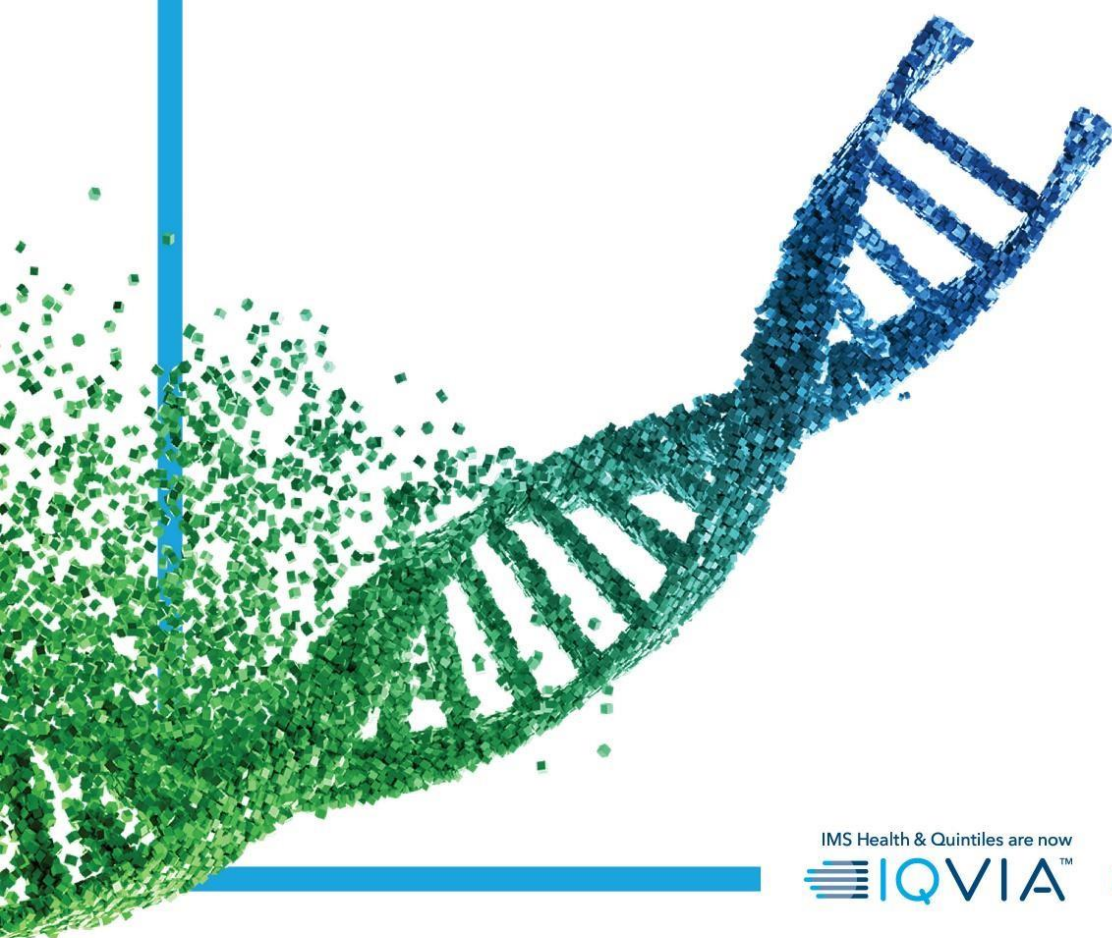


PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Carboximaltose férrica para tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto



IMS Health & Quintiles are now



TAKEDA

PROJETO: Carboximaltose férrica para tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto

Preparado para: TAKEDA

Preparado por: IQVIA, RWI

SUMÁRIO

1. DESCRIÇÃO CLÍNICA	<u>840</u>
1.1. Características da doença	<u>840</u>
1.2. Epidemiologia	<u>1012</u>
1.3. Tratamentos	<u>1114</u>
1.4. Diretrizes – principais tratamentos segundo diretrizes	<u>1416</u>
1.4.1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia por Deficiência de Ferro (SHARMA et al., 2017)	<u>1417</u>
1.4.2. Policy Clinical Guideline – Anaemia in Pregnancy (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual dos comitês de mortalidade materna / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2009.)	<u>1619</u>
1.4.3. UK Guideline on the management of iron deficiency in pregnancy (PAVORD et al., 2012)	<u>1724</u>
1.5. Carga da doença	<u>1822</u>
1.6. Necessidades não atendidas	<u>2024</u>
1.7. A tecnologia em estudo	<u>2124</u>
1.8. Comparadores	<u>2226</u>
2. DOMÍNIO CLÍNICO	<u>2428</u>
2.1. Pergunta de pesquisa	<u>2428</u>
2.2. Critérios de elegibilidade	<u>2529</u>
2.3. Busca de evidências	<u>2529</u>
2.4. Extração de dados e avaliação das evidências	<u>2630</u>
2.5. Síntese das evidências científicas	<u>2634</u>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição e principais resultados dos ensaios clínicos randomizados identificados na revisão sistemática.....	<u>2933</u>
Tabela 2. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane.....	<u>3842</u>
Tabela 3 – Dados da presença de anemia em estudos regionais ..	<u>Erro! Indicador não definido.55</u>
Tabela 4 - Dados da presença de anemia em estudos internacionais ...	<u>Erro! Indicador não definido.55</u>
Tabela 5 - Segmentação da população na gestação ..	<u>Erro! Indicador não definido.56</u>
Tabela 6 - Presença de anemia em mulheres no pós-parto.....	<u>Erro! Indicador não definido.56</u>
Tabela 7 - Segmentação da população no pós-parto..	<u>Erro! Indicador não definido.56</u>
Tabela 8 - Nascidos vivos segundo Sinasc.....	<u>Erro! Indicador não definido.57</u>
Tabela 9 - População de gestantes.....	<u>Erro! Indicador não definido.57</u>
Tabela 10 - População de mulheres no pós-parto.....	<u>Erro! Indicador não definido.58</u>
Tabela 11 - População total a ser tratada	<u>Erro! Indicador não definido.58</u>
Tabela 12 - Preço fábrica de Carboximaltose férrica ..	<u>Erro! Indicador não definido.59</u>
Tabela 13 - Preço fábrica de Noripurum EV.....	<u>Erro! Indicador não definido.59</u>
Tabela 14 – Número de apresentações de Carboximaltose férrica necessárias e seu custo.....	<u>Erro! Indicador não definido.60</u>
Tabela 15 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo	<u>Erro! Indicador não definido.60</u>
Tabela 16 - Dose máxima diária de infusão de Carboximaltose férrica e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro....	<u>Erro! Indicador não definido.60</u>
Tabela 17 - Dose máxima diária de infusão de Noripurum EV e número de infusões necessárias para atingir 1.500mg de ferro.....	<u>Erro! Indicador não definido.64</u>
Tabela 18 - Série histórica da taxa de inflação Brasil (IPCA) (gm).	<u>Erro! Indicador não definido.64</u>
Tabela 19 - Preço da infusão de ferro projetado para 2019	<u>Erro! Indicador não definido.62</u>
Tabela 20 - Cenário 1, market share fixo de Carboximaltose férrica	<u>Erro! Indicador não definido.62</u>
Tabela 21 - Cenário 2, market share crescente de Carboximaltose férrica	<u>Erro! Indicador não definido.62</u>
Tabela 22 - Variáveis da análise de sensibilidade one-way	<u>Erro! Indicador não definido.63</u>
Tabela 23 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 1	<u>Erro! Indicador não definido.66</u>
Tabela 24 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 2	<u>Erro! Indicador não definido.66</u>
Tabela 25 – Número de ampolas de Carboximaltose férrica necessárias e seu custo	<u>Erro! Indicador não definido.72</u>
Tabela 26 - Número de apresentações de Noripurum EV necessárias e seu custo	<u>Erro! Indicador não definido.72</u>
Tabela 27 - Preço da infusão de ferro.....	<u>Erro! Indicador não definido.72</u>

Tabela 28 - Custo total e incremental entre os tratamentos por paciente..... **Erro!**
Indicador não definido.⁷³

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Forest plot da comparação de Carboximaltose férrica versus comparadores para o desfecho eventos gástricos.....	3744
Figura 2. Avaliação global do risco de viés pela ferramenta da Cochrane	3842
Figura 3 - Fluxograma e segmentações utilizados para definir o tamanho da população de gestantes elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar em 2021 ..	Erro! Indicador não definido.57
Figura 4 - Fluxograma e segmentações utilizados para definir o tamanho da população de mulheres no pós-parto elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar em 2021	Erro! Indicador não definido.58
Figura 5 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Noripurum EV () .	Erro! Indicador não definido.60
Figura 6 - Metodologia para cálculo da dosagem necessária de Carboximaltose férrica (gm13)	Erro! Indicador não definido.60
Figura 7 - Resultados da pesquisa do custo médio de uma infusão em 36 serviços de saúde.....	Erro! Indicador não definido.64
Figura 8 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share fixo de Carboximaltose férrica	Erro! Indicador não definido.64
Figura 9 - Número de pacientes tratados ano a ano no cenário com market share crescente de Carboximaltose férrica	Erro! Indicador não definido.65
Figura 10 - Número de pacientes no braço controle de ambos os cenários	Erro! Indicador não definido.65
Figura 11 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 1	Erro! Indicador não definido.66
Figura 12 - Impacto orçamentário dos dois braços do modelo ano a ano no cenário 2	Erro! Indicador não definido.67
Figura 13 - Gráfico tornado para o Cenário 2.....	Erro! Indicador não definido.68
Figura 14 - Características basais dos participantes do estudo (gm17) .	Erro! Indicador não definido.70
Figura 15 – Nível de hemoglobina em diferentes momentos no estudo (gm17)	Erro! Indicador não definido.70
Figura 16 - Dados demográficos e de referência (gm18)	Erro! Indicador não definido.74
Figura 17 - Comparação da média de Hb pré e pós-transfusão com ferro sacarose e injeção de carboximaltose férrica (gm18).....	Erro! Indicador não definido.74
Figura 18 - Custo de tratamento com Carboximaltose férrica e Noripurum por paciente	Erro! Indicador não definido.73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF	Anemia por Deficiência de Ferro
AscF	Ferro-ascorbato
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	Food and Drug Administration
FS	Ferro sacarose
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HPP	Hemorragia primária pós-parto
Ht	Hematócrito
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
IS	<i>Iron sucrose</i> (Sacarose de Ferro), equivalente a Sacarato Férrico
IV	Intravenoso
NA	Não se aplica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde
PP	Análise por protocolo
SF	Sulfato ferroso
ST	Saturação de transferrina
TGI	Trato gastrointestinal
TP	Tratamento padrão
VCM	Volume corpuscular médio

RESUMO EXECUTIVO

Título	Carboximaltose férrica para tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto
Especialidade envolvida	Carboximaltose férrica (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 à falta de eficácia, intolerância e eventos adversos.
População-alvo	Mulheres grávidas no período periparto e mulheres pós-parto
Descrição da evidência científica clínica	Foram identificadas evidências primárias (n = 22) e secundárias (n = 2) de moderada a alta qualidade que demonstram que Carboximaltose férrica compõe uma boa opção para tratamento de mulheres grávidas e pós-parto portadoras de anemia por deficiência de ferro. Em geral, Carboximaltose férrica apresentou resultado superior ou similar para os desfechos clínicos avaliados comparado às outras alternativas encontradas.
Qualidade da evidência	Hemoglobina – Alta Ferritina – Alta Eventos adversos – Moderada Eventos adversos sérios – Moderada Descontinuação por eventos adversos – Moderada Eventos gastrointestinais - Alta
Recomendação quanto ao uso da	Favorável

tecnologia:

1. DESCRIÇÃO CLÍNICA

1.1. Características da doença

A gravidez está associada a alterações fisiológicas que podem complicar o diagnóstico de distúrbios hematológicos. Há um aumento da necessidade de ferro durante a gestação, uma vez que o volume sanguíneo se expande em aproximadamente 50% (1.000mL), e a massa total de eritrócitos se expande em aproximadamente 25% (300mL). A maior expansão no plasma é tipicamente refletida por diminuições nos níveis de hemoglobina (Hb) e no hematócrito (Ht) (1).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como nível de hemoglobina <110 g/L durante a gravidez, e <100 g/L no período pós-parto. Sabe-se que durante o segundo trimestre de gestação, as concentrações de hemoglobina diminuem em aproximadamente 5 g/L, mas, atualmente, não há recomendações da OMS para o uso de diferentes valores de corte para a anemia de acordo com o trimestre da gestação (2).

Com base nos índices de células vermelhas do sangue (Volume Corpuscular Médio – VCM, Hemoglobina Corpuscular Média – HCM e Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média - CHCM), a anemia pode ser classificada em (2):

1. Normocítica, normocrômica – VCM, HCM e CHCM normais. Pode ser decorrente de perda aguda de sangue, anemia por deficiência precoce de ferro, fisiológica (queda da hemoglobina por diluição sanguínea), hemólise, anemia multifatorial, anemia de doença crônica/inflamação e doença renal crônica;
2. Microcítica, hipocrômica - baixo VCM, HCM e/ou CHCM baixos. Pode ser decorrente de deficiência de ferro, talassemia e algumas hemoglobinopatias;
3. Macrocítica, normocrômica - VCM elevado, HCM e CHCM normais: anemia megaloblástica. Decorrente de deficiência de B12 ou folato, doença hepática, mielodisplasia ou hipotireoidismo (2).

A deficiência de ferro representa um espectro que vai desde a depleção de ferro até a anemia por deficiência de ferro. Na depleção de ferro, a quantidade de ferro

9

<<Takeda | Carboximaltose férrica no tratamento de anemia em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto | Dossiê de Valor| Fevereiro de 2019>>

Copyright © 2017 IQVIA. All Rights Reserved. Confidential and Proprietary.

armazenado (medida pela concentração sérica de ferritina) é reduzida, mas a quantidade de ferro transportado e funcional pode não ser afetada. Aqueles com depleção de ferro não têm estoques de ferro para mobilizar se o corpo necessitar de ferro adicional. Na eritropoiese deficiente em ferro, o ferro armazenado é exaurido e o ferro transportado é reduzido ainda mais. A quantidade de ferro absorvida não é suficiente para substituir a quantidade perdida ou para fornecer a quantidade necessária para o organismo. Neste estágio, a falta de ferro limita a produção de glóbulos vermelhos e resulta em aumento da concentração de protoporfirina de eritrócitos. Na anemia por deficiência de ferro, que é a forma mais grave de deficiência de ferro, há escassez de estoques de ferro, transporte e ferro funcional, resultando em redução da Hb, além de baixa ferritina sérica, baixa saturação de transferrina e aumento da concentração de protoporfirina eritrocitária (3)

A anemia por deficiência de ferro (ADF) é a causa mais comum de anemia na gravidez, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento (2). Um estado de ferro adequado é essencial para um ciclo de gravidez sem complicações, um desenvolvimento normal do feto e a maturidade do recém-nascido (4).

Durante a gestação, a hepcidina fetal controla a transferência placentária de ferro do plasma materno para a circulação fetal. Quando as concentrações de hepcidina são baixas, o ferro entra no plasma sanguíneo a uma taxa elevada. Quando as concentrações de hepcidina são altas, a ferroportina é internalizada e o ferro fica aprisionado em enterócitos, macrófagos e hepatócitos. No entanto, há um aumento da demanda por ferro durante a gestação e a lactação, fazendo com que mais ferro externo seja necessário. Este aumento significativo da demanda por ferro é necessário para desenvolver o feto e a placenta, além de suportar o volume sanguíneo da mãe. Além da maior demanda, as gestantes estão sujeitas à perda de ferro durante e após o parto (5)

Existem alguns fatores de risco que podem desencadear uma deficiência de ferro ou anemia por deficiência de ferro (ADF) durante a gestação e o pós-parto, entre eles: ingestão insuficiente de ferro dietético ou suplementar, absorção de ferro prejudicada devido a doenças gastrointestinais e perdas de sangue durante a gravidez. Mulheres de baixo nível socioeconômico, imigrantes de países em desenvolvimento, vegetarianos, doadores de sangue, múltiparas e mulheres com

gestação múltipla fazem parte do grupo de risco para desenvolver ADF no final da gravidez e no pós-parto (4).

A anemia pós-parto está estreitamente relacionada com a presença de anemia durante o decorrer da gestação, que inevitavelmente será agravada após o parto devido às perdas sanguíneas que, muitas vezes, são imprevistas (6). Além disso, fatores como gravidezes múltiplas, placenta prévia e hemorragia no final da gestação têm uma maior prevalência de anemia pós-parto (4).

Os sinais e sintomas da anemia por deficiência de ferro na gestação geralmente são inespecíficos, a menos que a paciente apresente um quadro anêmico grave. A fadiga é o sintoma mais comum, mas podem aparecer outros sintomas, como palidez, fraqueza, dor de cabeça, palpitações, tontura, dispneia e irritabilidade (3).

1.2. Epidemiologia

Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a estimativa global de anemia, que envolveu a compilação de dados de 93 países de 1993 a 2005, sendo demonstrado que 1,6 bilhão de pessoas (24,8% da população mundial) são acometidas pela anemia, estimando-se uma prevalência dessa deficiência nutricional em mulheres grávidas na ordem de 41,8% (7). Dados também da OMS mostram que a anemia por deficiência de ferro na gravidez é um problema significativo, com uma prevalência variando de uma média de 14% de mulheres grávidas em países industrializados a uma média de 56% nos países em desenvolvimento (5).

Estima-se que 50-80% das mulheres apresentem anemia dentro de 48 horas após o parto. Repercussões são mais graves em países de baixa renda por sua associação com outros processos mórbidos, onde é também uma das principais causas de mortalidade materna. Estima-se que das 500.000 mortes maternas anuais ocorridas em associação com o parto, em escala global, 20% são causadas por hemorragia periparto e anemia (6, 8). Estudos apontam que no Brasil ocorrem aproximadamente 1.500-2000 mortes maternas anuais (2, 9, 10).

A hemorragia obstétrica grave é a principal causa de mortes maternas em todo o mundo. A prevalência relatada de hemorragia obstétrica grave varia entre países desenvolvidos, de 0,16 por 1000 no Canadá a 8,8 por 1000 na Finlândia (11). Em toda a África e Ásia, a hemorragia é responsável 30% ou mais de todas as mortes

11

<<Takeda | Carboximaltose férrica no tratamento de anemia em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto | Dossiê de Valor | Fevereiro de 2019>>

Copyright © 2017 IQVIA. All Rights Reserved. Confidential and Proprietary.

maternas, a maioria das quais é por Hemorragia primária pós-parto (HPP) (12). No Brasil, estudos apontam que a mortalidade materna relacionados a hemorragia pode chegar a 14% das mortes (9, 13, 14).

Um estudo realizado na Noruega em 2008 revela que o risco de hemorragia grave aumenta significativamente com o aumento da idade acima dos 30 anos. Em comparação com mães com idade entre 25 e 29 anos, aquelas com idade ≥ 40 anos apresentaram o maior *odds ratio*. O risco foi ligeiramente elevado em mulheres primíparas, enquanto grandes múltiparas (para 5+) não foram significativamente associados a hemorragia grave (11).

Já no Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) demonstram que a prevalência geral da deficiência de ferro varia de 30 a 69%, dependendo das características da comunidade estudada. Nas mulheres não há correlação com a idade, mas há correlação de anemia com grupo socioeconômico mais baixo e com os negros. Nas classes mais altas, a anemia é identificada em 31,4% das mulheres adultas (15). Uma pesquisa realizada em 2008 na região semiárida de Alagoas demonstrou uma incidência de 50% de anemia nas gestantes da região, demonstrando um problema de saúde grave (16).

1.3. Tratamentos

O tratamento baseia-se na gravidade da anemia e no estado de saúde da puérpera. Como regra geral, a terapia com ferro oral é recomendada em casos de anemia leve; no entanto, pode ser trocada para terapia com ferro IV em pacientes com anemia moderada e grave ou naqueles que não conseguem tolerar terapia com ferro oral, sendo esta uma boa opção para evitar a necessidade de uma transfusão sanguínea, a qual também poderia ser indicada em casos críticos, como em casos de hemorragia ativa ou problemas cardiovasculares (Hb inferior a 7 g/dL) (6, 17, 18).

Terapia de ferro oral

Inicialmente, tratamento deve ser realizado com ferro elementar 100-200 mg/dia, sendo administrado preferencialmente entre as refeições, a fim de otimizar a

absorção e reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais. Quando a hemoglobina atingir um nível $>120\text{g/L}$, a dosagem do ferro elementar poderá ser reduzida (6).

Em todo o mundo, a anemia por deficiência de ferro é mais comumente tratada com preparações orais de ferro. Entretanto, as preparações orais estão associadas a problemas como intolerância, baixa adesão do paciente, resposta insuficiente ao tratamento e tratamento prolongado (17).

A absorção gastrointestinal de ferro é regulada de acordo com as suas reservas no organismo e a intensidade da eritropoiese. Baixas reservas de ferro podem aumentar a absorção intestinal. Esta alta capacidade de absorção de ferro é bastante favorável para o tratamento de ADF com ferro oral em mulheres no pós-parto. A terapia com ferro oral deve ser a primeira opção terapêutica em mulheres não gestantes com ADF leve a moderada (6).

Estudo indica o uso de ferro oral no primeiro trimestre de gestação, e a partir do segundo trimestre pode-se indicar a administração de ferro por via IV. Dentre os motivos para não escolha de ferro por via oral para mulheres gestantes, principalmente a partir do segundo trimestre de gravidez, estão o longo tempo de tratamento que pode ser durar seis meses, sendo esse tempo insuficiente para normalizar níveis hematológicos durante a gestação (19).

Outro fator que deve ser considerado é que, por muitas vezes, mulheres gestantes estão comprometidas por náuseas, vômitos, refluxos, estufamento, constipação, entre outros sintomas, os quais são naturais do processo gestacional. Sabe-se que os principais eventos adversos da terapia de ferro oral são de natureza gastrointestinal, sendo os mais comuns a constipação, diarreia, desconforto epigástrico, náuseas, dor abdominal intensa ou vômitos; sendo que dessa forma o uso de ferro por via oral poderia agravar ainda mais o quadro sintomático das grávidas (15, 20).

Terapia de ferro intravenoso

Após o primeiro trimestre de gestação, o tratamento de ADF com ferro IV parece superior à terapia com ferro oral, uma vez que aumenta mais rapidamente a concentração de hemoglobina e fornece um reabastecimento mais rápido dos estoques de ferro corporal, além de ser uma opção mais custo-efetiva. Além disso, o

uso de ferro IV no período pré-parto pode reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas no pós-parto, e constitui uma alternativa à transfusão sanguínea em pacientes com ADF profunda (6, 17).

Estudos indicam que a administração de ferro IV é eficaz e segura no período pós-parto. Dentre as opções terapêuticas IV, carboximaltose férrica e isomaltose férrica possuem uma menor frequência de efeitos colaterais em comparação com sacarose de ferro e dextrano de ferro de baixo peso molecular. Abaixo estão descritas algumas das opções para tratamento de ADF por via IV (6, 17).

- a. Dextrano de ferro de alto peso molecular: o uso parenteral dessa preparação foi relacionado a sérios eventos adversos, como anafilaxia, choque e morte. Sendo assim, foi substituído por outras preparações que apresentam um perfil de segurança mais favorável.
- b. Dextrano de ferro de baixo peso molecular: nenhum evento adverso grave foi associado ao seu uso, mas apresentou eventos adversos leves em 5% dos casos. Seu uso é contraindicado no primeiro trimestre de gestação, e para os outros dois trimestres apresenta-se como categoria C pelo *Food and Drug Administration* (FDA).
- c. Gluconato Ferroso: nenhum efeito adverso grave foi associado ao seu uso. É contraindicado no primeiro trimestre de gestação e apresenta-se na categoria B para o uso no segundo e terceiro trimestres.
- d. Isomaltose de ferro: estudos revelam eventos adversos em 1% dos pacientes. Não há conhecimento sobre os riscos de seu uso durante a lactação.
- e. Sacarose de ferro: seu uso é aprovado a partir do segundo trimestre de gestação, e se enquadra na categoria B do FDA. Não foram observadas reações de hipersensibilidade, com exceção de urticária.
- f. Carboximaltose férrica: aprovado para uso a partir do segundo trimestre de gestação. Dentre as principais vantagens dessa alternativa, tem-se a rápida evolução de parâmetros hematológicos, como hemoglobina, a partir da administração de uma única dose. Além disso, a carboximaltose férrica apresenta uma maior tolerabilidade dos pacientes.

1.4. Diretrizes – principais tratamentos segundo diretrizes

1.4.1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia por Deficiência de Ferro (15)

Tratamento não medicamentoso (15)

Devem ser realizadas estratégias que visem a prevenção da deficiência de ferro, especialmente para a população vulnerável (crianças menores de 2 anos, gestantes e mulheres no pós-parto) como por exemplo a redução da pobreza, possibilidade de acesso a dietas diversificadas, melhoria nos serviços de saúde e saneamento básico e promoção de melhores cuidados com a alimentação.

Alimentos que são fonte de ferro devem ser recomendados, tais como carnes vermelhas, vísceras, carnes de aves, peixes e hortaliças verde-escuras. Além disso, podem ser ingeridos alimentos ricos em vitamina C, que auxiliam na absorção de ferro, como as frutas cítricas.

Tratamento medicamentoso (15)

A escolha do tipo de preparação de ferro vai depender da gravidade da doença e da tolerância do paciente à terapia oral, bem como o período da gravidez. Apesar de o ferro oral ser eficaz e barato, existem indicações para a utilização do ferro parenteral.

O ferro é melhor absorvido na forma de sal ferroso (Fe^{++}) e em ambiente ácido, por isso, existe a recomendação de que seja ingerido com meio copo de suco de laranja, e preferencialmente não deve ser utilizado próximo às refeições.

Gestantes com ADF comprovada devem ser tratadas com doses de ferro de 60 a 200mg/dia, associadamente a até 400 mcg/dia de ácido fólico. A associação da suplementação com folato é recomendada em gestantes com ADF independentemente do nível de folato que elas apresentem.

Quanto à terapia por via parenteral, a via IV é superior à via intramuscular, uma vez que esta pode levar a efeitos colaterais como pigmentação cutânea, dor e abscesso local, febre, artralgias e reações alérgicas. A terapia parenteral é indicada em alguns casos, como em anemias graves que não apresentam resposta à terapia oral, intolerância absoluta do paciente à terapia oral, necessidade de quantidade de ferro que ultrapassa a capacidade de absorção do trato gastrointestinal (TGI).

O uso de ferro IV pode ser indicado a partir do segundo trimestre de gestação em casos de anemia moderada a grave em que haja necessidade de rápida correção dos níveis de ferro, risco de hemorragia ou intolerância maternal.

Fármacos e esquema de administração (15)

Administração via oral:

- Sulfato Ferroso – comprimido de 40mg de ferro elementar, ferro elementar em solução oral de 25mg/mL ou xarope de ferro elementar de 5mg/mL.
- Para gestantes, a recomendação é a administração de 60 a 200 mg/dia, associados a 400 mg/dia de ácido fólico.

Uso intravenoso (IV):

- Sacarato hidróxido férrico – 100 mg de ferro injetável, com frasco-ampola de 5 mL.
- É usada uma fórmula para cálculo da dose total IV de ferro. A administração deve ser feita em ambiente hospitalar em infusão lenta por 30 minutos, de 1 a 3 vezes na semana em intervalos de no mínimo 48 horas. Para gestantes, o peso corporal deve ser considerado o peso prévio à gestação.
 - $\text{Ferro (mg)} = (\text{Hb desejada} - \text{Hb atual em g/dL}) \times \text{Peso corporal (kg)} \times 2,4 + 500 \text{ mg}$

Tempo de tratamento (15)

O tratamento deve ser realizado por 6 meses após a normalização da Hb, sendo este o tempo necessário para a reposição das reservas de ferro do organismo.

1.4.2. Policy Clinical Guideline – Anaemia in Pregnancy (2)

Durante a gestação, as mulheres devem ser informadas sobre a dieta a ser seguida, com detalhes sobre alimentos que são ricos em ferro e fatores que podem inibir (chá, café, cálcio) ou ajudar (vitamina C) na absorção de ferro. Porém, alterações dietéticas por si só são insuficientes para corrigir anemia por deficiência de ferro. Assim, os suplementos são necessários.

Ferro oral (2)

Na ADF, a dose oral de ferro deve ser de 100 a 200 mg de ferro elementar por dia. Em deficiência de ferro não anêmica, doses menores de ferro elementar (por exemplo, 20 a 80 mg por dia) podem ser consideradas, e podem ser mais bem toleradas do que doses mais altas. A resposta à terapia deve ser monitorada e, se inadequada, o ferro IV deve ser usado.

O ferro oral pode causar desconforto gastrointestinal e agravar alguns sintomas presentes na gestação, como constipação, azia, náuseas e vômitos. A paciente deve ser esclarecida sobre os efeitos adversos, incluindo a possibilidade de escurecimento das fezes.

Algumas preparações para ferro via oral são:

- Ferro tab: 65,7mg de fumarato ferroso;
- Ferro F Tabs: 100mg de fumarato ferroso + 0,3mg de folato;
- FGF: 80mg de sulfato ferroso + 0,3mg de folato;
- Fefol: 87mg de sulfato ferroso + 0,3mg de folato;
- Ferrograd C: 105mg de sulfato ferroso + 500 mg de ácido ascórbico;
- Ferro Gradumet: 105mg de sulfato ferroso;
- Ferro-Liquid: xarope de 30mg/5mL de sulfato ferroso;
- Maltofer (categoria B1 para gestantes): 100mg de polimaltose de ferro.

Ferro intravenoso (2)

O uso de ferro IV é preferencial quando a restauração rápida de hemoglobina e reservas de ferro é necessária, uma vez que leva a um aumento mais rápido desses valores do que outras vias de administração. Em mulheres que necessitam de ferro no

17

<<Takeda | Carboximaltose férrica no tratamento de anemia em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto | Dossiê de Valor | Fevereiro de 2019>>

Copyright © 2017 IQVIA. All Rights Reserved. Confidential and Proprietary.

período periparto, o ferro intravenoso é preferido quando o ferro oral é mal tolerado (afetando a adesão), ou a absorção é provável que seja prejudicada. Quando o ferro IV é prescrito, o cálculo da dose deve levar em consideração o déficit de ferro que a paciente apresenta. Com isso, dentre as principais vantagens da administração de ferro IV, estão a não dependência de absorção e a oferta de altas doses de ferro em um tempo menor de tratamento, resultando em um rápido aumento de hemoglobina.

Durante a infusão, a coloração marrom de longa duração da pele pode ocorrer devido ao vazamento de ferro IV nos tecidos ao redor do local da injeção. Isso pode ser permanente. Deve-se certificar de que o local da injeção seja monitorado e que a paciente que recebe ferro IV seja instruída a relatar qualquer desconforto, queimação, vermelhidão ou inchaço no local. Em caso de fuga paravenosa, deve-se cessar a infusão imediatamente. A infusão deve ser concluída após o acesso intravenoso ser repostado.

Manejo da anemia pós-parto (2)

Mulheres no pós-parto com perda sanguínea estimada > 500 mL, com anemia pré-parto não corrigida ou sintomas sugestivos de anemia no pós-parto devem ter sua hemoglobina verificada dentro de 48 horas.

As mulheres hemodinamicamente estáveis, assintomáticas ou levemente sintomáticas, com hemoglobina <100 g/L devem receber ferro elementar 100 a 200 mg/dia durante 3 meses, com repetição do exame de sangue completo e ferritina ao término da terapia com ferro para assegurar hemoglobina e estoques de ferro estão repletos.

1.4.3. UK Guideline on the management of iron deficiency in pregnancy (3)

Aconselhamento dietético (3)

As necessidades fisiológicas de ferro são 3 vezes maiores na gravidez do que nas mulheres não gestantes, com o aumento da demanda à medida que a gravidez

avança. A quantidade de absorção de ferro depende da quantidade de ferro na dieta, sua biodisponibilidade e requisitos fisiológicos. Todas as mulheres devem ser aconselhadas em relação à dieta durante a gravidez, incluindo detalhes sobre fontes de alimentos ricos em ferro e fatores que podem inibir ou promover a absorção de ferro e o motivo pelo qual é importante manter reservas adequadas de ferro durante a gravidez.

Terapia de ferro oral e intramuscular (3)

O ferro oral é uma maneira eficaz, barata e segura de suplementação. A dose recomendada de ferro elementar para o tratamento da deficiência de ferro é de 100-200 mg/dia. Doses mais altas não devem ser administradas, uma vez que a absorção é saturada e os efeitos colaterais aumentam. Dentre os sais ferrosos estão: fumarato ferroso, sulfato ferroso e gluconato ferroso. Preparações combinadas de ferro e ácido fólico também podem ser usadas.

A única preparação disponível no Reino Unido que pode ser administrada por via intramuscular é o dextrano de ferro de baixo peso molecular. Em comparação com o ferro oral em um ensaio clínico randomizado, demonstrou-se que o dextrano de ferro IM reduz a proporção de mulheres com anemia. No entanto, as injeções tendem a ser dolorosas e existe um risco significativo de coloração permanente da pele.

Terapia intravenosa (3)

Carboximaltose do Ferro III (Carboximaltose férrica) é um complexo carboidrato de hidróxido férrico, que permite a entrega controlada de ferro dentro das células do sistema reticuloendotelial (principalmente medula óssea) e subsequente entrega às proteínas ligantes de ferro ferritina e transferrina. É administrado por via intravenosa, em dose única de 1000mg por 15 minutos (máximo de 15mg/kg por injeção em bolus ou 20 mg/kg por infusão).

1.5. Carga da doença

A deficiência de ferro pode contribuir para a morbidade materna por meio de efeitos na função imunológica com aumento da suscetibilidade ou gravidade das infecções, baixa capacidade de trabalho e desempenho e perturbações da cognição e emoções pós-parto (3).

A anemia pós-parto é responsável por grandes repercussões na saúde de mães e recém-nascidos. Estudos anteriores observaram, além da maior prevalência de complicações por infecção, sinais de hipotensão, taquicardia, fadiga e ansiedade, maior risco de depressão e maior dificuldade de estabelecimento da relação mãe-filho. Os efeitos da anemia também podem prolongar-se por vários meses após o parto, especialmente se não tratada (8).

A anemia por deficiência de ferro (ADF) na gestação está associada ao nascimento prematuro, bebês com baixo peso ao nascer e fetos pequenos para a idade gestacional e está intimamente associada à ocorrência de anemia após o parto (4). Além disso, a alta prevalência de anemia por deficiência de ferro em mulheres tem consequências substanciais para a saúde, com subsequentes riscos socioeconômicos, incluindo resultados insatisfatórios na gestação, desempenho educacional prejudicado e diminuição da capacidade de trabalho e produtividade (5).

Além dos efeitos prejudiciais à saúde da mãe, a anemia moderada a grave durante a gestação aumenta o risco de um parto prematuro, que traz como consequência o aumento da morbimortalidade perinatal. A anemia no momento do parto resulta, também, em uma maior necessidade de transfusão de sangue, aumento dos riscos cardiovasculares, maior tempo de internação e problemas no período pós-parto, como redução da lactação ou transtorno de humor pós-parto. Para o neonato, existe o risco de redução dos estoques de ferro com sérias consequências para o seu desenvolvimento (20)

Além disso, os efeitos prejudiciais da anemia periparto ao feto e à mãe podem trazer impactos ao sistema de saúde, uma vez que aumenta o tempo de internamento, os gastos com cuidados em partos prematuros e uso de medicamentos, e morbimortalidade materna. A anemia também causa um decréscimo na qualidade de vida, podendo levar a alterações psicossociais, menor rendimento trabalhista e da produtividade.

Segundo o *Global Burden of Disease Project 2000* da OMS, através de metanálises e de estimativas da OMS, o impacto da anemia por deficiência de ferro na saúde em termos mundiais chegou a 1.244.781.000 de prevalência e 34.727.000 anos vividos com incapacidade (*years lived with disability – YLDs*), que foram atribuídos a essa doença (21). Estudo mostra que mulheres com anemia severa durante a gravidez mais que dobram as chances de irem a óbito em comparação com mulheres

sadias (odds ratio 2.36 [1.60-3.48]) (22). Outro estudo demonstrou que aumento de 10 g/L de hemoglobina reduz em 29% a taxa de mortalidade (23) .

1.6. Necessidades não atendidas

Diante do fato de a anemia e a deficiência de ferro constituírem um problema de saúde mundial, especialmente em países em desenvolvimento, deve ser considerada a realização de triagem de rotina para que seja dado o diagnóstico de anemia precocemente e o tratamento adequado seja instituído (4).

A deficiência de ferro, tanto na mãe quanto no recém-nascido, é agravado pelo aumento da presença de fatores de risco importantes. Por exemplo, uma metanálise demonstrou que há uma diminuição nos níveis de marcadores importantes para a deficiência de ferro, como hemoglobina, hematócrito, entre outros, nos recém-nascidos por cesárea.(24) Este fator se torna ainda mais relevante no cenário mundial atual, onde há um número cada vez mais de nascimentos por cesarianas. No Brasil, um estudo mostrou que 93,8% e 55,5% dos nascimentos pelo sistema privado e públicos de saúde, respectivamente, são realizados por cesáreas. Desta porcentagem do sistema privado de saúde, a grande maioria das cesáreas são realizadas por desejo da mulher, sem outra indicação médica para o procedimento. (25) Neste cenário, fica evidente que existe a necessidade de alternativas para o restabelecimento dos níveis de ferro nas mulheres. Além do aumento do número de cesáreas e, conseqüentemente, do risco de deficiência de ferro, há também o risco de sangramentos da mulher no período de gestação e parto. Embora nenhum fator de risco individual ou combinação deles possa prever com segurança o risco de hemorragia após o parto, combinações de fatores de risco podem ser usados para rastreamento e tratamento. Dada a utilidade limitada da triagem para HPP, é necessário o desenvolvimento e aplicação de protocolos para a prevenção e tratamento da HPP, considerando a capacidade e as limitações de cada contexto. Além disso, pesquisas na área e trabalhos políticos visando a prevenção do quadro são importantes, devido à baixa previsibilidade da HPP (26).

Uma revisão Cochrane sobre tratamentos para ADF destacou a necessidade de ensaios controlados randomizados de boa qualidade neste cenário, em particular para avaliar desfechos clínicos e eventos adversos. Na pendência de mais evidências

de boa qualidade, é necessário que os centros revisem suas políticas e sistemas para o uso da terapia parenteral na anemia por deficiência de ferro na gestação (3).

1.7. A tecnologia em estudo

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. Esse medicamento é indicado para tratamento de pacientes com deficiência de ferro, principalmente quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser administradas (27-30).

A carboximaltose férrica 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. (31).

O tratamento com a carboximaltose férrica 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 carboximaltose férrica 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.

Em relação a posologia, a dose a ser administrada deve levar em conta os parâmetros hematológicos de deficiência de ferro e o peso corporal. Em pacientes com peso variando entre 35-70 quilogramas a dose recomendada é de 1500mg caso a hemoglobina (Hb) esteja inferior a 10 g/dl e 1000mg em pacientes com Hb superior a 10g/dl. No caso de pacientes com peso acima dos 70 quilogramas, a dose recomendada para pacientes com Hb inferior a 10 g/dl é de 2000mg e com Hb acima de 10 g/dl é de 1500mg. No caso de pacientes com peso inferior a 35 quilogramas, a dose máxima recomendada é de 500mg. Em pacientes com Hb acima de 14 g/dl recomenda-se uma dose inicial de 500mg. A dose máxima tolerada é de 1000mg (20mL) por dia, e não se deve administrar mais do que 1000mg por semana (27-30).

Carboximaltose férrica deve ser administrada por via intravenosa, diluída em solução estéril de cloreto de sódio 0,9% m/V ou não diluída, porém, o tempo de administração pode ser de 15 minutos. O medicamento não deve ser diluído em concentrações inferiores a 2 mg de ferro/mL por questões de estabilidade. Também não é recomendada a administração por via subcutânea ou intramuscular (27-30).

1.8. Comparadores

Uma consulta no rol de procedimento publicados na Agência Nacional de Saúde Suplementar não identificou procedimentos específicos para tratamento de deficiência de ferro. Ainda assim, devido ao histórico e frequência de uso, é possível elencar alguns comparadores para esse dossiê.

O ferro é utilizado para tratamento de anemia há séculos. Dentre as primeiras formulações, e que ainda é utilizada atualmente, está o ferro oral, como, por exemplo, na forma de sulfato de ferro. O tratamento com ferro oral é simples, de baixo custo e relativamente eficiente. Porém, há casos em que esse tratamento não tem o efeito terapêutico desejado. Além disso, existem outras desvantagens associadas a esse tratamento, tais como elevados eventos gastrointestinais, limitação de absorção em algumas condições clínicas, extensa duração do tratamento, e falta de adesão em alguns casos. Juntamente com isso, e motivados por um baixo estoque e disponibilidade de ferro, pacientes em hemodiálise, doença inflamatória intestinal ou câncer, podem ter uma baixa resposta a esse tipo de tratamento (28, 30)

Em alguns casos o tratamento com ferro por via intravenosa (IV) pode ser mais vantajoso do que o tratamento oral, por ser mais rápido e aumento da hemoglobina e maior disponibilidade de ferro no corpo. Assim, formulações modernas surgem como opções seguras e efetivas para tratamento de anemia por deficiência de ferro, especialmente para situações mais graves como pós-cirurgia, doença renal crônica, síndrome de má absorção intestinal, doenças inflamatórias, câncer, e intolerância a ferro por via oral. Dentre as opções de ferro por via intravenosa, tem-se carboximaltose férrica (FCM), intervenção avaliada nesse dossiê e apresentada no tópico anterior. Uma outra opção de solução de ferro injetável que surgiu nos últimos anos é o Noripurum® (Sacarato de hidróxido férrico) (28, 30).

Dentre as diferenças entre Carboximaltose férrica e Sacarato de hidróxido férrico, destaca-se a dose máxima tolerada de ambos. A dose máxima recomendada de Sacarato de hidróxido férrico é de 200mg de ferro, sendo permitido no máximo 3 aplicações por semana, espaçadas de 48h (32), totalizando semanalmente 600mg de ferro. Por outro lado, a dose máxima tolerada de Carboximaltose férrica é de 1.000mg de ferro, não excedendo os 1.000mg de ferro em uma semana (27).

2. DOMÍNIO CLÍNICO

Os resultados obtidos nos estudos clínicos controlados e de vida real mostram um grande potencial de Carboximaltose férrica para tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas e pós-parto.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (33-36), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

2.1. Pergunta de pesquisa

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteado pelo seguinte acrônimo PICOS:

P Paciente (<i>patient</i>)	Mulheres grávidas (preferencialmente periparto) e pós-parto que apresentam anemia por deficiência de ferro
I Intervenção (<i>intervention</i>)	Carboximaltose férrica (carboximaltose férrica – FCM, em inglês <i>Ferric carboxymaltose</i>)
C Comparador (<i>comparator</i>)	Qualquer comparador ativo (por exemplo, ferro por via oral ou intravenosa) ou placebo
O Desfecho (<i>outcome</i>)	Desfechos de eficácia/efetividade (hemoglobina, e ferritina), segurança (eventos adversos, eventos adversos sérios, descontinuação por evento adverso e eventos gástricos)
S Tipo de estudo (<i>study</i>)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos coorte, quasi-experimentais e caso-controle.

Dessa forma, foi formulada a questão chave relacionada a seguir: Em mulheres grávidas ou pós-parto com anemia por deficiência de ferro, carboximaltose férrica (FCM) é mais efetiva e segura do que os tratamentos convencionais?

2.2. Critérios de elegibilidade

Este documento considerou diversos tipos de estudos (ensaio clínico randomizados ou não randomizados, revisões sistemáticas, coortes, entre outros) que avaliaram mulheres grávidas (preferencialmente no período periparto) e/ou pós-parto com anemia por deficiência de ferro, e que foram tratadas com Carboximaltose férrica (FCM) para tal fim. Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma.

Os desfechos de interesse são aqueles relacionados com eficácia (hemoglobina, ferritina) e segurança (número de pacientes com ao menos um evento adverso e eventos sérios, descontinuação por evento adverso, e eventos gástricos).

2.3. Busca de evidências

Para condução dessa revisão sistemática, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os principais descritores utilizados estão: “*ferric carboxymaltose*”, “*iron carboxymaltose*”, “*Carboximaltose férrica*” e “*anemia*” (busca completa disponível no Apêndice I). A estratégia de busca elaborada foi aplicada em quatro diferentes bases de dados: Pubmed, Scopus, Cochrane Library e Lilacs. Também foi realizada uma busca suplementar pela consulta em outras fontes da literatura.

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.

2.4. Extração de dados e avaliação das evidências

Na etapa de extração de dados, foram coletadas as seguintes informações, em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários.

A avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foi conduzida, utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela avaliação Risco de Viés da Colaboração Cochrane, para os estudos randomizados, e a escala Newcastle-Ottawa para estudos não randomizados, recomendada também pela colaboração Cochrane (37, 38).

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (35) (GRADE), qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

2.5. Síntese das evidências científicas

A revisão sistemática identificou 454 registros depois de remoção de duplicidades; 379 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 51 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Apêndice II). Dois estudos foram identificados por busca manual. Dessa foram incluídos ao final da revisão 24 estudos, publicadas entre 2007 e 2018, sendo:

- 02 Revisões sistemáticas

27

<<Takeda | Carboximaltose férrica no tratamento de anemia em mulheres grávidas (periparto) e pós-parto | Dossiê de Valor | Fevereiro de 2019>>

Copyright © 2017 IQVIA. All Rights Reserved. Confidential and Proprietary.

- 10 Ensaios clínicos randomizados
- 09 Estudos coortes prospectivas e retrospectivas
- 01 Estudo caso-controle
- 02 Estudos quasi-experimental

Dos 24 estudos incluídos, foram identificadas duas revisões sistemáticas. A primeira, conduzida por Moore e colaboradores (2011) (39), buscou avaliar eficácia e segurança de Carboximaltose férrica por meio da compilação de ensaios clínicos e outros reportes que utilizaram Carboximaltose férrica em pacientes com por deficiência de ferro de diversos grupos etiológicos, como doença renal crônica, pacientes em hemodiálise, sangramento uterino, desordens gástricas e mulheres pós-parto. Nesse último grupo, foram identificados 3 ensaios clínicos (40-42), os quais também foram identificados em nossa busca sistemática. De forma geral, a revisão concluiu que existe boa evidência de que Carboximaltose férrica é eficaz no tratamento de anemia por deficiência de ferro em diversas condições, incluindo grupo de mulheres pós-parto.

A segunda revisão sistemática foi realizada por Qassim e colaboradores (2018) (43), e teve como objetivo avaliar eficácia e segurança de formulações contendo ferro intravenoso, incluindo carboximaltose férrica, em mulheres grávidas. Ao todo, foram identificados 47 estudos, dos quais quatro avaliaram carboximaltose férrica (20, 44-46), todos também foram identificados em nossa busca sistemática. O estudo conclui que as preparações de ferro IV melhoram os parâmetros hematológicos em mulheres grávidas, mas reforça a necessidade de mais estudos avaliando qualidade de vida materno e desfechos clínicos no neonato.

Foram incluídos dez ensaios clínicos randomizados (publicados entre 2007 e 2018). Desse total, oito avaliaram ou trouxeram dados eficácia e segurança do uso de carboximaltose férrica em mulheres pós-parto (40-42, 47-51) e apenas dois em grávidas (26, 52). Esses estudos comparam carboximaltose férrica com alternativas de ferro oral ou ferro intravenoso (IV). Os dez ensaios clínicos trouxeram ferro oral como pelo menos um dos comparadores, destacando-se sulfato ferroso utilizado em 6 estudos e ferro-ascorbato em 2 estudos. Outros dois estudos descreveram apenas que utilizaram como comparador o tratamento padrão de ferro (47, 49). Quatro

estudos trouxeram como um dos comparadores ferro IV, tendo sido especificado apenas ferro sacarose em um estudo e ferro polimaltose em outro (50, 52).

Uma análise qualitativa dos oito ensaios clínicos permite apontar que o uso de carboximaltose férrica é seguro e eficaz em mulheres pós-parto. Dentre os pontos positivos da intervenção estão a rapidez de elevar níveis de hemoglobina e ferritina com poucas infusões, superioridade em relação ao tratamento com ferro oral e a diminuição de eventos adversos, destacando-se os gastrointestinais, comumente presente tratamentos com ferro oral. Resultado similar foi encontrado nos dois estudos que avaliou FCM em mulheres grávidas (sendo que as maiores utilizaram FCM após o segundo trimestre de gestação). Detalhes referentes aos principais aspectos metodológicos e resultados de cada estudo podem ser visto na [Tabela 1](#) [Tabela 4](#).

Tabela 1. Descrição e principais resultados dos ensaios clínicos randomizados identificados na revisão sistemática

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes randomizados	Características dos pacientes	Principais resultados
Estudos avaliando Carboximaltose férrica (FCM) em mulheres grávidas						
Breyman, 2017 (26) [FER-ASAP] (Breyman, 2017 #124)	Comparar a eficácia e segurança da carboximaltose férrica intravenosa (FCM) com sulfato ferroso oral (SF) de primeira linha em gestantes com ADF	ECR, aberto, fase 3, realizado em 7 países entre novembro 2010 e maio de 2014	-FCM (1000-1500mg) -SF (100mg 2x/dia) por 12 semanas de tratamento	-FCM: 126 mulheres grávidas -SF: 126 mulheres grávidas	-Foram incluídas grávidas no segundo ou terceiro trimestre de gestação -Média da idade: 31 anos no grupo FCM e 31 no grupo SF -Tempo de gestação: entre 16 e 20 semanas (FCM n=12 e n=9 SF), entre 20 e 33 semanas (FCM n=105 e n=110 SF), mais de 33 semanas (FCM n=6 e n=5 SF) Hb basal: 98 (0.8) g/l FCM e 99 (1.2) SF -Peso: menos de 66 kgs (n=69 FCM e	-Houve aumento da Hb em ambos tratamentos, porém o nº de mulheres que receberam FCM e que alcançaram correção da anemia foi superior comparado as que receberam SF (84% versus 70%). -Para os desfechos de eficácia Hb e ferritina, as médias sempre foram maiores no grupo FCM, destacando-se significância na comparação na semana 3 de tratamento para Hb, e semanas 3, 6 e 9 para ferritina. - Para o desfecho ST, o grupo de pacientes que receberam SF obtiveram maiores médias. -Eventos adversos relacionados ao tratamento moderados/severos: 17(28%) FCM versus 48(44%) SF. -Descontinuação do tratamento por EA: 1 grávida no grupo FCM e 7 no SF. - FCM pode ser uma opção mais apropriada que

					n=68 SF), mais de 66 kgs (n=54 FCM e 56 SF)	a primeira linha de ferro oral, incluindo benefícios na qualidade de vida.
Khalafallah, 2018 (52)	Comparar a eficácia e segurança de uma única infusão de FCM, com ferro polimaltose IV e tratamento padrão com ferro oral diário, em mulheres grávidas com ADF (2º ou 3º trimestre de gestação)	ECR, aberto, realizado na Austrália, entre 2013 e 2014	- FCM 1000mg (IV) dose única - Ferro polimaltose IV 1000mg - SF oral 325mg por dia até o parto	-FCM: 83 mulheres grávidas - Ferro polimaltose: 82 mulheres grávidas -SF oral: 81 mulheres grávidas	-Foram incluídas grávidas no segundo ou terceiro trimestre de gestação -Média da idade: 28 anos em todos grupos -Tempo de gestação: média de 27 meses em todos os grupos Hb basal: 113.3 (6.47) g/l FCM, 114 (5.41) no grupo ferro polimaltose e 114.9 (4.52) no grupo sulfato ferroso -Peso: média de 76kg no grupo FCM, 80kg no grupo ferro polimaltose, e 77kg no grupo SF	-Após 4 semanas, os níveis de hemoglobina e ferritina eram superiores nos grupos de pacientes recebendo ferro IV (FCM ou ferro polimaltose) na comparação com grupo de pacientes recebendo ferro oral. Não foi detectado diferença estatística entre FCM e ferro polimaltose. -Qualidade de vida também foi superior nos pacientes que receberam ferro IV. -A administração de FCM foi mais segura e melhor tolerada do que ferro polimaltose ou SF, incluindo para EA como sintomas semelhantes a gripe e náusea. -Uma única infusão de FCM é segura e efetiva em gestantes com ADF, incluindo um aumento rápido de índices hematológicos e qualidade de vida.
Estudos avaliando Carboximaltose férrica (FCM) em mulheres pós-parto						
Barish, 2012	Avaliar a segurança da	Dois ECRs, abertos,	- ECR1: FCM multidoses	ECR1: 703	Nesse estudo foram	ECR1: Nº de mulheres pós-parto que

(47)	FCM em doses até 750 mg em comparação com tratamento padrão em pacientes com ADF.	fase 3, conduzidos em 95 centros cada, entre julho de 2008 e julho de 2009	(750mg ou 15mg/kg 1x/semana) -ECR2: FCM dose única (750mg ou 15mg/kg) -Ambos comparados com tratamento padrão (ferro oral ou IV) por 42 dias no ensaio multidoso	pacientes (FCM: 343 e TP:360) ECR2:735 pacientes (FCM:366 e TP:369)	incluídos pacientes de diferentes etiologias, incluindo mulheres pós-parto: ECR1: FCM (n=35) e TP(n=36) ECR2: FCM (n=56) e TP (n=49)	apresentaram melhoras clínicas significativas (aumento maior ou igual a 3 g/dl de Hb): FCM 16 de 24(67%) e TP 9 de 19 (47%). ECR2: não apresentou dados em separado para mulheres pós-parto. - O estudo conclui que FCM é tão segura quanto tratamento padrão e associada com melhoras nos índices hematológicos, destacando a necessidade de poucas infusões para melhoras.
Breymann, 2008 (40)	Avaliar os efeitos da carboximaltose férrica no aumento da hemoglobina (Hb), no nível de ferro e na segurança da mãe e do lactente.	ECR, aberto, fase 3, multicêntrico (20 centros, 3 países) entre junho 2004 e agosto de 2005.	-FCM (1000mg ou 15mg/kg 1x/semana) -SF (oral, 100mg 2xdia) -Duração tratamento 12 semanas.	349 mulheres pós parto (receberam ao menos uma dose: FCM :227 e SF: 117)	-Média de idade: 27.7 anos no grupo FCM e 27.5 no SF -IMC: 22.7 no grupo FCM e 22.3 no SF -Hb inicial:96. 7±14.7 g/l no grupo FCM e 96.0 ±12.8 no SF -Ferritina: 39.9± 63.7 µg/L no grupo FCM e 32.4±21.7 no SF -ST (%):11.7±8.8 no grupo FCM e	- Houve aumento da Hb em ambos os grupos, porém a diferença não foi estatisticamente significativa (130.4 versus 128.9 g/L, FCM e SF respectivamente). - Houve um aumento significativo da ferritina no grupo de pacientes que receberam FCM comparados com SF (161.2 versus 43.3 µg/L). -Porcentagem de pacientes com ST entre 20-50% foi maior no grupo de pacientes que receberam FCM (77% versus 66%). - Nº de pacientes que tiveram pelo menos 1 EA: 59(26%) no grupo FCM e 26(22%) no SF. -FCM foi mais tolerada do que SF, com exceção do desfecho reação no local de injeção (5%

					12.2±9.0 no SF	versus 0%).
					*dados Hb, ST e ferritina análise PP	- FCM foi eficaz e segura no tratamento de anemia em mulheres pós-parto, com as vantagens de proporcionarem tratamentos mais curtos e rápidos, e poucos eventos adversos gastrointestinais.
Damineni, 2016 (48)	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da FCM intravenosa em comparação com o ferro oral no tratamento de pacientes pós-parto com ADF	ECR, realizado entre 2013 e 2015, em um único centro	-FCM 1000mg - Ferro-ascorbato (AscF) 100mg oral 2x/dia por 6 semanas.	FCM: 47 mulheres pós-parto AscF: 51 mulheres pós-parto	-Média de idade: 28 anos no grupo FCM e 27.4 no AscF -Hb basal: 8.71 g/dl no grupo FCM e 8.90 no AscF	-Após 6 semanas, a média de Hb foi estatisticamente superior no grupo tratado com FCM (11.9 versus 11.1 g/dl). -Nenhuma reação adversa seria foi observada no grupo FCM. Tolerância e aderência foi melhor no grupo FCM. -Eventos gastrointestinais (constipação e dor epigástrica) foram observados em 9 pacientes do grupo AscF e em nenhum paciente do grupo FCM. - Em comparação com tratamento oral, FCM se mostrou mais robusta, eficaz e segura.
Onken, 2014 (49)	Avaliar a eficácia e segurança da FCM IV em comparação com o ferro oral em indivíduos com ADF que tiveram uma resposta insatisfatória ao ferro oral.	Dois ECRs, abertos, multicêntricos (84 centros), conduzidos entre setembro de 2009 e março de 2011	- Houve um período <i>run-in</i> de 14 dias, onde todos participantes receberam SF oral 325mg 3x/dia. Foram randomizados apenas aqueles que tiveram resposta	-ECR1 (FCM: 250 e ferro oral 257 pacientes) -ECR2 (FCM: 253 e ferro IV 251 pacientes)	-Nesse estudo foram incluídos pacientes de diferentes etiologias, incluindo mulheres pós-parto: -ECR1: FCM (n=3) e ferro oral (n=10)	Em geral, o estudo concluiu após duas infusões que FCM foi superior comparado ao tratamento oral. Analisando apenas os dados disponíveis para mulheres pós-parto: -Proporção de pacientes com Hb superior a 12

			<p>inadequada/intolerância ao tratamento oral</p> <p>-ECR1 (FCM 15mg/kg ou 750mg ou 325mg 3x/dia ferro oral) por 14 dias</p> <p>-ECR2 (FCM ou ferro IV padrão)</p>		<p>-ECR2: FCM (n=35) e ferro oral (n=42)</p>	<p>g/dl em qualquer tempo de tratamento: ECR1 (FCM 1 de 3 mulheres e ferro oral 5 de 10); ECR2 (FCM 22 de 33 e 12 de 41 ferro IV padrão);</p> <p>-O resumo do desfecho de segurança "composto" (definido como compilação de dados de morte e eventos cardíacos) detectou apenas 2 casos (5%) no grupo ferro IV padrão do ECR2.</p> <p>-O estudo concluiu que FCM é superior e mais seguro do que ferro oral em pacientes que obtiveram resposta inadequada anteriormente ao ferro oral.</p>
Rathod, 2015 (50)	Comparar a segurança e a eficácia da FCM, sacarose de ferro intravenosa e do ferro oral no tratamento da anemia pós-parto	ECR, conduzido entre setembro 2010 e agosto 2012 em um centro	<p>-FCM</p> <p>-ferro sacarose (IV)</p> <p>-ferro oral/AscF 100mg/dia</p> <p>Tempo de tratamento 6 semanas</p>	366 (nº de pacientes analisados 100 em cada grupo)	<p>-Media de idade: 25.9 anos no grupo FCM, ferro sacarose 26.0 e ferro oral 25.4</p> <p>-IMC: FCM 21.6, ferro sacarose 21.2 e ferro oral 21.3</p> <p>-Hb basal: FCM 7.71±1.17 g/dl, ferro sacarose 8.05±1.07 e ferro oral 8.23±1.01</p> <p>-Ferritina basal: FCM 35.52±20.22 ng/ml,</p>	<p>- Os aumentos da Hb e ferritina após tratamento foram estatisticamente superiores no grupo FCM comparado as outras duas intervenções</p> <p>-Hb após seis semanas: FCM 12.11±0.84 g/dl, ferro sacarose 11.40±1.17, ferro oral 10.36±1.39.</p> <p>-Ferritina após seis semanas FCM 142.22±58.74 ng/ml, ferro sacarose 102.32±48.73 e ferro oral 51.20±21.49.</p> <p>-Hb maior do que 12g/dl após seis semanas: 66% das mulheres no grupo FCM, 27% ferro sacarose e 12% ferro oral.</p> <p>-Pacientes que apresentaram EA: 51% ferro oral,</p>

					ferro sacarose 38.39±19.79 e ferro oral 37.01±18.06.	9% ferro sacarose e 1% FCM (p<0,05) - O estudo conclui que FCM eleva mais rapidamente os níveis de Hb e ferro do que as demais intervenções estudadas, além de reforçar uma melhor satisfação das pacientes que utilizaram FCM.
Seid, 2017 (51)	Avaliar a segurança e eficácia da carboximaltose férrica intravenosa (FCM) versus TP para ADF em mulheres no pós-parto e em mulheres com sangramento menstrual intenso.	ECR, aberto, conduzido em 130 centros	FCM 15mg/kg ou 1000mg máximo TP: SF 325mg Duração do estudo: 30 dias	2045 mulheres foram randomizadas, sendo: 1023 FCM e 1022 TP	O estudo incluiu pacientes com ADF devido a duas causas etiológicas: pós-parto ou sangramento menstrual excessivo. 606 mulheres pós-parto receberam FCM e 623 receberam TP. Hb basal nas mulheres pós-parto: 10.20 g/dl (1.16) FCM e 10.11 (1.191) TP Ferritina basal das mulheres pós-parto: 25.99 ng/ml (22.73) FCM e 26.55 (24.97) TP	-Resultados disponíveis para mulheres com ADF pós-parto: -Pacientes com ao menos 1 EA: 143 (23.6) no grupo FCM e 150 (24.1) no grupo TP. -Desordens gastrointestinais foram mais frequentes no grupo TP: 66 (10.6) versus 13 (2.1). Hb (Resultado de pós-aleatorização mais alto): 12.53 (0.89) g/dl e 11.97 (1.153) TP (p<0.05) Ferritina (Resultado de pós-aleatorização mais alto): 180.97 ng/ml (96.798) FCM e 24.23 (16.743) (p<0.05) -O estudo concluiu que FCM foi bem tolerada e aumentou níveis de Hb nas populações estudadas.
Seid, 2008	Avaliar a eficácia,	ECR, aberto,	FCM: 15mg/kg ou no	FCM: 143 mulheres	Idade: 26.39 anos no	-Nº de pacientes que tiveram Hb acima de 12

(41)	segurança e tolerabilidade da carboximaltose férrica (FCM) intravenosa, em comparação com sulfato ferroso (SF) oral em mulheres com anemia pós-parto.	conduzido em 28 centros entre maio e dezembro de 2006	máximo 1000mg 1x/semana Ferro oral: SF 325mg 3x/dia por 6 semanas	pós parto e 148 no grupo SF	grupo FCM e 26.49 no SF Peso: 81.87 (18.1) kg no grupo FCM e 79.93 (19.55) no SF Hb basal: 8.91 (0.89) g/dl FCM e 8.88(0.89) SF ST(%): 9.47 (4.69) no grupo FCM e 9.35 (4.71) no SF Ferritina:24.11(18.67) ng/ml no grupo FCM e 23.91 (16.34) no SF Tratamento anterior com ferro: 12(80.6%) FCM e 116 (78.9%) SF	g/dl: 91% no grupo FCM versus 67% no SF (p<0.05) -Aumento de 3 g/dl de Hb foi maior no grupo FCM: 91% versus 64% (p<0.05) -Ao final do <i>follow up</i> a ferritina também foi superior no grupo FCM: 238 ng/mL vs 21 ng/mL(p<0.05) -Pacientes que tiveram ao menos um EA: FCM 15 (10.6%) versus 32 (21.8%) SF -Descontinuação por EA: 2 casos no grupo FCM. -Nenhum evento serio relacionado ao tratamento foi reportado. -FCM se mostrou mais eficaz e seguro em comparação com ferro oral em mulheres pós-parto.
Van Wyck, 2007 (42)	Estimar a eficácia da administração intravenosa (IV) de carboximaltose férrica (FCM) em comparação com a terapia com ferro oral em mulheres	ECR, fase 3, multicêntrico (43 centros), no ano de 2005	-FCM: 15mg/kg ou no máximo 1000mg 1x/semana -SF oral 325mg 3x/dia (duração tratamento 42 dias)	-FCM: 182 mulheres pós-parto -SF: 179 mulheres pós-parto	Média de Idade: 26.9 anos no grupo FCM e 26.1 no grupo SF Hb basal: 9.0 (0.9) g/dl no grupo FCM e 9.0 (1.0) no SF	-Descontinuação por EA: 2 casos no grupo FCM e 4 no grupo SF -Adesão ao tratamento: 98% FCM versus 84% SF - Não houve diferença na proporção de pacientes

	anêmicas pós-parto.				<p>Ferritina: 26.1 (36.6) ng/ml no grupo FCM e 23.7 (24.0) no SF</p> <p>que alcançaram o desfecho primário (aumento de 2 g/dl de Hb)</p> <p>-Apesar disso, o grupo de pacientes que recebeu FCM obteve aumento de 2 g/dl em um menor tempo comparado com SF (7 vs 14 dias, $p<0.05$)</p> <p>- Houve um aumento significativo na ferritina no grupo FCM.</p> <p>-Pacientes que tiveram desordens gástrica: 11 (6.3) FCM e 43 (24.2) SF ($p<0.05$)</p> <p>-Nenhum evento sério relacionado ao tratamento foi detectado.</p> <p>-FCM se mostrou mais eficaz e melhor tolerância do que ferro oral.</p>
--	---------------------	--	--	--	---

Legenda: ADF, anemia por deficiência de ferro; AscF, ferro-ascorbato; EA, evento adverso; ECR, ensaio clínico randomizado; FCM, carboximaltose férrica (Ferric carboxymaltose); Hb, hemoglobina; IMC, índice de massa corporal; PP, análise por protocolo; SF, sulfato ferroso; ST, saturação de transferrina; TP, tratamento padrão.

Foi realizada uma meta-análise para o desfecho eventos gástricos (Figura 1). Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados, e o resultados demonstram uma boa tendência de FCM causar menos esses eventos em comparação com tratamento padrão (ferro oral). A heterogeneidade apresentada foi baixa.

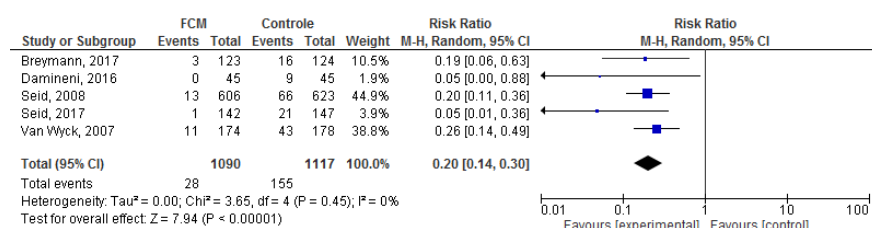


Figura 1 - Forest plot da comparação de Carboximaltose férrica versus comparadores para o desfecho eventos gástricos

Em relação à qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos, em geral foi visto um risco de viés moderado. Foi detectado um alto risco de viés para os domínios de cegamento de participantes e avaliadores, que pode ser justificado pela complexidade de realizar cegamento com intervenções IV, como no caso de FCM. O domínio “outras fontes de viés” também em geral foi classificado como alto devido ao financiamento dos ensaios por instituições e recebimento de gratificações de alguns autores. Porém, tal característica é esperada, uma vez que grande parte dos ensaios clínicos randomizados é referente ao desenvolvimento do medicamento e obedeceram aos critérios de qualidade metodológica exigidos. Para os domínios “Relato de desfecho seletivo” e “desfechos incompletos” o viés foi em geral baixo. Por fim para os domínios “geração de sequência aleatória” e “ocultação de alocação” em geral os estudos foram classificados como baixo ou viés incerto, pois apesar de serem randomizados, muitos não apresentam a forma que randomização foi realizada ou como a ocultação foi feita. A Figura 2 apresenta o resultado global de avaliação de risco de viés.

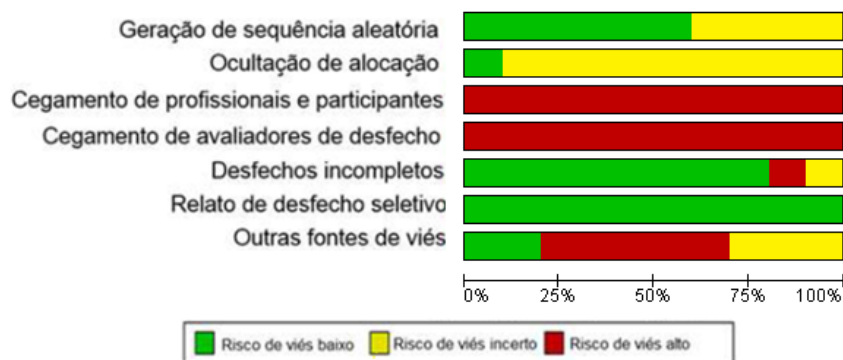


Figura 2. Avaliação global do risco de viés pela ferramenta da Cochrane

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 de 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 um alto risco de viés?
Breyman, 2017 (26)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞
Khalafallah, 2018 (52)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😊
Barish, 2012 (47)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😊
Breyman, 2008 (40)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😊
Damineni, 2016 (48)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😊
Onken, 2014 (49)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😊
Rathod, 2015 (50)	😊	😊	😞	😞	😞	😊	😞
Seid, 2017 (51)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞
Seid, 2008 (41)	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞

Van Wyck, 2007
(42)



😊 = baixo risco; ☹ = alto risco; 😐 = algumas preocupações

Os demais registros se trataram de estudos não randomizados (coortes, estudo quasi-experimental e caso-controle), que foram publicados entre 2012 e 2018. Dos doze estudos, oito avaliaram o uso de FCM mulheres grávidas (20, 44-46, 53-56) e quatro em mulheres pós-parto (15, 57-59). Desses, apenas cinco estudos trouxeram comparadores ativos, sendo que quatro compararam FCM com outro ferro via IV (ferro sacarose, polimaltose de ferro, Cosmofer e ferro sucralose) (15, 20, 44, 55) e um estudo comparou com ferro via oral (57). Os outros estudos avaliaram apenas FCM.

Em geral, os estudos de vida real avaliando FCM evidenciaram uma boa efetividade, segurança e tolerabilidade em mulheres grávidas e pós-parto, incluindo resultados similares/superiores na maioria das comparações com outras alternativas IV. Detalhes referentes aos principais aspectos metodológicos e resultados de cada um desses estudos podem ser vistos na Tabela 3.

Tabela 3. Descrição e principais resultados estudos não randomizados identificados na revisão sistemática

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características basais dos pacientes	Principais resultados
Estudos avaliando Carboximaltose férrica (FCM) em mulheres grávidas						
Aporta Rodriguez, 2016 (53)	Investigar retrospectivamente o uso e os resultados da administração de FCM em mulheres grávidas em um hospital terciário na Espanha.	Coorte retrospectiva, realizada em um hospital na Espanha (entre 2010 e 2015)	FCM 20mg/kg ou 1000mg, 1x/semana	95 mulheres grávidas	<p>-Idade média: 30 anos</p> <p>-Tempo médio de gravidez ao receber a primeira dose de FCM: 31 semanas</p> <p>-Tempo de gravidez: 1º trimestre: n=4, 2º trimestre n=28, 3º trimestre n=63</p> <p>-Hb basal geral: 8.5 g/dl (8.1; 8.9)</p> <p>-Hb basal por tempo de gravidez: 1º trimestre 8.0 (7.7; 8.3), 2º 8.6 (8.0; 8.8); 3º 8.6 (8.1; 8.9)</p> <p>-Media ferritina basal</p>	<p>- Hb geral após o tratamento: 11.0 g/dl (9.9; 11.7)</p> <p>- Hb após o tratamento por tempo de gravidez: 1º trimestre 11.6 g/dl (11.4; 11.7); 2º 11.7 (11.3; 12.5); 3º 10.2 (9.6; 11.0).</p> <p>-FCM foi bem tolerada, e não foi detectada nenhuma reação adversa séria.</p> <p>- Media de ferritina final total: 85.5 µg/L (45.5; 107)</p> <p>- ST geral: 21.0% (17.3; 27.8%)</p> <p>-O estudo conclui que esses casos confirmam a efetividade e segurança de FCM em mulheres grávidas.</p>

						total: 5.5 µg/L (4.0; 8.8 µg/l)
						- ST basal total: 12.1% (7.2; 25.0%)
Christoph, 2012 (20)	Avaliar os efeitos colaterais e a tolerância da carboximaltose férrica em comparação com a sacarose de ferro intravenosa em mulheres grávidas.	Coorte retrospectiva, conduzida em dois hospitais na Suíça, entre 2005 e 2007	-FCM média de 13mg/kg -Sacarose de ferro(FS) IV	206 mulheres grávidas (103 receberam FCM e 103 FS)	-Média de Idade: 29.0 anos no grupo FCM e 29.9 no FS -Tempo de gestação médio: 30.7 semanas (13 – 40) no grupo FCM e 30.6 (8 – 39) no FS Hb antes do tratamento: 8.3±10.9 g/l no grupo FCM e 95.6±12.1 FS -Follow up: 28.4± 31.2 dias FCM, e 41.2± 27.3 FS	- O grupo FCM teve menos EA do que no FS: 8 (7.8%) versus 11 (10.7%) (p>0.05) -Hb após o tratamento: 113.1±12.3g/l no grupo FCM e 110.4±11.9 no FS. -Média de aumento de Hb: 15.4 g/L no grupo FCM e 11.7 g/L no FS -FCM foi bem tolerada nas mulheres grávidas avaliadas.
Froessler, 2014 (45)	Avaliar a segurança e a eficácia da correção da ADF com FCM IV em gestantes com anemia leve, moderada e grave	Coorte prospectiva, realizada entre julho de 2011 e setembro de 2012 em um hospital na Austrália	-FCM 15mg/kg	65 grávidas	-Idade: 28,3 anos -IMC: 28.3 ± 8.2 -Tempo de gestação médio: 34.3 ± 3.6 semanas.	-Houve elevação na Hb após infusão de FCM em todas mulheres (p<0.05), especialmente entre as semanas 3-8 de tratamento. -Ferritina pós-infusão: 194 µg/l (316), n = 24 - Número de EA 13 (20%), sendo 5 por sensações leve

	no segundo e terceiro trimestre.				-Ferritina pré-infusão: 6.5 (3.9) µg/l n = 25	de queimação no local de injeção.
						-Nenhum evento sério foi reportado.
Froessler, 2018 (54)	Avaliar a eficácia e segurança da administração de carboximaltose férrica intravenosa em mulheres grávidas com diferentes gravidades de anemia ferropriva e deficiência de ferro sem anemia.	Coorte retrospectiva, entre 2012 e 2016, realizada em um hospital na Austrália	-FCM dose máxima 20mg/kg ou 1000mg por dose	Divisão de mulheres grávidas em 4 grupos:	-Média de idade: grupos DF e ADF leve 28 anos; grupos ADF moderada e severa 26 anos	-FCM elevou Hb em todos grupos entre as semanas 3 e 6 após a infusão (p<0.05 para todos).
				-DF sem anemia n=234;	IMC: DF 29, ADF leve 27, ADF moderada 26 e ADF severa 25	- Após 3 semanas, houve um aumento de 5.1 (± 1.3) g/L no grupo DF, 9.8 (± 0.6) g/L no grupo anemia leve, 15.3 (± 1.2) g/L no grupo anemia moderada, e 21.5 (± 1.5) g/L no grupo anemia severa.
				-ADF leve n=464;		-Pacientes com EA por grupo: DF 16 (7%); ADF leve 54 (12%); ADF moderada 18 (20%) e ADF severa 8 (10%). Nº total de pacientes com EA: 96 (11%)
				-ADF moderada n=88;	-Tempo de gestação médio: 35 semanas	- Nenhuma reação séria foi observada.
				-ADF severa n=79.		-O estudo conclui que FCM corrige a deficiência de ferro em mulheres grávidas, de forma segura.
Gilmartin, 2018 (55)	Examinar as reações adversas ao medicamento e a eficácia da polimaltose de ferro intravenosa e da carboximaltose férrica (FCM) em pacientes ginecológicos / obstétricos com	Coorte retrospectiva, realizada em um hospital na Austrália (entre 2011 e 2015)	-FCM - Polimaltose de ferro (PF) IV	-O estudo incluiu dados de mulheres grávidas e não grávidas (total: PF 111 e FCM 110 mulheres)	-Tempo de gravidez 1º trimestre (PF 2 casos, FCM 0); 2º trimestre (PF 0 grávidas, FCM 4); 3º trimestre (PF 34 grávidas e FCM 54)	-Em relação aos desfechos de eficácia em mulheres grávidas: Após infusão, ambos grupos tiveram aumento de Hb e ferritina entre 1-12 semanas (p<0.05).
				-Em relação as mulheres grávidas,		-A média de aumento foi superior no grupo de mulheres que receberam PF: 26.4 ± 14.2 g/L vs 17.9 ± 8.3 g/L; P=0.005. Quanto a ferritina não houve diferença significativa.
						- Em relação aos desfechos de segurança os dados

	anemia			36 receberam PF e 59 receberam FMC	não estavam disponíveis isoladamente por grupo. De forma geral, FCM foi mais segura em relação a reação adversa ao medicamento: 2 (2) versus 18 (16), $p < 0.05$.
Mishra, 2017 (56)	Avaliar a segurança e eficácia de carboximaltose férrica intravenosa para correção de anemia por deficiência de ferro em mulheres grávidas.	Coorte prospectiva, realizada entre 2014 e 2016, em um centro na Índia	FCM dose máxima 1500mg por 3 semanas	108 mulheres grávidas	<p>-41% das mulheres possuíam entre 27 e 30 anos</p> <p>-Hb final 11.17 ± 2.34 e ferritina final 190.45 ± 115.43 (ambos $p < 0.05$)</p> <p>-59% possuíam ADF moderada e 14% severa</p> <p>-EA: 8 (7,4%), sendo três reações no local de injeção.</p> <p>- Nenhum reação séria foi detectado confirmando a boa tolerabilidade da medicação.</p> <p>-Hb basal: 9.07 ± 1.15 g/dl</p> <p>-O estudo conclui que a alternativa é eficaz e segura para tratamento de mulheres grávidas.</p> <p>-Ferritina basal: 22.73 ± 29.5 ng/dl</p>
Myers, 2012 (44)	Este estudo analisa dados históricos de mulheres tratadas com Cosmofer, em comparação com aquelas tratadas com Carboximaltose férrica na gravidez, para avaliar a eficácia comparativa e segurança.	Coorte retrospectiva, realizada entre 2005 e 2011, em um hospital	-FCM dose máxima 1000mg -Cosmofer IV (dextrano de hidróxido de ferro III)	92 mulheres grávidas (44 receberam FCM e 48 Cosmofer)	<p>-Crescimento de Hb após 2 semanas: FCM 1.73 g/dL e 1.34 Cosmofer</p> <p>-Hb basal: FCM 8.38 g/dL e Cosmofer 8.49</p> <p>-Crescimento de Hb após 4 semanas: FCM 2.57 g/dL e 2.34 Cosmofer.</p> <p>-Ferritina basal: FCM 6.0 ng/mL e Cosmofer 5.8</p> <p>-Crescimento de Hb após 6 semanas: FCM 3.01 g/dL e 3.2 Cosmofer.</p> <p>-Média de aumento 1.73 no grupo FCM e 1.34 g/dL Cosmofer</p>

						<p>-Nenhuma reação séria foi detectada em ambos tratamentos. Uma paciente em cada grupo teve um EA.</p> <p>- O estudo conclui que ambas medicações são seguras e eficazes.</p>
Pels, 2015 (46)	<p>O objetivo deste estudo retrospectivo caso-controle foi avaliar a eficácia da administração intravenosa de FCM em mulheres grávidas</p>	<p>Estudo caso-controle, retrospectiva, realizada em um centro na Holanda, entre 2010 e 2012</p>	<p>-Grupo caso: mulheres grávidas receberam FCM (dose máxima 1000mg)</p> <p>-Grupo controle: grávidas não anêmicas, ou com anemia leve (não necessitando receber ferro IV)</p>	<p>-Grupo caso: 64 grávidas</p> <p>-Grupo controle: 64 grávidas</p>	<p>-Média de idade: grupo caso 27 anos e no controle 28</p> <p>-Tempo de gestação médio: 34 semanas no grupo FCM</p> <p>-Hb basal no grupo FCM: 8.4 (7.7; 8.9)</p>	<p>-A maioria das mulheres recebeu duas doses de FCM ao longo do estudo</p> <p>-Não foram reportados EA relacionados ao tratamento no grupo FCM (caso).</p> <p>-Resultado similar para Hb no momento do parto: 10.7 g/dL(9.8; 11.5) no grupo caso e 10.8 g/dL (9.8; 11.8) no grupo controle.</p> <p>- O estudo conclui que FCM foi efetiva no tratamento de anemia em mulheres grávidas no terceiro trimestre de gestação.</p>
Estudos avaliando Carboximaltose férrica (FCM) em mulheres pós-parto						
Becuzzi, 2014 (57)	<p>Comparar a eficácia em 6 meses entre o tratamento da anemia pós-parto leve com ferro oral versus anemia moderada com ferro intravenoso + ferro oral sob as condições da</p>	<p>Estudo quasi-experimental</p>	<p>Os pacientes foram direcionados a dois grupos de acordo com nível de Hb no início do estudo:</p> <p>-Pacientes com Hb entre 9.6–10.5 g/dl, receberam Ferro oral 80mg/dia</p>	<p>225 mulheres pós-parto (150 receberam apenas ferro oral e 75 receberam FO+FCM)</p>	<p>-Idade: FO 32.1 anos e FO+FCM 31.5</p> <p>-Hb logo após o parto: FO 10.1 (0.3) g/dl e 9.1 (0.3)</p>	<p>-Após seis meses, três mulheres permaneceram anêmicas no grupo FO e quatro no grupo FO+FCM</p> <p>-Hb após seis meses: 13.3 ± 0.83 g/dL FO e 13.3 ± 0.84 g/dL FCM (p>0.05)</p> <p>-Ferritina foi significativamente menor no grupo FO: 32.9 ± 20.1 µg/L versus 57.7 ± 49.3 µg/L.</p>

	instituição.		-Pacientes com Hb entre 8.5–9.5 g/dL, receberam Ferro oral + FCM (FO+FCM) 500mg			-Para todos os outros parâmetros avaliados a comparação entre os grupos foi similar, com exceção de hemoglobina corpuscular média que foi superior no grupo FO+FCM. - As medicações foram bem toleradas no grupo FO+FCM, enquanto que as maiores queixas foram relacionadas a desconfortos abdominais no grupo FO
Mishra, 2018 (58)	Avaliar a eficácia e segurança da carboximaltose férrica no tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes pós-natais	Coorte prospectiva, realizada entre 2013 e 2016, em um centro na Índia	-FCM dose máxima 1500mg por 3 semanas	615 mulheres pós-parto	-38% tinham idade entre 27-30 anos -64% tinha ADF moderada e 14% severa -Hb basal: 8.97 ± 1.05 g/dl -Ferritina basal: 18.30 ± 16.39 ng/dl	-Hb final 11.34 g/dl ± 0.90 e ferritina final 104.10 ± 32.46 (ambos p<0.05) - Nenhum EA sério foi detectado. 35 (5.7%) tiveram algum EA, sendo 16 relacionados a reação no local de injeção. - O estudo conclui que a alternativa é efetiva, incluindo quando usada em dose única, e de forma segura.
Pfenniger, 2012 (59)	Comparar a segurança e a eficácia da carboximaltose de ferro (FCM) intravenosa (IV) com ferro-sacarose (FS) para o tratamento da anemia pós-parto	Coorte retrospectiva, realizada em um hospital na Suíça, entre 2005 e 2010	-FCM 15mg/kg, dose máxima 1000mg -FS 200mg 2x/dia	210 mulheres pós-parto anêmicas (sendo 105 em cada grupo)	-Idade: 30.5 anos no grupo FCM e 32 no grupo FS -Hb basal: 81.98 ±10.91 g/L no grupo FCM e 80.11±10.3 g/L no FS	-Ambas foram bem toleradas. EA relacionado ao tratamento:5 casos no grupo FCM e 6 no grupo FS. Sendo a maioria, reações no local da injeção -Hb após tratamento: FCM 92.2±12.3 e FS 88.2±12.1 (p=0.09). -O estudo conclui que ambas alternativas são efetivas e oferecem rápida normalização de Hb
Sharma, 2017 (15)	Avaliar eficácia e	Estudo quasi-	-FS 1000mg IV	-FS: 60	-Idade: 30 no grupo	- Houve um aumento de Hb e ferritina em ambos

segurança de FCM em mulheres com anemia pós-parto e comparar com FS	experimental prospectivo, entre 2015 e 2016, na Índia	-FCM 1000mg IV	mulheres pós-parto com ADF - FCM: 60 mulheres pós-parto com ADF	FS e 27 anos no grupo FCM -HB basal: 7.5 (0.5) no grupo FS e 7.5 (0.6) no grupo FCM -Ferritina basal: 67.4 (35.2) no grupo FS e 66.5 (33.9) no grupo FCM	tratamentos comparado com o baseline. A comparação entre os tratamentos demonstrou uma superioridade de FCM (p<0.05). -Eventos adversos foram pouco frequentes e não houve diferença estatística em relação a desfechos de segurança. -FCM mostrou ser efetiva em aumentar Hb. O estudo recomenda o seu uso em mulheres pós-parto com ADF.
---	---	----------------	--	--	--

*Nº de pacientes incluídos quando o estudo não era randomizado. Legenda: ADF, anemia por deficiência de ferro; AscF, ferro-ascorbato; DF, deficiência de ferro; Hb, hemoglobina; EA, evento adverso; ECR, ensaio clínico randomizado; FCM, carboximaltose férrica (Ferric carboxymaltose); FO, ferro oral; FS, ferro sacarose; IMC, índice de massa corporal; PF, polimaltose de ferro; PP, análise por protocolo; SF, sulfato ferroso; ST, saturação de transferrina

Em geral, os estudos não randomizados incluídos apresentaram uma qualidade metodológica boa ou moderada. As principais falhas identificadas em alguns casos foram relacionadas com a não descrição de perda de pacientes, seleção de comparadores a partir de um período diferente da alternativa de interesse (FCM), e não reporte completo (basal e final) para alguns desfechos. A Tabela 4 apresenta a avaliação metodológica individual para cada estudo.

Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados pela escala Newcastle-Ottawa

Estudo	1) Representatividade da coorte exposta	2) Seleção da coorte não exposta	3) Determinação da exposição	4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	5) Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise	6) Avaliação do resultado	7) Foi um acompanhamento longo o suficiente para que os resultados ocorressem	8) Adequação do acompanhamento
Aporta Rodriguez, 2016 (53)	😊	-	😊	😊	-	😊	😞	😊
Christoph, 2012 (20)	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Froessler, 2014 (45)	😊	-	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Froessler, 2018 (54)	😊	-	😊	😞	-	😊	😊	😊
Gilmartin, 2018 (55)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Mishra, 2017 (56)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😞
Myers, 2012 (44)	😊	😞	😊	😞	😊	😊	😊	😊
Pels, 2015 (46)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞
Becuzzi, 2014 (57)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Mishra, 2018 (58)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😞
Pfenniger, 2012 (59)	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊	😞

Sharma, 2017 (15)	😊	😞	😊	😊	😊	😊	😊	😊
----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😊 = algumas preocupações

A avaliação da qualidade geral da evidência revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança são confiáveis, com qualidade que varia de moderada a alta (Tabela 5). O único motivo identificado para redução da confiança foi a imprecisão, tendo em vista que alguns estudos não reportaram determinados desfechos e os dados quando reportados foram baseados em um pequeno número de eventos (para os desfechos EA sérios e descontinuação por EA). Além disso, apesar de alguns estudos terem apresentado limitações metodológicas, essas não foram julgadas como suficientes para rebaixar a qualidade da evidência.

Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência - GRADE.

Desfecho	Confiança na evidência	Justificativa
Hemoglobina	Alta	NA
Ferritina	Alta	NA
Eventos adversos	Alta	NA
EA sérios	Moderada	Imprecisão
Descontinuação por EA	Moderada	Imprecisão
Eventos gastrointestinais	Alta	NA

Legenda: EA, eventos adversos; NA, não se aplica.

Os resultados aqui identificados demonstram o grande potencial que a Carboximaltose férrica possui para tratamento de anemia por deficiência de ferro em grávidas (periparto) e pós-parto. Para os desfechos de eficácia e segurança, os resultados obtidos foram em geral superiores ou similares aos comparadores. Algumas limitações podem ser destacadas. 1) não foram identificados estudos exclusivos avaliando a intervenção no período periparto, sendo por isso, incluídos estudos que avaliaram a intervenção em mulheres grávidas de qualquer período; vale a pena ressaltar que muitos estudos incluíram mulheres no terceiro trimestre de gravidez ou com mais de 30 semanas de gravidez e o resultado foi positivo; 2) a falta de padronização na forma de reportar os desfechos impossibilitou a condução de outras metanálises, em especial para os desfechos de eficácia.

3. Conclusão

Apresentadas as características clínicas e os estudos econômicos desenvolvidos, fica evidente que a Carboximaltose férrica, quando comparada 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 aos 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.

Referências

1. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2008;112(1):201-7.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual dos comitês de mortalidade materna / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2009.
3. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. British Journal of Haematology. 2012;156(5):588-600.
4. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. Annals of hematology. 2011;90(11):1247-53.
5. Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. Journal of pregnancy. 2012;2012:630519.
6. Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. Annals of hematology. 2012;91(2):143-54.
7. Karla Albuquerque Silva de Paula W, Aparecida da Silva Gomes E, Carla da Silva I. PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM GESTANTES ACOMPANHADAS NAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE CARUARU-PE2016.
8. Rubio-Alvarez A, Molina-Alarcon M, Hernandez-Martinez A. Incidence of postpartum anaemia and risk factors associated with vaginal birth. Women and birth : journal of the Australian College of Midwives. 2018;31(3):158-65.
9. Ferraz L, Bordignon M. Mortalidade materna no Brasil: uma realidade que precisa melhorar. Rev. baiana saúde pública; 36(2), 2012.
10. Martins ACS, Silva LS. Epidemiological profile of maternal mortality. Revista Brasileira de Enfermagem. 2018;71:677-83.
11. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2008;115(10):1265-72.
12. Prata N, Hamza S, Bell S, Karasek D, Vahidnia F, Holston M. Inability to predict postpartum hemorrhage: insights from Egyptian intervention data. BMC pregnancy and childbirth. 2011;11:97.
13. Martins HEL, Souza MdLd, Arzuaga-Salazar MA. Maternal mortality from hemorrhage in the State of Santa Catarina, Brazil. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2013;47:1025-30.
14. Souza MdLd, Laurenti R, Knobel R, Monticelli M, Brüggemann OM, Drake E. Maternal mortality due to hemorrhage in Brazil. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2013;21:711-8.
15. Sharma N, Thiek JL, Natung T, Ahanthem SS. Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia. Journal of obstetrics and gynaecology of India. 2017;67(4):253-7.
16. Ferreira HdS, Moura FA, Cabral Júnior CR. Prevalência e fatores associados à anemia em gestantes da região semi-árida do Estado de Alagoas. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2008;30:445-51.

17. Api O, Breyman C, Cetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2015;12(3):173-81.
18. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology & hepatology*. 2015;11(4):241-50.
19. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017;129(8):940-9.
20. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *Journal of perinatal medicine*. 2012;40(5):469-74.
21. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10100):1211-59.
22. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *The Lancet Global Health*. 2018;6(5):e548-e54.
23. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2013;382(9890):427-51.
24. Zhou YB, Li HT, Zhu LP, Liu JM. Impact of cesarean section on placental transfusion and iron-related hematological indices in term neonates: a systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2014;35(1):1-8.
25. Gama SGND, Viellas EF, Schilithz AOC, Filha MMT, Carvalho MLd, Gomes KRO, et al. Fatores associados à cesariana entre primíparas adolescentes no Brasil, 2011-2012. *Cadernos de Saúde Pública*. 2014;30:S117-S27.
26. 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). *Journal of perinatal medicine*. 2017;45(4):443-53.
27. FERINJECT:carboximaltose férrica. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 2015. Bula de remédio.
28. Friedrichs JR, Cançado RD. Intravenous ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2015;37(6):400-5.
29. Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittel-Forschung*. 2010;60(6a):345-53.
30. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs*. 2015;75(1):101-27.
31. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69:739-56.
32. Noripurum EV: sacarato de hidróxido férrico. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 2016. Bula de remédio.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p. .
34. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.

35. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014. .
36. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
37. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0: Cochrane 2011.
38. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013.
39. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC blood disorders. 2011;11:4.
40. Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2008;101(1):67-73.
41. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(4):435.e1-7.
42. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2007;110(2 Pt 1):267-78.
43. 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. 2018;58(1):22-39.
44. Myers B, Myers O, Moore J. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) and iron(III) hydroxide dextran (Cosmofer) in pregnancy. Obstetric medicine. 2012;5(3):105-7.
45. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. BMC pregnancy and childbirth. 2014;14:115.
46. Pels A, Ganzevoort W. Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Anemic Pregnant Women: A Retrospective Case Control Study. Obstetrics and gynecology international. 2015;2015:728952.
47. Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Randomized, Controlled Trials. Anemia. 2012;2012:172104.
48. Damineni SC, Thunga S. IV Ferric Carboxymaltose Vs Oral Iron in the Treatment of Postpartum Iron Deficiency Anaemia. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2016;10(11):Qc08-qc10.
49. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. Transfusion. 2014;54(2):306-15.
50. Rathod S, Samal SK, Mahapatra PC, Samal S. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. International journal of applied & basic medical research. 2015;5(1):25-30.
51. Seid MH, Butcher AD, Chatwani A. Ferric Carboxymaltose as Treatment in Women with Iron-Deficiency Anemia. Anemia. 2017;2017:9642027.

52. Khalafallah AA, Hyppa A, Chuang A, Hanna F, Wilson E, Kwok C, et al. A Prospective Randomised Controlled Trial of a Single Intravenous Infusion of Ferric Carboxymaltose vs Single Intravenous Iron Polymaltose or Daily Oral Ferrous Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy. *Seminars in hematology*. 2018;55(4):223-34.
53. Aporta Rodriguez R, Garcia Montero M, Lorente Aporta JP, Gallego Luque C, Chacon Mayor A, Aragon Ruiz J, et al. Retrospective Case Reports of Anemic Pregnant Women Receiving Intravenous Ferric Carboxymaltose: Experience from a Tertiary Hospital in Spain. *Obstetrics and gynecology international*. 2016;2016:5060252.
54. Froessler B, Gajic T, Dekker G, Hodyl NA. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):75-82.
55. Gilmartin CE, Hoang T, Cutts BA, Leung L. Retrospective cohort study comparing the adverse reactions and efficacy of intravenous iron polymaltose with ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2018;141(3):315-20.
56. Mishra V, Gandhi K, Roy P, Hokabaj S, Shah KN. Role of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Pregnant Women with Iron Deficiency Anaemia. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2017;15(2):96-9.
57. Becuzzi N, Zimmermann R, Krafft A. Long-term efficacy of postpartum intravenous iron therapy. 2014;2014:815437.
58. Mishra V, Roy P, Gandhi K, Choudhary S, Aggarwal R, Sokabaj S. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxy Maltose in Iron Deficiency Anaemia During Post-partum Period. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2018;15(3):208-11.
59. Pfenniger A, Schuller C, Christoph P, Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *Journal of perinatal medicine*. 2012;40(4):397-402.
60. (ANS) ANdSS. Procedimentos hospitalares por UF. Available from: <http://dados.gov.br/dataset/procedimentos-hospitalares-por-uf>.
61. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19:S181-S91.
62. Fujimori E, Sato APS, Araújo CRMA, Uchimura TT, Porto EdS, Brunken GS, et al. Anemia em gestantes de municípios das regiões Sul e Centro-Oeste do Brasil. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2009;43:1204-9.
63. Guerra EM, Barretto OCdO, Vaz AJ, Silveira MB. Prevalência de anemia em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 1990;24:380-6.
64. Barros SMOd, Costa CAR. Consulta de enfermagem a gestantes com anemia ferropriva. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 1999;7:105-11.
65. (WHO) WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. 2001.
66. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, McLean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO Global Database of anaemia. 2008.
67. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16-25.
68. Antonio B. Montenegro C, C. Dos Santos F, Rezende-Filho J. Anemia e gravidez 2015.
69. Bodnar LM, Cogswell ME, Scanlon KS. Low income postpartum women are at risk of iron deficiency. *J Nutr*. 2002;132(8):2298-302.

Código de campo alterado

70. Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;150(2):126-31.
71. Bodnar LM, Scanlon KS, Freedman DS, Siega-Riz AM, Cogswell ME. High prevalence of postpartum anemia among low-income women in the United States. American journal of obstetrics and gynecology. 2001;185(2):438-43.
72. Saúde Md. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos 2019. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
73. Vicente ABD, Tassia; Quero, Adriana Alvares. 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 / Cost-minimization analysis of the ferric carboxymaltose (i.v.) compared with iron sucrose (i.v.) in the treatment of anemia under supplementary health care perspective. Braz j health econ. 2015;7(1).
74. (IBGE) IBdGeE. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA. 2019.
75. 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 and childbirth. 2019;19(1):54.

Código de campo alterado

Apêndices

Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas para busca de revisões sistemáticas (overview) e atualização.

a) Pubmed

#1 ferric carboxymaltose [Supplementary Concept] OR "ferric carboxymaltose" [TIAB] OR "iron carboxymaltose" [TIAB] OR "Carboximaltose férrica " [TIAB]

#2 anaemia [TIAB] OR anemia [MeSH] OR anemia [TIAB]

#1 AND #2 (314 registros)

b) Scopus

#1 TITLE-ABS("ferric carboxymaltose" OR "iron carboxymaltose" OR "Carboximaltose férrica ")

#2 TITLE-ABS("anaemia" OR "anemia")

#1 AND #2 (167 registros)

c) Cochrane library

#1 "ferric carboxymaltose":ti,ab,kw OR "iron carboxymaltose":ti,ab,kw OR "Carboximaltose férrica ":ti,ab,kw

#2 "anaemia":ti,ab,kw OR "anemia":ti,ab,kw

#1 AND #2 (254 registros)

d) Lilacs

(tw:(carboximaltose férrica)) OR (tw:(carboximaltose férrica)) OR (tw:(ferric carboxymaltose)) OR (tw:(iron carboxymaltose)) AND (instance:"regional") AND (db:("IBECS" OR "LILACS"))

(14 registros)

Apêndice II – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo de estudo	Tema/população	Medicamentos	Desfechos	Outros
Adkinson, N. F., Strauss, W. E et al.	2017	Comparative safety of intravenous Ferumoxytol versus Ferric Carboxymaltose for the Treatment of Iron Deficiency Anemia: rationale and study design of a randomized double-blind study with a focus on acute hypersensitivity reactions	J Blood Med	8		155-163	X			X	
Adkinson, N. F., Strauss, W. E., et al.	2018	Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial	American Journal of Hematology	93	5	683-690		X			
Auerbach, M. and Ballard, H.	2010	Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety	Hematology Am Soc Hematol Educ Program	20		338-4710	X				
Auerbach, M. and Macdougall, I.	2017	The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology	Hemodial Int	21	Suppl 1	S83-S92	X				
Auerbach, M., Strauss, W. E., et al.	2017	Randomized, double-blind trial of ferumoxytol compared to ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency anemia: safety and efficacy	Blood. Conference: 59th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2017. United states	13	Supplement 1)	0 (no pagination)		X			
Bager, P., Hvas, C. L. and Dahlerup, J. F.	2017	Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions	Br J Clin Pharmacol	83	5	1118-1125		X			
Bailie, G. R.	2010	Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications	Arzneimittelforschung	60	6a	386-98	X				
Bailie, G. R.,	2010	Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron	Hemodial Int	14	1	47-54				X	

Mason, N. A. and Valaoras, T. G.		deficiency anemia						
Barish, C., Bregman, D., et al.	2011	Safety and efficacy of high dose intravenous ferric carboxymaltose vs. standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia	American journal of gastroenterology.	10 6	S406- S407		X	
Beguín, Y., De Francisco, et al.	2016	Clinical safety and efficacy of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency: meta-analysis evaluating individual patient data of 18 randomized trials	Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark	10 1	610- 611		X	
Bernard, K. E., Auerbach, M., et al.	2018	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in Japanese volunteers with iron-deficiency anemia	Am J Hematol	10 7	519- 527		X	
Bregman, D. B., Morris, D., et al.	2013	Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia	Am J Hematol	88	2	97-101	X	
Breymann, C., Honegger, et al.	2010	Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum	Arch Gynecol Obstet	28 2	5 577-80		X	
Breymann, C., Honegger et al.	2017	Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum	Arch Gynecol Obstet	29 6	1229- 1234		X	
Breymann, C., Milman et al.	2015	The efficacy and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in pregnant women with iron deficiency anemia-the FER-ASAP study	International journal of gynecology and obstetrics.	13 1	E243- E244			X
Chaudhry, G.	2017	Ferric carboxymaltose versus iron sucrose complex in women with iron deficiency anemia-a randomised controlled trial	Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain	10 2	90-91		X	

Chaudhry, G., Biswas, R. and Sharma, S.	2018	Ferric Carboxymaltose versus Iron Sucrose complex in Iron deficiency anemia in women with benign gynaecological disorders. - A randomised controlled trial	BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. Conference: 2018 world congress of the royal college of obstretricians and gynaecologists, RCOG 2018. Singapore	12 5 ent 1	Su ppl em ent	52	X
Daniilidis, A., Panteleris, N et al.	2018	Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review	J Obstet Gynaecol	38	4	443-447	X
Delpeuch, A., Ruivard, et al.	2018	Financial impact of intravenous iron treatments on the management of anaemia inpatients: a 1 year observational study	Int J Clin Pharm	40	3	686-692	X
Dillon, R., Momoh, I., et al.	2012	Comparative efficacy of three forms of parenteral iron	J Blood Transfus	20 12		473514	X
Froessler, B.	2018	Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy	Support Care Cancer				X
Froessler, B., Gajic, T. and Dekker, G.	2018	Response to letter to the Editor: Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy		29 8	6	1233-1234	X
Geisser, P. and Banke- Bochita, J.	2010	Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia	Arzneimittelforschung	60	6a	362-72	X
Goodnough, L., Morris, D. et al.	2013	Hepcidin assay and IV iron therapy are superior to ferritin and oral iron therapy in identifying patients with iron deficiency anemia (IDA)	American journal of hematology.	88	5	E11	X
Goodnough, L. T., Morris, D. et al.	2012	Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia	Blood	12 0	21		X

Hardy, S. and Vandemergel, X.	2015	Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice	Int J Rheumatol	20 15		468675		X	
Herfs, R., Fleitmann, L. and Kocsis, I.	2014	Treatment of Iron Deficiency with or without Anaemia with Intravenous Ferric Carboxymaltose in Gynaecological Practices - A Non-Interventional Study	Geburtshilfe Frauenheilkd	74	1	81-88		X	X
Hussain, I., Bhoyroo, J., et al.	2013	Direct Comparison of the Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose versus Iron Dextran in Patients with Iron Deficiency Anemia	Anemia	20 13		169107		X	
Kekli, M., Kalan, U., et al.	2017	Evaluation of iron sucrose and ferric carboxymaltose therapies in patients with iron deficiency anemia	Erciyes Tip Dergisi	39	2	59-62		X	
Khalafallah, A., Chuang, A., et al.	2014	Treatment of iron deficiency anaemia of late pregnancy with a single intravenous iron polymaltose or ferric carboxymaltose versus oral iron sulphate: a prospective randomized controlled study (tidal)	Haematologica.	99		793		X	
Khalafallah, A., Chuang, A., et al.	2015	Treatment of iron deficiency anaemia of late pregnancy with a single intravenous iron polymaltose or ferric carboxymaltose versus oral iron sulphate: a prospective randomized controlled study (tidal)	Haematologica.	10 0		131		X	
Kreutzkamp, B.	2009	Postpartum iron deficiency anemia: Intravenous ferric carboxymaltose is superior to oral iron substitution	Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten	32	7	273-274		X	
Kriplani, A., Mahey, R., et al.	2015	Ferric carboxymaltose versus iron sucrose in the treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding-a randomized trial	International journal of gynecology and obstetrics.	13 1		E132		X	
Mahey, R., Kriplani, A., et al.	2016	Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding	Int J Gynaecol Obstet	13 3	1	43-8		X	
Mulder, M. B., van den Hoek, et al.	2018	Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000 (Monofer((R))) versus ferric carboxy-maltose (Carboxymaltose férrica ((R))). A single center, cohort study	Br J Clin Pharmacol					X	
Naqash, A., Ara, R. and Bader, G. N.	2018	Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials	BMC Womens Health	18	1	6		X	
Okam, M. M.,	2016	Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled	Haematologica	10	1	e6-7		X	

Koch, T. A. and Tran, M. H.		analysis of five randomized controlled trials				1		
Palricas Costa, A., Rocha, S. L., et al.	2017	Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia	Anemia	67	4	253-257		X
Quintana-Diaz, M., Fabra-Cadenas, S., et al.	2016	A fast-track anaemia clinic in the Emergency Department: feasibility and efficacy of intravenous iron administration for treating sub-acute iron deficiency anaemia	Blood Transfus	14	2	126-33		X
Sanchez Gonzalez, et al.	2015	[Intravenous ferric carboxymaltose-associated hypophosphatemia in patients with iron deficiency anemia. A common side effect]	Med Clin (Barc)	14	3	108-115		X
Schaefer, B., Wurtinger, P., et al.	2016	Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk	PLoS One	11	12	e0167146		X
Schatz, U., Arneth, B., et al.	2013	Iron deficiency and its management in patients undergoing lipoprotein apheresis. Comparison of two parenteral iron formulations	Atheroscler Suppl	14	1	115-22		X
Schatz, U., Illigens, B. M., et al.	2015	TIDILAP: Treatment of iron deficiency in lipoprotein apheresis patients --A prospective observational multi-center cohort study comparing efficacy, safety and tolerability of ferric gluconate with ferric carboxymaltose	Atheroscler Suppl	18		199-208		X
Schneider, J., Krafft, A. et al.	2015	Open-label study of the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in pregnant women with restless legs syndrome	Sleep Med	16	11	1342-1347	X	X
Seid, M. H., Mangione, A., et al.	2006	Safety profile of iron carboxymaltose, a new high dose intravenous iron in patients with iron deficiency anemia	Blood	10	11	8		X
Seid, M. H., Rogers, R. and Dinh, Q.	2007	Treating postpartum anemia with intravenous ferric carboxymaltose in a randomized controlled study	American journal of obstetrics and gynecology	19	6	S26, Abstract no: 55		X

Shim, J. Y., Kim, M. Y., et al.	2018	Efficacy and safety of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during pregnancy: subgroup analysis of Korean women		18	1	349	X		X
Thompson, C. A.	2013	Ferric carboxymaltose approved for iron deficiency anemia	Am J Health Syst Pharm	70	17	1458	X		
Urato, A. C.	2008	Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial	Obstet Gynecol	11	3	703	X		
Vallejo-Tarrat, A., Calo, N. et al.	2018	Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia	Trials	3	23			X	
Van Wyck, D. B., et al.	2009	Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial	Transfusion	49	12	2719- 28		X	
Volpe, M., Di Pietro, M. L., et al.	2017	Efficacy and Tolerability of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency at a Hospital Outpatient Clinic: A Retrospective Cohort Study of Real-World Clinical Practice	Biomed Res Int	20		310689		X	
				17		0			