



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Carboximaltose férrica
para tratamento de anemia
por deficiência de ferro
em mulheres no período
gestacional e pós-parto**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9



Resumo Executivo

Tecnologia

A carboximaltose férrica é uma solução para uso intravenoso, contém hidróxido de ferro (III) coloidal em complexo com carboximaltose, um polímero de carboidrato que libera o ferro necessário para a função da hemoglobina, mioglobina e sistemas enzimáticos específicos. A estrutura do núcleo da carboximaltose férrica é semelhante à ferritina, e permite a absorção de ferro (no sistema reticulo endotelial) sem a liberação de ferro livre no organismo.

Indicação

Tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres no período gestacional e pós-parto, quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas.

Pergunta

A carboximaltose férrica é eficaz para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em mulheres no período gestacional e pós parto?

Métodos

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search, em 4 de junho de 2019. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi avaliada pela ferramenta Risco de Viés da Cochrane, para a revisão sistemática utilizamos a ferramenta AMSTAR.

Resultados

Nos ensaios clínicos randomizados, a carboximaltose férrica mostrou-se eficaz para a correção da anemia em pacientes gestantes e puérperas, principalmente quando comparada ao sulfato ferroso oral. No entanto, os desfechos não apresentaram significância estatística considerável ao longo do tratamento, sendo similares quando comparados com os tratamentos atualmente disponibilizados pelo SUS.

Conclusão

As evidências encontradas por meio desta revisão rápida foram escassas e de baixa qualidade metodológica, não fornecendo resultados sólidos a respeito do uso da carboximaltose férrica para a correção da anemia ferropriva em pacientes gestantes e puérperas. Com base nas evidências disponíveis, esta revisão rápida recomenda aguardar o surgimento de novas evidências que possam ilustrar o real benefício do uso da carboximaltose férrica na população em questão.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

A carboximaltose férrica é uma solução para uso intravenoso, contém hidróxido de ferro (III) coloidal em complexo com carboximaltose, um polímero de carboidrato que libera o ferro necessário para a função da hemoglobina, mioglobina e sistemas enzimáticos específicos. A estrutura do núcleo da carboximaltose férrica é semelhante à ferritina, e permite a absorção de ferro (no sistema reticulo endotelial) sem a liberação de ferro livre no organismo (Szczech 2010).



A indicação na bula aprovada no Brasil é para o tratamento de pacientes com deficiência de ferro quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas (1).

Dados de seu uso no período gestacional e pós-parto ainda são limitados, devendo ser avaliado seu risco benefício. Medicamento categorizado risco B no período gestacional.

Nome comercial: Ferinject®

Estágio de incorporação ao SUS

A carboximaltose férrica não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)(2).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente, não existem diretrizes ou protocolos para uso da carboximaltose férrica no tratamento de anemias por deficiência de ferro(3).

Pergunta

A carboximaltose férrica é eficaz no tratamento de anemia por deficiência de ferro nas mulheres em período gestacional e pós-parto?

P: Mulheres no período gestacional e pós-parto com anemia por deficiência de ferro.

I: Carboximaltose férrica.

C: Outro tratamento para anemia por deficiência de ferro (sacarato de hidróxido férrico, sulfato ferroso).

O: Melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina, ferritina, saturação de transferrina).

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a carboximaltose férrica no tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres no período gestacional e pós-parto, com relação à melhora dos parâmetros hematológicos.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search, em 4 de junho de 2019. As estratégias de buscas foram baseadas nos termos do acrônimo PICO. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégias	Identificados	Resultados
Pubmed Clinical Queries	systematic[<i>sb</i>] AND (ferric carboxymaltose)	7	0
NICE Evidence Search	ferric carboxymaltose	14	1
Pubmed Clinical Queries	(Therapy/Broad[<i>filter</i>]) AND ((ferric carboxymaltose) and pregnancy) Filtro: RandomizedControlledTrial	5	3

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificadas 21 referências utilizando as estratégias de buscas descritas acima. Após remoção de duplicatas e leitura de texto completo, foi selecionada apenas uma revisão sistemática sobre o tema. Como a revisão sistemática não incluiu ensaios clínicos randomizados que avaliaram a carboximaltose férrica, decidimos buscar por ensaios clínicos randomizados publicados após a revisão sistemática incluída. Foi realizada busca no Pubmed Clinical Queries em 15 de junho de 2019, com a estratégia de pesquisa: (Therapy/Broad[*filter*]) AND ((ferricarboxymaltose) and pregnancy) Filtro: Randomized Controlled Trial. Respeitando os critérios da pergunta PICO, obtivemos como resultado dessa estratégia 3 referências. Na Tabela 4 descrevemos as características e resultados dos estudos encontrados.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)* (4) e o resultado é apresentado na Tabela 2. Para avaliação dos estudos clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Tabela2. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas (AMSTAR)

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Qassimet <i>al</i> , 2017 [5]	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	9/11

Legenda: Total: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Figura 1. Avaliação da qualidade da evidência dos ensaios clínicos randomizados incluídos, ferramenta de risco de viés da Cochrane

	Geração de sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de viés
Breymann et al., 2017	?	?	-	?	+	+	+
Jose et al., 2019	+	?	-	?	+	+	+
Van Wyck et al., 2008	?	?	-	?	+	+	+

Evidências

Tabela 3. Características da revisão sistemática identificada

Estudo	Qassimet <i>al</i> , 2017 (5)
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança de complexo hidróxido férrico-polimaltose, sacarato de hidróxido de ferro e carboximaltose férrica no tratamento de anemia por deficiência de ferro na gestação.
Métodos	Revisão sistemática
Conclusões	<ul style="list-style-type: none"> Foram incluídos 4 estudos observacionais sobre o uso da carboximaltose férrica (3 retrospectivos e 1 estudo prospectivo) (n = 276) Parâmetros hematológicos: aumento dos níveis de hemoglobina (média), sem medidas de associação entre os grupos. Efeitos adversos: A mediana de prevalência relatada foi de 5.0% (0–20%). Apenas uma paciente apresentou efeito adverso grave (síncope).
Limitações	O estudo não incluiu ensaios clínicos randomizados para avaliação da carboximaltose férrica, e os estudos observacionais incluídos apresentam elevado risco de viés em mais de um critério de avaliação (RoBANS). Apenas dois estudos apresentam grupo comparação. Ausência de outros parâmetros hematológicos nos desfechos.
Evidência	9/11

Tabela 4. Características e resultados dos ensaios clínicos encontrados

Estudo	Objetivo	Métodos	Comparadores	Resultados
Jose et al., 2019(6)	Ensaio clínico, unicêntrico, Índia	Gestantes entre 16 e 36 semanas de gestação, com Hb entre > 60 g/L e <100 g/L e anemia por deficiência de ferro.	CMF IV (n=50) dose máxima de 1000 mg por sessão vs SHF IV (n=50) 300 mg, máximo de 600 mg por semana.	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina após 12 semanas: (CMF: 29 g/L vs SHF: 22 g/L; $p < 0.01$), aumento significativo durante todo o tratamento. Ferritina: significativamente maior no grupo CMF em comparação com o SHF em 3 semanas, sendo similares nos dois grupos no decorrer do tratamento (343 (25,7–843) $\mu\text{g/L}$ vs 298 (13–771) $\mu\text{g/L}$; $p = 0.02$). Saturação de transferrina: Similar entre os dois grupos. Eventos adversos: Nenhum evento adverso grave foi observado em nenhum dos grupos. Tempo necessário para administração total da dose: CMF uma semana (2 doses nos dias 0 e 7), enquanto que no SHF foi administrado em 3 semanas (2 doses por semana)
Breyman et al., 2017(7)	Ensaio clínico fase III, multicêntrico (29 centros em 7 países)	Gestantes no segundo ou terceiro trimestre gestacional (entre 16 - 33 semanas) com ferritina sérica ≤ 20 ng/ mL e anemia por deficiência de ferro.	CMF IV (n=123) 1000 - 1500 mg de ferro vs SF oral (n=124) 200 mg/dia.	<ul style="list-style-type: none"> Grávidas tratadas com CMF tiveram duas vezes mais chances de obter correção de anemia ($\text{Hb} \geq 11,0$ g / dL) do que aquelas tratadas com SF [84% (n = 101) vs. 70% (n = 80); OR: 2,06, IC 95%: 1,07, 3,97; $P = 0,031$]. Hemoglobina ¹: Média constantemente superior no grupo CMF, porém significativa estatisticamente apenas na semana 6 (1.75\pm1.18 g/dL vs. 1.32\pm1.54 g/dL; $p = 0,032$). Ferritina ¹: Aumento significativamente maior no grupo CMF em comparação com SF. Saturação de transferrina ¹: Similar durante todo o tratamento, tendo aumento significativo na semana 12 e antes do parto ($p = 0,005$ e 0,007). Eventos adversos: Uma paciente apresentou broncoespasmo e abandonou o tratamento no grupo CMF. Ocorrência de efeitos foi similar entre os grupos CMF e SF (49 vs 40%).
Van Wyck et al., 2008(8)	Ensaio clínico fase III, multicêntrico (43 centros, 2 países)	Puérperas no período de 10 dias após o parto, com $\text{Hb} \leq 10$ g/dL.	CMF IV (n=169) 15 mg/kg, não excedendo 1000 mg/dia vs SF oral (n=168) 325 mg 8/8 horas.	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina: Grupo CMF promoveu aumento de $\text{Hb} > 2,0$ g/dL em menos tempo que o tratamento SF oral (7 dias vs 14 dias, $P < 0,001$). Ferritina: Aumentou rapidamente no grupo CMF, mas não aumentou no grupo ferro oral ($p = 0,001$). Saturação de transferrina aumentou significativamente em ambos os grupos ($p = 0,001$). Nenhum evento adverso grave relacionado ao medicamento ocorreu em nenhum dos grupos de tratamento

Legenda. Hb: Hemoglobina; CMF: Carboximaltose férrica; IV: Intravenoso; SHF: Sacarato de hidróxido de ferro; SF: Sulfato ferroso; OR: Odds ratio; ¹ Alteração dos valores em relação ao nível inicial.



Síntese dos resultados

A revisão sistemática selecionada não incluiu ensaios clínicos randomizados que avaliaram a carboximaltose férrica, e os artigos incorporados na revisão abordavam apenas um desfecho de interesse para a demanda em questão.

Nos ensaios clínicos randomizados, a carboximaltose férrica mostrou-se eficaz para a correção da anemia em pacientes gestantes e puérperas, principalmente quando comparada ao sulfato ferroso oral. No entanto, os desfechos não apresentaram significância estatística considerável ao longo do tratamento, sendo similares quando comparados com os tratamentos atualmente disponibilizados pelo SUS. Cabe destacar a baixa ocorrência de eventos adversos e a capacidade de correção da anemia com uma necessidade de poucas administrações intravenosas, o que pode ser relacionado à uma melhor qualidade de vida para às pacientes, por diminuir o número de idas ao hospital para administração do medicamento.

Conclusão

As evidências encontradas por meio desta revisão rápida foram escassas e de baixa qualidade metodológica, não fornecendo resultados sólidos a respeito do uso da carboximaltose férrica para a correção da anemia ferropriva em pacientes gestantes e puérperas. Apenas um ensaio clínico randomizado comparou a carboximaltose férrica com medicamento administrado por via intravenosa (sacarato de hidróxido de ferro), os demais estudos compararam a reposição intravenosa de carboximaltose férrica com reposição oral de ferro. Isso não possibilita uma comparação eficaz do medicamento, uma vez que o uso do medicamento é indicado quando a paciente não responde ou não pode utilizar o tratamento via oral, de forma que seria desejável mais estudos que comparassem o uso do medicamento com o sacarato de hidróxido de ferro, atualmente disponibilizado pelo SUS. Com base nas evidências disponíveis, esta revisão rápida recomenda aguardar o surgimento de novas evidências que possam ilustrar o real benefício do uso da carboximaltose férrica na população em questão.

Referências

1. ANVISA. Consultas: Ferinject [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019 [cited 2019 Jun 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351770404201123/?substancia=25633>
2. CONITEC. Carboximaltose férrica [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2019 [cited 2019 Jun 3]. Available from: <http://conitec.gov.br/busca?searchword=carboximaltose+ferrica&searchphrase=all>
3. Brasil. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro [Internet]. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. 2014 [cited 2019 Jun 3]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/24/MINUTA-Portaria-SAS-PCDT-ADF-07-11-2014.pdf>
4. 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* [Internet]. 2009;62(10):1013–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009>



5. Qassim A, Mol BW, Grivell RM, Grzeskowiak LE. Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2018;58(1):22–39.
6. Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy-randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1–8.
7. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: An international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med.* 2017;45(4):443–53.
8. Wyck DB Van, Martens MG. Compared With Oral Iron in the Treatment of Postpartum Anemia. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2):267–78.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Avaliação de Tecnologia em Saúde – IGESDF

Núcleo de Ensino e Pesquisa do Hospital Materno Infantil de Brasília