 304 pacientes ambulatoriais sintomáticos com IC com fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 45\%$, peptídeos natriuréticos elevados e deficiência de ferro (ferritina, 100 ng/mL ou 100-300 ng/mL se a saturação da transferrina, 20%). O efeito do tratamento da carboximaltose férrica (Ferinject®) foi consistente em todos os subgrupos e foi sustentado na semana 52 (diferença FCM vs. placebo: 36 ± 11 m, $p = 0,001$). Ao longo do estudo, houve melhora na classificação NYHA, na avaliação global do paciente, QV e fadiga em pacientes tratados com carboximaltose férrica (Ferinject®) foram detectados com significância estatística a partir da semana 24 em diante. Além disso, o tratamento com carboximaltose férrica (Ferinject®) associou-se a uma redução significativa do risco de hospitalizações para agravamento da IC [razão de risco (intervalo de confiança de 95%): 0,39 (0,19-0,82), $p = 0,009$]. O número de mortes (Ferinject®: 12; placebo: 14 mortes) e a incidência de eventos adversos foi comparável entre os dois grupos. (32)

Um ECR multicêntrico em 2017, conduzido por van Veldhuisen DJ, e colaboradores (EFFECT-HF) avaliou a mudança no pico de consumo de oxigênio (VO₂) em 24 semanas. incluíram o efeito em biomarcadores hematínicos e cardíacos, qualidade de vida e segurança. Avaliação Global dos pacientes e classe funcional como avaliada pelo NYHA melhorou com carboximaltose férrica versus padrão de atendimento.

Já em 2018 foi realizada uma avaliação da relação custo-efetividade da implementação das recomendações das diretrizes *2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice* em quatro países nórdicos (Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia). Foi aplicada uma análise de custo-utilidade comparando o tratamento com carboximaltose férrica (Ferinjet®) *versus* placebo durante um período de um ano em cada país. Dados sobre o uso de recursos de saúde e resultados de saúde foram extraídos do estudo CONFIRM-HF e combinados com os custos unitários específicos de cada país. Foram calculadas as diferenças em os custos por paciente e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). A análise foi capaz de demonstrar que os QALYs foram maiores (aumento de 0,050 QALYs por paciente) no grupo tratado com carboximaltose férrica em comparação com placebo. Os custos por paciente foram mais baixos em todos os países (com reduções que variam de €36 a €484). Menos hospitalizações foram um dos principais impulsionadores desses resultados. Outro fator importante foi o quão bem as novas rotinas para o tratamento com carboximaltose férrica pode ser integrado na atual gestão de saúde da IC. A análise de sensibilidade confirmou a robustez dos resultados. Este estudo concluiu que a terapia de deficiência de ferro na IC com carboximaltose férrica está associada à melhora na qualidade de vida e à segurança nos cuidados de saúde em todos os países nórdicos. A gestão de cuidados de saúde de pacientes com deficiência de ferro e IC pode ser implementada conforme as recomendações das diretrizes *2016 European Society of Cardiology* sem necessidade de recursos adicionais.

Quadro 3 - Resultados dos ensaios clínicos randomizados, revisão sistemática e metanálise selecionados.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO / POPULAÇÃO	TECNOLOGIA / DESFECHO	RESULTADO / CONCLUSÃO
Hofmarcher T, et al., 2018	<p>> Tipo Estudo: Custo-Efetividade (<i>Utility</i>)</p> <p>> População: pacientes com IC crônica do estudo CONFIRM-HF (carboximaltose férrica vs placebo)</p>	<p>> Desfecho: custos por paciente e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).</p> <p>> Custos: custos unitários específicos de quatro países nórdicos (Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia).</p> <p>> Tecnologias Avaliadas: carboximaltose férrica</p>	<p>QALYs foram maiores (aumento de 0,050 QALYs por paciente) no grupo tratado com carboximaltose férrica em comparação com placebo. Os custos por paciente foram mais baixos em todos os países (com reduções que variam de €36 a €484). Menos hospitalizações foram um dos principais impulsionadores desses resultados. Outro fator importante foi o quão bem as novas rotinas para o tratamento com carboximaltose férrica pode ser integrado na atual gestão de saúde da IC. A análise de sensibilidade confirmou a robustez dos resultados.</p>
van Veldhuisen DJ, et al., 2017 (EFFECT-HF)	<p>> Tipo Estudo: Ensaio Clínico Randomizado, prospectivo, controlado, aberto, multicêntrico</p> <p>> População: 172 pacientes (86 carboximaltose férrica vs 86 terapia padrão) com IC crônica e deficiência de</p>	<p>> Desfecho: primário: mudança no pico de consumo de oxigênio (VO2) em 24 semanas. Secundários: incluíram o efeito em biomarcadores hematínicos e cardíacos, qualidade de vida e</p>	<p>A carboximaltose férrica aumentou significativamente a ferritina sérica e saturação de transferrina. Em 24 semanas, o pico de VO2 diminuiu no grupo controle (pelo menos $-11,19 \pm 0,389$ mL/min/kg), mas foi mantido em FCM ($-0,16 \pm 0,387$ mL / min / kg; P = 0,020 entre os grupos).</p> <p>Em uma análise de sensibilidade, em que os dados perdidos não foram imputados, o pico de VO2 em 24 semanas diminuiu $-0,63 \pm 0,375$ mL/min/kg no grupo controle e em $-0,16 \pm 0,373$ mL/min/kg no grupo carboximaltose</p>

	ferro associada ao desempenho de atividade física [(medido pelo consumo de oxigênio (VO2))]	segurança. > Tecnologias Avaliadas: carboximaltose férrica	férrica ; P = 0,23 entre os grupos). Avaliação Global dos pacientes e classe funcional como avaliada pelo <i>New York Heart Association</i> melhorou com carboximaltose férrica versus padrão de atendimento.
Ponikowski P, et al., 2015 (CONFIRM-HF)	> Tipo Estudo: Ensaio Clínico Randomizado, Multicêntrico, multinacional > População: 301 pacientes com IC crônica (150 carboximaltose férrica vs 151 placebo)	> Desfecho: primário: mudança na distância do teste de caminhada de 6 min (6MWD) em semana 24. Secundários: incluíram Classe New York Heart Association (NYHA), Avaliação Global do Paciente (PGA), distância do 6MWT, qualidade de vida (QoL), Escore de Fadiga nas semanas 6, 12, 24, 36 e 52 e o efeito da carboximaltose férrica na taxa de hospitalização para piorar a IC > Tecnologias Avaliadas: carboximaltose férrica	Ao longo do estudo, houve melhora na classificação NYHA, PGA, QV e fadiga em pacientes tratados com carboximaltose férrica com significância estatística a partir de semana 24 em diante. O tratamento com carboximaltose férrica associou-se a uma redução significativa do risco de hospitalizações para agravamento da IC [razão de risco (intervalo de confiança de 95%): 0,39 (0,19-0,82), P = 0,009]. O número de mortes (carboximaltose férrica : 12, placebo: 14 mortes) e a incidência de eventos adversos foi comparável entre os dois grupos. O tratamento de pacientes com IC sintomáticos com deficiência de ferro e carboximaltose férrica durante um período de 1 ano resultou em melhoria sustentável em capacidade funcional, sintomas e QoL e pode estar associada à redução do risco de hospitalização por piora da IC.

O uso de ferro intravenoso vem sendo citado como uma importante opção terapêutica para o tratamento de anemia na IC em diversos trabalhos. Informações cumulativas de estudos randomizados, controlados, multicêntricos suportam a eficácia exclusiva da carboximaltose férrica (Ferinject®) em pacientes com deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro associado a insuficiência cardíaca. Além disso, como a carboximaltose férrica (Ferinject®) é um complexo ferro-carboidrato livre de dextrana (que tem um risco muito baixo para reações de hipersensibilidade) com uma pequena proporção dos efeitos adversos relatados em muitos indivíduos, o medicamento pode ser considerado um medicamento seguro. Sendo considerada uma importante opção para aplicação altas doses de ferro em uma única infusão em poucos minutos, a fim de obter a rápida reposição dos estoques de ferro. (31)

A IC está ligada a deficiências no metabolismo do ferro devido a mecanismos específicos, incluindo diminuição da biodisponibilidade devido ao edema da parede intestinal, inflamação sistêmica e hiperatividade do sistema nervoso simpático. Pacientes com deficiência de ferro vivem indispostos, pois a sobrecarga de sintomas ocasiona maior risco de hospitalizações e morte.

Os produtos orais de ferro demonstraram ter pouca eficácia na insuficiência cardíaca, onde a preferência é de produtos de ferro intravenosos. A maioria dos estudos clínicos foi realizada usando carboximaltose férrica (Ferinject®) com boa eficácia em termos de melhorias na distância do teste de caminhada de 6 min, pico de consumo de oxigênio, qualidade de vida e melhorias na classe funcional da *New York Heart Association*. (58, 59)

Vários ensaios clínicos controlados e randomizados demonstraram a capacidade do ferro intravenoso (IV), carboximaltose férrica (Ferinject®), para corrigir a deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF), resultando em melhorias no desempenho físico, sintomas da ICC e qualidade de vida relacionada à saúde. Dados de metanálise também sugerem efeitos benéficos para as taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca e redução nas taxas de mortalidade cardiovascular. Reunindo as evidências científicas encontradas na revisão, pode se afirmar que a carboximaltose férrica (Ferinject®) é uma intervenção segura e eficaz, potencialmente reduzindo as hospitalizações por IC. (32, 33, 36, 60, 61).

4. Conclusão

Apresentadas as características clínicas e os estudos econômicos desenvolvidos, fica evidente que o Ferinject, quando comparado ao Noripurum EV, tem grande potencial para trazer benefícios para o sistema de saúde suplementar: não só ele agrega características positivas para o paciente, como um maior conforto em relação à posologia e número de infusões, como também está associado à benefícios clínicos, como a capacidade de administrar mais ferro em uma janela de tempo menor, e econômicos, como mostrado pelo exercício de impacto orçamentário onde é indicada economia de recursos para o sistema de saúde suplementar.

3. REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.
2. Mann DL ZD, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed ed2015.
3. Barretto JCMIBMEOMNFBTTECFKRCMdRACP. Anemia in patients with advanced heart failure. Arq Bras Cardiol. 2010;95(4).
4. Association NYH. A Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. ed1994.
5. Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. Eur J Heart Fail. 2010;12:1002-8.
6. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2013;34:827-34.
7. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. J Card Fail. 2011;17:899-906.
8. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. Heart Fail Rev. 2008;13:379-86.
9. Sharma SK, Agarwal SK, Bhargava K, Sharma M, Chopra K, Arumugam G. Prevalence and spectrum of iron deficiency in heart failure patients in south Rajasthan. Indian Heart J. 2016;68:493-7.
10. Haas JD, Brownlie Tt. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. J Nutr. 2001;131:676S-88S; discussion 88S-90S.

11. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1225-7.
12. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
13. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:65-75.
14. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, Torrens A, Cladellas M, Merono O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1164-72.
15. Kang CK, Pope M, Lang CC, Kalra PR. Iron deficiency in heart failure: Efficacy and safety of intravenous iron therapy. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(6).
16. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail*. 2004;10(1 Suppl):S5-9.
17. Givertz MM CW, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: high-output failure;pulmonary edema. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed ed2007.
18. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006;113(7):986-94.
19. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360.
20. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606-19.

21. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1780-6.
22. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1737-44.
23. Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2005;150(6):1220-7.
24. Francis GS. Acute heart failure: patient management of a growing epidemic. *Am Heart Hosp J.* 2004;2:10-4.
25. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104:433-42.
26. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail.* 2005;11(2):91-8.
27. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113(20):2454-61.
28. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation.* 2006;113(23):2713-23.
29. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail.* 2004;10(1 Suppl):S1-4.
30. Sales AL, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. [Anemia as a prognostic factor in a population hospitalized due to decompensated heart failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(3):237-40.

31. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):125-33.
32. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657-68.
33. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
34. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3439-42.
35. Takeda. Bula Ferinject®. Bula do medicamento. 2015.
36. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1664-72.
37. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-e61.
38. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016;133(4):422-33.
39. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9:147-56.
40. Saúde Md. Datasus: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 – Brasil. 2008.
41. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113:646-59.

42. Chin MH, Goldman L. Correlates of early hospital readmission or death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79:1640-4.
43. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. *Am J Public Health.* 1997;87:643-8.
44. Alves HAMAR. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2000;22(5):1-3.
45. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 2003;101(9):3359-64.
46. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):29-36.
47. Renato Kaufman VMPPA, Regina Maria de Aquino Xavier, Mauro Geller, Rogério Brant Martins Chaves, Márcia Bueno Castier. Evolution of Heart Failure-related Hospital Admissions and Mortality Rates: a 12-Year Analysis. *Internacional Journal of Cardiovascular Sciences.* 2015;28(4):276-81.
48. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Michel S, Bruder O, Remppis BA, et al. Usefulness of Iron Deficiency Correction in Management of Patients With Heart Failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry]. *Am J Cardiol.* 2016;118:1875-80.
49. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69:739-56.
50. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron Supplementation, Response in Iron-Deficiency Anemia: Analysis of Five Trials. *Am J Med.* 2017;130(8):991 e1- e8.
51. Cancado RD, Munoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(6):461-9.
52. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
53. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.

54. Rebar AL, Stanton R, Geard D, Short C, Duncan MJ, Vandelanotte C. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychol Rev.* 2015;9(3):366-78.
55. Mikton C, Butchart A. Child maltreatment prevention: a systematic review of reviews. *Bull World Health Organ.* 2009;87(5):353-61.
56. Seo HJ, Kim KU. Quality assessment of systematic reviews or meta-analyses of nursing interventions conducted by Korean reviewers. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:129.
57. van der Linde RM, Stephan BC, Savva GM, Denning T, Brayne C. Systematic reviews on behavioural and psychological symptoms in the older or demented population. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4(4):28.
58. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):786-95.
59. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):36-46.
60. Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, Group IC. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail.* 2018;5(5):764-71.
61. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017;136(15):1374-83.
62. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.
63. Perfil Epidemiológico, Clínico e Terapêutico da Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário.
64. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca.
65. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>.

66. <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
67. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. American heart journal. 2013;165(4):575-82.e3.
68. <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
69. Bula do produto: Noripurum.
70. André Bortoluci Vicente TCD, Adriana Alvares Quero. Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (e.v.) em comparação com sacarato de ferro (e.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar. Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2015.
71. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=series-historicas>.
72. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. The Canadian journal of cardiology. 2016;32(2):151-9.
73. Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. Cardiovascular & hematological disorders drug targets. 2013;13(1):35-44.