



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN - HUMAP
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA – GEP
SETOR DE GESTÃO DA PESQUISA E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA - SGPIT
NUCLEO DE AVALIAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE – NATS

Campo Grande, 06 de março de 2023.

NOTA TÉCNICA DE REVISÃO RÁPIDA (NTRR) - Nº 001/2023

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: A Carboximaltose Férrica (CMF) é um complexo de hidróxido de ferro coloidal com ligação mais forte do ferro elementar ao polímero de carboidrato do que algumas outras preparações de ferro IV. A CMF pode ser administrado em dose única de até 1.000 mg de ferro elementar (20 ml de uma solução de 50 mg de ferro elementar/ml). A rotulagem europeia de produtos especifica uma dose única máxima de 20 mg/kg de peso corporal. A rotulagem do produto nos Estados Unidos especifica uma dose única máxima de 15 mg/kg de peso corporal.

Indicação: As indicações rotuladas da CMF destinam-se ao tratamento da anemia por deficiência de ferro em adultos (ADF) e pacientes pediátricos ≥ 1 ano de idade com intolerância ao ferro oral ou resposta insatisfatória ao ferro oral e para o tratamento de ADF em adultos com doença renal crônica não dependente de diálise. De outro modo, uso *Off-Label* em adultos aplica-se para cirurgia abdominal maior (manejo da anemia perioperatória), anemia associada à quimioterapia, anemia por deficiência de ferro na doença inflamatória intestinal; deficiência de ferro na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e na síndrome das pernas inquietas.

Perguntas: (i) A Carboximaltose Férrica IV é eficaz e segura para reduzir a necessidade de transfusão de hemácias no tratamento da anemia ferropriva em pacientes no pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca? (ii) Na hipótese da pergunta anterior ser positiva qual é o impacto orçamentário local de sua incorporação no horizonte de 12 meses?

Métodos: Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed, Portal Regional da BVS, Scopus e Web of Science, totalizando 116 estudos. Após a exclusão das duplicatas a triagem foi realizada por dois revisores independentemente com base em seus títulos e resumos. As publicações remanescentes foram lidas integralmente, sendo excluídas as que não atenderam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Resultados: Ao final, cinco estudos foram incluídos para análise desta NTRR, sendo três estudos observacionais e dois ensaios clínicos randomizados. Dos cinco estudos, quatro apontaram resultados favoráveis ao uso da CMF para reduzir a necessidade de transfusão de hemácias no tratamento da anemia ferropriva em pacientes com indicação de cirurgia cardíaca e no período pós-operatório. O impacto orçamentário previsto para um ano é de R\$ 221.400,00, considerando o consumo anual de 360 ampolas ao custo unitário de R\$ 615,00 por ampola.

Conclusão: De acordo com os achados reunidos nesta NTRR, recomenda-se para uso específico dessa nota técnica a incorporação da CMF férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro com indicação de cirurgia cardíaca.

1. APRESENTAÇÃO DA DEMANDA

Demanda apresentada por profissional médico lotado na UTIAD/STPC/DMED/GAS/HUMAP-UFMS, inicialmente encaminhada à Comissão de Farmácia e Terapêutica-CFT do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian Humap-UFMS/Ebserh e dirigida ao Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), a partir de manifestação da Unidade do Sistema Cardiovascular USC/DGC/GAS/HUMAP-UFMS de inclusão da Carboximaltose Férrica 50 mg/ml no rol de medicamentos disponíveis na instituição.

O antianemico se destina a pacientes candidatos à cirurgia cardíaca nos períodos pré e pós-operatório, sob a justificativa de que o medicamento tem a finalidade de reduzir a necessidade de transfusão de sangue, a partir do controle da anemia por deficiência de ferro.

1.1 Evidências encaminhadas

Segue abaixo a lista de evidências apresentadas pelo demandante para subsidiar seu pedido de análise para incorporação de tecnologia em saúde no Âmbito do Humap-UFMS, para os casos de anemia pré e pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Tabela 1. Lista de evidências apresentadas pelo demandante

Estudo	Título
1. Vlot et al. 2019	<i>Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery</i>
2. Hallward et al. 2016	<i>The Relationship Between Preoperative Hemoglobin Concentration, Use of Hospital Resources, and Outcomes in Cardiac Surgery</i>
3. Rössler et al. 2020	<i>Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study</i>
4. Ponikowski et al. 2015	<i>Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency</i>

A descrição resumida dos estudos com a análise crítica das evidências pode ser consultada nos quadros de 1 a 4, abaixo.

Quadro 1. Descrição resumida da evidência apresentada pelo demandante

Estudo	Vlot et al. 2019
Tipo de Estudo	Estudo de coorte histórico de centro único.
Objetivo	Investigar a associação entre transfusão intraoperatória de hemácias e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia coronariana.
Participantes	Pacientes adultos, sendo 78% do sexo masculino, com média de 67 anos (\pm 10) submetidos à cirurgia coronariana com ou sem substituição da válvula aórtica.
Desfechos	A transfusão intraoperatória foi associada a um risco três vezes maior de mortalidade em 30 dias em adultos submetidos à cirurgia coronária. A otimização pré-operatória do paciente pode melhorar os resultados perioperatórios, reduzindo a probabilidade de exigir transfusão e, portanto, o risco associado.
Limitações	A decisão de transfusão de hemácias foi baseada em uma combinação de um protocolo de transfusão local e preferências individuais do médico.
Análise Crítica	Trata-se de um estudo observacional retrospectivo. Segundo os autores foi realizado antes que o gerenciamento de sangue do paciente no local de atendimento fosse uma prática padrão, abrangendo um período em que as evidências disponíveis sobre a estratégia restritiva de

	transfusão de hemácias eram limitadas. O Estudo não fez associação com a Carboximaltose Férrica , portanto, não apresenta relação direta aos desfechos clinicamente relevantes para a tecnologia pretendida. Caracterizada evidência de baixa qualidade.
--	---

Quadro 2. Descrição resumida da evidência apresentada pelo demandante

Estudo	Hallward et al. 2016
Tipo de Estudo	Um estudo de coorte observacional retrospectivo de centro único
Objetivo	Examinar a relação entre a concentração de hemoglobina pré-operatória e resultados perioperatórios e pós-operatórios em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.
Participantes	Pacientes adultos, sendo 69,6% do sexo masculino, com média de 68,2 (±16,4) submetidos a cirurgia cardíaca eletiva e não eletiva.
Desfechos	Uma menor concentração de hemoglobina pré-operatória resultou em maior utilização de recursos hospitalares após cirurgia cardíaca. Cada queda de unidade g/dL na concentração de hemoglobina pré-operatória resultou em aumento das necessidades de transfusão de sangue e aumento do tempo de internação pós-operatória na UTI e no hospital.
Limitações	A causalidade não pode ser estabelecida a partir deste estudo. Apesar da análise multivariada é possível que fatores de confusão possam influenciar os resultados.
Análise Crítica	Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo que examinou a relação da concentração de hemoglobina pré-operatória e os seguintes resultados perioperatórios e pós-operatórios, destacando a importância do efeito adverso da queda da concentração de hemoglobina pré-operatória no uso de recursos hospitalares, incluindo o aumento da transfusão de sangue, necessidades e tempo de permanência prolongado no pós-operatório na UTI e no hospital. O Estudo não fez associação com a Carboximaltose Férrica , portanto, não apresenta relação direta aos desfechos clinicamente relevantes para a tecnologia pretendida. Caracterizada evidência de baixa qualidade.

Quadro 3. Descrição resumida da evidência apresentada

Estudo	Rössler et al. 2020
Tipo de Estudo	Estudo observacional secundário baseado em Estudo Controlado Randomizado de centro único
Objetivo	Investigar o impacto da deficiência de ferro (ferritina <100 µg L ⁻¹) com ou sem anemia concomitante na evolução clínica após cirurgia cardíaca.
Participantes	Adultos com e sem anemia ¹ submetidos à cirurgia cardíaca eletiva.
Desfechos	A deficiência de ferro pré-operatória foi associada a um risco três vezes maior de morte após cirurgia cardíaca.
Limitações	Estudo de centro único com a validade externa limitada.
Análise Crítica	Trata-se de um estudo observacional prospectivo que teve com desfecho primário a mortalidade em 90 dias. Os desfechos secundários incluíram eventos adversos graves, eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores, tempo de permanência da UTI, duração da ventilação mecânica e o tempo de permanência no hospital. O Estudo não fez associação com a Carboximaltose Férrica , portanto, não apresenta relação direta aos desfechos clinicamente relevantes para a tecnologia pretendida. Caracterizada evidência de baixa qualidade.

Quadro 4. Descrição resumida da evidência apresentada

Estudo	Ponikowski et al. 2015
Tipo de Estudo	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, multicêntrico controlado por placebo.
Objetivo	Avaliar os benefícios e a segurança da terapia de ferro intravenoso a longo prazo em pacientes com deficiência de ferro com insuficiência cardíaca (IC).
Participantes	Pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca estável. No grupo intervenção a média de idade foi de 68,8 (±9,5) e no controle foi de 69,5(±9,3), sendo 55% e 51% do sexo masculino respectivamente.

¹ **Nota:** Para o estudo de Rössler et al. 2020 a anemia foi definida como concentração de hemoglobina (Hb) <120 g L⁻¹ em mulheres e Hb <130 g L⁻¹ em homens, enquanto a deficiência de ferro foi definida como ferritina sérica <100 µg L⁻¹.

Desfechos	O tratamento com FCM foi associado a uma redução significativa no risco de hospitalizações por agravamento da Insuficiência Cardíaca. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos.
Limitações	Terapia com carboximaltose férrica com duração de 52 semanas. Trabalho financiado pela Vifor Pharma Ltd., Glattbrugg, Suíça.
Análise Crítica	Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, multicêntrico controlado por placebo realizado com participantes de 9 países, que avaliou o tratamento a longo prazo da deficiência de ferro em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca estável. O estudo utilizou a Carboximaltose Férrica como intervenção , contudo, foram excluídos os indivíduos com necessidade imediata de transfusão de sangue, como também os mesmos não foram submetidos à cirurgia cardíaca. Portanto, sem evidências em relação aos desfechos clinicamente relevantes para a tecnologia pretendida. Caracterizada evidência de baixa qualidade.

2. SITUAÇÃO

A carboximaltose férrica (CMF) é uma formulação de ferro intravenosa (IV) projetada para permitir infusões maiores em comparação com os padrões IV atualmente disponíveis, como Venofer® (sacarose de ferro) (SZCZECH 2010).

No Brasil, o princípio ativo Carboximaltose Férrica apresenta registro² na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob código 115240012, com vencimento em 10/2027, em nome da empresa Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A, detentora dos direitos da marca Ferinject®, sendo comercializada em três apresentações, a saber:

Quadro 5. Apresentações da Ferinject®

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Destinação	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML SOL INJ IV CX 1 AMP VD TRANS X 10 ML	1152400120016	Solução Injetável	Institucional Comercial	03/04/2022	36 meses
2	50 MG/ML SOL INJ IV CX 5 AMP VD TRANS X 10 ML	1152400120024	Solução Injetável	Institucional Comercial	03/04/2022	36 meses
3	50 MG/ML SOL INJ IV CX 50 AMP VD TRANS X 10 ML	1152400120032	Solução Injetável	Hospitalar Comercial Institucional	03/04/2022	36 meses

Atualmente o estágio de incorporação ao SUS da CMF está sob análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Em novembro de 2022 a Conitec publicou um relatório em **versão preliminar** (*grifo nosso*) cujos objetivos avaliaram a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da CMF para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por deficiência de Ferro (ADF) e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, na perspectiva do SUS.

² ANVISA. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351080923202111/?substancia=25633>

De acordo com as recomendações preliminares apresentadas na referida publicação evidências disponíveis apontam para uma maior eficácia da CMF em relação ao Sacarato de Hidróxido de Ferro (SHF), (opção disponível do SUS) sem diferenças significativas de segurança. Acrescido pela vantagem da CMF exigir menos infusões intravenosas aos pacientes. Contudo, um fator limitante apresentado no relatório foi a certeza das evidências. Segundo o Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) a maioria dos estudos foi classificado com alto risco de viés e nenhum deles com baixo risco de viés, contribuindo para a avaliação de “muito baixa” qualidade da evidência.

Em relação à avaliação econômica, o relatório estimou os custos dos tratamentos (CMF versus SHF) considerando alguns parâmetros como, o preço unitário da ampola, o custo estimado por cada infusão e custo de acompanhamento. O resultado da análise de custo-efetividade conclui que a CMF é mais eficaz em atingir a normalização da hemoglobina (Hb) e possui um custo de tratamento superior ao custo do tratamento com SHF disponível no SUS. Os custos dos tratamentos estão exemplificados e transcrito integralmente da tabela³ do relatório e demonstrado abaixo:

Tabela 2. Custo de tratamento com CMF e SHF na ADF

Medicamento	Preço unitário (ampola)	Mg / ampola	nº de ampolas para 1000 mg	Custo medicamento	Custo das infusões (quantidade)	Custo de acompanhamento	Custo de tratamento
CMF	R\$ 364,96	500	2	R\$ 729,92	R\$ 158,24	R\$ 59,40	R\$ 947,56
SHF	R\$ 6,74	100	10	R\$ 67,40	R\$ 791,20	R\$ 59,40	R\$ 918,00

Legenda: CMF-carboximaltose férrica; SHF-sacarato de hidróxido de ferro; ADF-anemia por deficiência de ferro.

*Menor preço de compra pública da CMF registrada na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

**Média ponderada das compras públicas do SHF registradas na base BPS/SIASG entre 28/02/2021 e 31/08/2022.

Fonte: Relatório de recomendações Conitec. Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, 2022.

Por fim, sobre o impacto orçamentário, o relatório demonstrou que o custo incremental estimado para incorporação da CMF no SUS, no período de 5 anos, é de R\$ 6,4 milhões.

A despeito do potencial emprego da CMF, para atender a presente demanda, no âmbito do Hospital Maria Aparecida Pedrossian (Humap-UFMS/Ebserh) a situação problema foi estruturada a partir das seguintes perguntas de pesquisa:

- (i) A Carboximaltose Férrica IV é eficaz e segura para reduzir a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias no tratamento da anemia ferropriva em pacientes com indicação de

³ Tabela extraída do relatório de recomendações Conitec. Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro. Brasília, nov. 2022.

cirurgia cardíaca e no período pós-operatório?

- (ii) Na hipótese da pergunta anterior ser positiva qual é o impacto orçamentário local de sua implantação no horizonte de 12 meses?

Tabela 3. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS.

População	Pacientes pré e pós-operatório submetidos a cirurgia cardíaca
Intervenção	Carboximaltose férrica IV
Comparador	Tratamento padrão ou nenhum comparador
Outcomes (desfechos)	Reduzira transfusão de concentrado de hemácias alogênico
Study desing (delineamento dos estudos)	Estudos observacionais, revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

3. PRODUTO AVALIADO

Emprego intravenoso da CMF para o tratamento da ADF em pacientes candidatos à cirurgia cardíaca, nos períodos pré e pós-operatório, e sua relação com a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias para controle dos níveis médios de Hb e ferritina.

4. RESULTADOS OBTIDOS

Para elaboração da pesquisa foram realizadas buscas estruturadas nas seguintes bases de dados: Pubmed, Portal Regional da BVS, Scopus e Web of Science, sem restrição de data de publicação, e sumário de evidência via UpToDate. A busca foi realizada nos dias 08 e 09 de fevereiro de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca detalhas no quadro abaixo:

Quadro 6. Estratégia de busca adotada

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
Portal Regional da BVS	(insuficiência cardíaca) AND (carboximaltose férrica)	02
Pubmed	(((((red blood cell transfusion dependent anemia[Title/Abstract]) OR (erythrocyte transfusion[Title/Abstract])) OR (red blood cell transfusion[Title/Abstract])) OR (blood transfusion[Title/Abstract])) AND (heart failure[Title/Abstract])) OR (Cardiac surgery[Title/Abstract])) OR (cardiac insufficiency[Title/Abstract])) AND (Ferric carboxymaltose[Title/Abstract])	10
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(ferric carboxymaltose) AND TITLE-ABS-KEY(Cardiac surgery)	27
Web of Science	Ferric carboxymaltose (Todos os campos) and cardiac surgery (Todos os campos)	77
Total		116

4.1 Seleção dos estudos

As 116 publicações encontradas em todas as bases de dados foram carregadas no software online

Rayyan⁴. A seleção dos estudos seguiu o fluxo de etapas PRISMA⁵. Inicialmente foram excluídas as duplicatas. Em seguida, dois revisores avaliaram independentemente os estudos realizando a triagem com base em seus títulos e resumos. Por fim, as publicações remanescentes foram lidas integralmente por ambos os revisores, sendo excluídas as que não atenderam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que avaliaram os efeitos da FCM e a necessidade de transfusão de sangue em pacientes com deficiência de ferro submetidos à cirurgia cardíaca, sem restrição de data.

Os critérios adotados de exclusão foram: (i) **tipo de estudo** (protocolos de estudos ou registros de ensaios clínicos randomizados; relatos e estudos de caso; resumos de conferências, comentários, cartas para o editor por não apresentarem resultados que proporcionaram a realização da análise dos dados; estudos com modelo animal ou in vitro; (ii) **idioma** (estudos em línguas diferentes do português, inglês ou espanhol); (iii) **intervenção** não utilização da carboximaltose férrica, tratamento combinado com carboximaltose férrica fármacos, hormônios e ou vitaminas, cirurgias não cardíacas ou estudos que reúnem diferentes intervenções cirúrgicas de grande porte, a menos que os resultados das cirurgias cardíacas sejam apresentados separadamente; (iv) **tipo doença** (diferentes tipos de anemia como: anemia perniciosa e deficientes de vitamina B12 e ácido fólico, anemia aplástica, anemia hemolíticas e anemia das doenças crônicas, exceto anemia causada por doença renal; (v) **desfechos** (outros desfechos não contemplados na pergunta PICO ou comparadores inadequados).

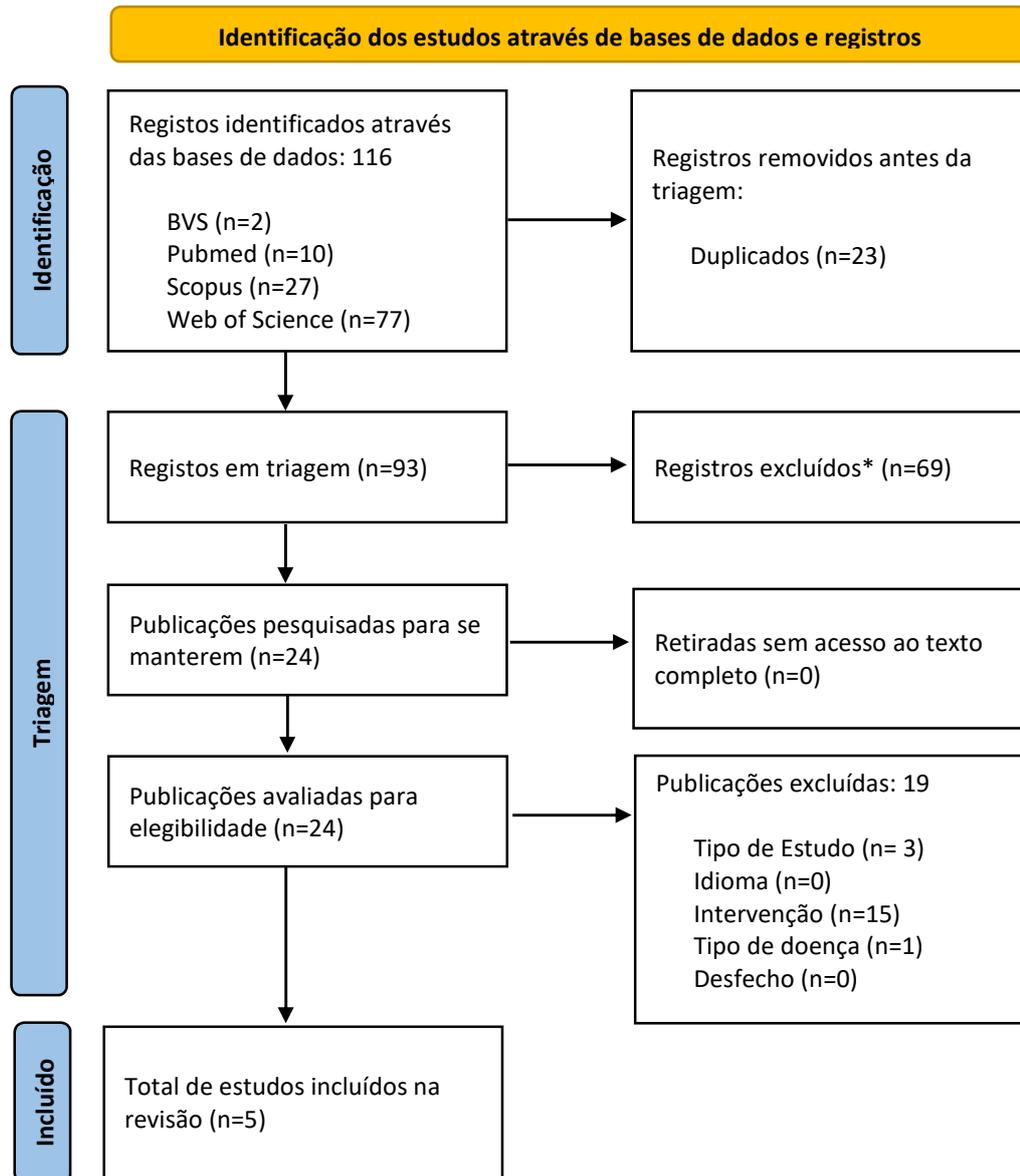
⁴ Rayyan. Informações adicionais disponível em: <https://www.rayyan.ai/>

⁵ PRISMA. Informações adicionais disponível em: <http://www.prisma-statement.org/>

4.3 Estudos Seleccionados

Os estudos identificados e excluídos em cada fase da busca estão detalhados com base no diagrama de fluxo PRISMA 2020, apresentado na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma Prisma



* Nota: Registos excluídos manualmente utilizando a *interface* do aplicativo Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews.

Tabela 4. Evidências incluídas na busca.

Estudo	Título
1. Peters et al., 2018	<i>Post-Operative Iron Carboxymaltose May Have an Effect on Haemoglobin Levels in Cardiothoracic Surgical Patients on the ICU - an Observational Pilot Study about Anaemia Treatment with Intravenous Iron</i>
2. Padmanabhan et al., 2019	<i>Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial</i>
3. Ranucci et al., 2021	<i>Preoperative Anemia Correction in Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Study</i>
4. Shokri & Ihab 2022	<i>Intravenous iron supplementation treats anemia and reduces blood transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass grafting—A prospective randomized trial</i>
5. Corsi et al., 2023	<i>Single shot of intravenous iron in cardiac surgery: The ICARUS study</i>

Tabela 5. Caracterização dos estudos.

Autores / País de Estudo	Tipo de Estudo	Objetivo do estudo	Número de Participante	Desfechos	Limitações
Peters et al., 2018 Alemanha	Estudo piloto observacional	Determinar o efeito do ferro intravenoso (500 mg Carboximaltose férrica) nos níveis de Hb, uso de transfusões de sangue e diagnósticos relacionados a infecções.	Foram rastreados 429 pacientes com anemia por deficiência de ferro. Desses 95 pacientes eram elegíveis, 35 foram tratados com IV.	O tratamento com IV foi seguro e resultou em níveis medianos de Hb mais elevados. Ensaios. Aumento de +0,4 g/dl nos níveis de Hb 7 dias após IVI em comparação com -0,1 g/dl em pacientes anêmicos não tratados. O número de transfusões de hemácias foi semelhante entre os grupos.	Pequeno número de pacientes tratados com IVI., os resultados do estudo devem ser interpretados com cautela e terão de ser verificados por um estudo controlado randomizado
Padmanabhan et al., 2019 Inglaterra	Ensaio Clínico Randomizado (ECR), não cego de centro único	Avaliar o impacto da terapia com ferro nos níveis de hemoglobina pré-operatórios e seus consequentes efeitos na transfusão de sangue e na recuperação do paciente	Um total de 50 pacientes, 44 foram incluídos na análise de intenção de tratar, para receber terapia oral ou intravenosa com ferro 3 a 8 semanas antes da cirurgia	A terapia pré-operatória com ferro intravenoso (FCM) ou ferro oral foi ineficaz para aumentar a hemoglobina sérica em pacientes anêmicos aguardando cirurgia cardíaca. Não houve diferença observada no uso de transfusão de sangue ou resultados adversos pós-operatórios entre os 2 grupos. No entanto, a administração intravenosa parece ser mais eficaz do que a administração oral para aumentar a ferritina sérica.	Os dados deste estudo piloto não demonstram nenhum benefício definitivo de nenhum dos tratamentos.
Ranucci et al., 2021 Itália	Estudo observacional retrospectivo de propensão combinada	Avaliar se uma estratégia de intervenção na anemia antes da cirurgia cardíaca está associada à transfusão reduzida de concentrado de hemácias.	Total de 258 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca. Os pacientes do grupo tratado receberam um tratamento de correção de anemia no exame clínico de anestesia pré-admissão. O tratamento incluiu carboximaltose férrica e/ou	O tratamento isolado com carboximaltose férrica resultou em um aumento de Hb de $0,32 \pm 0,68$ g/dL para uma dose de 500 mg e de $0,49 \pm 0,59$ g/dL para uma dose de 1 grama. Contudo, o melhor resultado em relação ao aumento da Hb foi obtido nos pacientes que receberam a combinação de carboximaltose férrica e eritropoetina em altas doses, com aumento próximo a 1 g/dL. A correção	O delineamento experimental não randomizado. Ocorreu falta de dados sobre o perfil de ferro na admissão hospitalar e no pós-operatório.

			eritropoetina com base no diagnóstico de anemia (sideropênica absoluta, sideropênica funcional, anemia de doença crônica)	da anemia antes da cirurgia cardíaca está associada a uma redução tanto na taxa de transfusão de hemácias quanto na quantidade de unidades transfundidas.	
Shokri & Ihab, 2022 Egito	Ensaio Clínico Randomizado (ECR), duplo-cego de centro único	Investigar o efeito da infusão intravenosa pré-operatória de ferro nos níveis de Hb, necessidades de transfusão de sangue e incidência de eventos adversos pós-operatórios em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio.	Total de 80 pacientes (52-67 anos de idade) foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e receberam terapia com ferro ou infusão salina no pré-operatório	O manejo pré-operatório da anemia com terapia de ferro intravenoso em pacientes submetidos a CRM foi associado a menor incidência de anemia pós-operatória 4 semanas após a alta, aumento do nível de Hb no pré-operatório, pós-operatório e 4 semanas após a alta, redução significativa na necessidade de concentrado de hemácias no pós-operatório, menor tempo de permanência no hospital e na UTI, pinçamento aórtico mais curto tempo e diferença insignificante quanto à incidência de complicações pós-operatórias entre os grupos de estudo	Este estudo foi submetido a algumas limitações, incluindo o tamanho da amostra relativamente pequeno
Corsi et al., 2023 Itália	Estudo observacional de propensão de centro único pareado.	Investigar se a triagem de deficiência de ferro (DF) no período pré-operatório imediato e o tratamento de pacientes com DF independente da anemia poderiam reduzir a necessidade de transfusão perioperatória.	Total de 1313 pacientes, sendo dados coletados de 442 pacientes na série prospectiva e 442 na série retrospectiva.	O risco de transfusões múltiplas foi menor em pacientes rastreados para DF (OR 0,689, IC 95% 0,510–0,930). Apesar dos níveis de Hb semelhantes no dia 7, os pacientes do grupo prospectivo receberam menos transfusões de hemácias pós-operatórias ($p < 0,001$) e tiveram menor tempo de internação ($p < 0,001$). Os custos de hospitalização foram menores em pacientes rastreados e tratados para DI.	É possível que os pacientes tenham recebido transfusões dependendo também dos sintomas e não exclusivamente do limiar de Hb. A pandemia pode ter afetado a duração da hospitalização de pacientes no grupo retrospectivo.

5. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Dos 5 estudos selecionados, 4 apontaram resultados favoráveis ao uso da CMF para reduzir a necessidade de transfusão de hemácias no tratamento da anemia ferropriva em pacientes com indicação de cirurgia cardíaca e no período pós-operatório.

De forma geral, o manejo pré-operatório da anemia com a CMF em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca foi associado a uma menor incidência de anemia pós-operatória, aumento do nível de Hb no pré e pós-operatório, com redução significativa na necessidade de concentrado de hemácias no pós-operatório, menor tempo de permanência hospitalar, inclusive na terapia intensiva.

Conforme sumário de evidências revisado por pares, via UpToDate, Colicci et al. (2022) sugerem ferro intravenoso, especificamente a **Carboximaltose Férrica (grifo nosso)**, para a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca com deficiência de ferro, em vez de suplementos orais de ferro ou intervenções dietéticas (Grau 2C)⁶. Contudo, os mesmos autores não recomendam o uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) em pacientes com anemia leve a moderada e insuficiência cardíaca (Grau 1B)⁷. Estes agentes estimuladores trabalham de maneira semelhante a eritropoietina, hormônio que foi empregado em uma das intervenções de Ranucci et al., 2021, que combinado com a CMF apresentou resultados superiores para o aumento da Hb, comparado ao tratamento isolado da CMF.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Considerando um consumo mensal de 30 ampolas de CMF manifestado na inicial pelo demandante, e aos desfechos favoráveis à CMF, com correção da anemia ferropriva e redução transfusões de concentrado de hemácias em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, o impacto orçamentário da incorporação do medicamento para a realidade local foi estimada tendo em vista um horizonte temporal de 12 meses. Assim, a previsão de consumo foi de 360 ampolas por ano.

O valor estimado apresentado no pedido de incorporação foi de R\$ 550,93 por ampola. Tendo em vista que o item a ser incorporado será utilizado em um hospital universitário vinculado ao SUS, buscou-se através da ferramenta de “Banco de Preços em Saúde” (BPS) o preço praticado. No entanto, apesar da CMF já ter sido cadastrada no CATMAT sob o número 0432635, não há registro de compra nos últimos 18 meses⁸.

Assim, em pesquisa genérica online abrangente a média dos valores encontrados da CMF foi de R\$

⁶ **Grau 2C** é uma recomendação muito fraca; outras alternativas podem ser igualmente razoáveis. Grau C significa que a evidência vem de estudos observacionais, experiência clínica não sistemática ou de estudos randomizados e controlados com falhas graves. Qualquer estimativa de efeito é incerta.

⁷ **Grau 1B** é uma recomendação forte e se aplica à maioria dos pacientes. Grau B significa que as melhores estimativas dos benefícios e riscos críticos vêm de estudos randomizados e controlados com limitações importantes ou evidência muito forte de alguma outra forma.

⁸ Busca realizada em 17 fev. 2023.

615,00 por ampola. Logo, estimando o consumo anual de 360 ampolas ao custo unitário de R\$ 615,00, o impacto orçamentário previsto é de R\$ 221.400,00 por ano.

Cabe ressaltar que o Humap-UFMS/Ebserh não tem gastos diretos com os hemocomponentes, tendo em vista que esses insumos são direcionados sem custos ao hospital diretamente do Hemocentro. O ressarcimento dos custos do hemocomponente tem tratativa diferenciada, não sendo objeto de avaliação desta NTRR. Dessa forma, conforme apresentado por Ranucci et al. (2021), a redução em 20% do número de transfusões de concentrado de hemácias para pacientes cirúrgicos, não se aplica sob a ótica dos custos no atual contexto do Humap-UFMS.

7. RECOMENDAÇÕES FINAIS E OBSERVAÇÕES

A Organização Mundial de Saúde recomenda, desde 2010, a aplicação do programa *Patient Blood Management* (PBM) como estratégia para redução do número de transfusão de concentrado de hemácias no mundo (AZI; GARCIA, 2016). O PBM aborda essa questão e consiste na aplicação, baseada em evidências médicas e conceitos cirúrgicos, de uma abordagem multiprofissional e multidisciplinar que é hospital independente e centrado no paciente para o diagnóstico e tratamento precoce da anemia, aplicação de técnicas de conservação sanguínea, hemostasia cirúrgica criteriosa e uso racional dos produtos sanguíneos, com vistas a melhorar, sobretudo, o prognóstico do paciente.

Embora sem associação com a CMF, Hallward *et al.* (2016) evidenciaram que menores concentrações de hemoglobina pré-operatória se associaram independentemente com maior utilização de recursos hospitalares após cirurgia cardíaca. Cada queda de unidade g/dL na concentração de hemoglobina pré-operatória foi independentemente associada ao aumento da necessidade de transfusão de hemocomponentes e aumento do tempo de permanência pós-operatória na UTI e no hospital. Ademais, vale destacar que transfusão de hemocomponentes apresenta riscos que são inerentes a ela e pode levar a inúmeros eventos adversos imediatos e mediatos, de gravidade leve e até mesmo o óbito, além de aumento de custos que qualquer evento adverso acarreta. Isso torna recomendável a adoção de programas como o PBM, como também a incorporação de tecnologias, que vão ao encontro da redução das transfusões de hemocomponentes para os casos evitáveis.

Assim, à luz dos artigos selecionados nesta revisão rápida, a CMF apresentou-se eficaz na resolução dos desfechos avaliados sem apontar eventos adversos. Recomenda-se para uso específico dessa nota técnica a incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro com indicação de cirurgia cardíaca.

REFERÊNCIAS

- AZI, L. M. T. A.; GARCIA, L. V. Patient Blood Management: por onde começar? [Patient Blood Management: where to start?]. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 66, n. 3, p. 333–334, 2016. DOI: 10.1016/j.bjan.2015.09.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424534/>. Acesso em: 3 mar. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendações Conitec. **Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com Anemia por Deficiência de Ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro**. Brasília, nov. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-82-2022-opinioao-carboximaltose-ferrica-para-pacientes-adultos-com-anemia-por-deficiencia-de-ferro-e-intolerancia-ou-contraindicacao-aos-sais-orais-de-ferro>. Acesso em 8 fev. 2023.
- COLICCI, W. S. *et al.* Evaluation and management of anemia and iron deficiency in adults with heart failure. **UpToDate**. Atualizado em: 15 dez. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/>. Acesso em 17 fev. 2023.
- CORSI, F. *et al.* Single shot of intravenous iron in cardiac surgery: The ICARUS study. **Journal of clinical anesthesia**, v. 84, 2023: 111009. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.111009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36401886/>. Acesso em: 16 fev. 2023.
- HALLWARD, G. *et al.* The Relationship Between Preoperative Hemoglobin Concentration, Use of Hospital Resources, and Outcomes in Cardiac Surgery. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 30, n. 4, p. 901-8, 2016. DOI:10.1053/j.jvca.2016.02.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236491/>. Acesso em: 6 fev. 2023.
- PADMANABHAN, H. *et al.* Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. **Interactive cardiovascular and thoracic surgery**, v. 28, n. 3, p. 447-454, 2019. DOI: doi:10.1093/icvts/ivy226. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107449/>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- PETERS, F. *et al.* Post-Operative Iron Carboxymaltose May Have an Effect on Haemoglobin Levels in Cardiothoracic Surgical Patients on the ICU - an Observational Pilot Study about Anaemia Treatment with Intravenous Iron. **Transfusion medicine and hemotherapy: offzielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie**, v. 45, n. 1, p. 42-46, 2018. DOI: 10.1159/000481143. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593459/>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- PONIKOWSKI, P. *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. **European heart journal**, v. 36, n. 11, p. 657-68. 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176939/>. Acesso em: 7 fev. 2023.
- Ranucci, M. *et al.* Preoperative Anemia Correction in Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Study. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 35, n. 3, p. 874-881, 2021. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741609/>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- RÖSSLER, J. *et al.* Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. **British journal of anaesthesia**, v. 124, n.1, p. 25-34. 2020. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668348/>. Acesso em: 7 fev. 2023.

SHOKRI, H.; IHAB A. Intravenous iron supplementation treats anemia and reduces blood transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass grafting-A prospective randomized trial. **Annals of cardiac anaesthesia**, v. 25, n.2, p. 141-147, 2022. DOI: 10.4103/aca.aca_209_20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35417958/>. Acesso em: 16 fev. 2023.

SZCZECH, *et al.* Randomized evaluation of efficacy and safety of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia and impaired renal function (REPAIR-IDA): rationale and study design. **Nephrol Dial Transplant**, v.25, n. 7, p. 2368-2375, 2010. DOI: 10.1093/ndt/gfq218. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/25/7/2368/1871229?login=true>. Acesso em: 7 fev. 2023.

VLOT, E. A *et al.* Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery. **BMC anesthesiology**, v, 19, n. 65, p. 1-7, 2019. DOI: 10.1186/s12871-019-0738-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054585/>. Acesso em: 6 fev. 2023.