



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



# **Carboxilmaltose férrica para tratamento da anemia em pacientes com insuficiência cardíaca**

## Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	10
Conclusão -----	10
Referências -----	10
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	11
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	11
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	11

# Resumo Executivo

## Tecnologia

Carboximaltose férrica para tratar anemia na insuficiência cardíaca.

## Indicação

Para pacientes com anemia por deficiência de ferro, quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas.

## Pergunta

A carboximaltose férrica é eficaz para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca?

## Métodos

Para responder à pergunta, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foram resgatados três ensaios clínicos e sua qualidade metodológica foi avaliada de acordo com os critérios da ferramenta da Colaboração Cochrane para ensaios clínicos randomizados.

## Resultados

No total, foram identificadas 25 referências utilizando as estratégias de buscas definidas. Após leitura dos textos por completo, foram selecionados três ensaios clínicos randomizados. As amostras utilizadas nos estudos inclusos foram heterogêneas entre si e não trouxeram evidências robustas quanto à melhoria da capacidade funcional, qualidade de vida e melhora dos sintomas da anemia. Conclusão - As evidências encontradas por meio desta revisão rápida foram escassas, de baixa qualidade e não trazem resultados concretos quando a utilização da carboximaltose férrica para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca. Recomendamos aguardar o surgimento de novas evidências que justifiquem o uso desta tecnologia para este grupo específico.

# Contexto

## Registro da tecnologia na Anvisa

A deficiência de ferro (Fe) é uma condição importante em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), apresentando múltiplas causalidades como: má absorção do elemento, ingestão deficiente, perda sanguínea pelo trato gastrintestinal, gastrites urêmicas e alteração no transporte de Fe<sup>+</sup>. Até o momento, não existem estudos ou consensos que mostrem medidas para prevenção da anemia na IC. No entanto, são adotadas as mesmas medidas preventivas empregadas no controle das anemias de doença crônica, e entre as propostas terapêuticas considera-se o suplemento de ferro isolado.

A carboximaltose férrica é apresentada na fórmula farmacêutica de solução coloidal, contendo ferro estável na forma de um complexo de ferro não-dextrano com núcleo de hidróxido férrico polinuclear com um ligante de carboidrato. Por conta da elevada estabilidade do complexo, existe apenas uma quantidade muito pequena de ferro de ligação fraca (também chamado lábil ou ferro livre). A estrutura do núcleo da carboximaltose férrica é semelhante à da ferritina, a proteína fisiológica de armazenamento de ferro. Este complexo é destinado a fornecer de forma controlada ferro utilizável



para o transporte férrico e armazenamento de proteínas no organismo (transferrina e ferritina, respectivamente).

Trata-se de um fármaco registrado na Anvisa com uma empresa detentora do registro (1063902620014). No caso da via de administração injetável (solução injetável), está registrado para a seguinte indicação: deficiência de ferro, quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas.

### Estágio de Incorporação ao SUS

A carboximaltose férrica não está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, na qual constam os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde em âmbito nacional. Até o presente momento, este não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente, não há protocolo clínico para o tratamento de anemia por deficiência de ferro com carboximaltose férrica para pacientes com insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

## Pergunta

A carboximaltose férrica é eficaz para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca?

**P:** pacientes com insuficiência cardíaca com anemia por deficiência de ferro

**I:** Tratamento com carboximaltose férrica

**C:** Não há no momento

**O:** redução ou cura da anemia

## Métodos

Inicialmente, foi realizada busca no Clinical Queries do PUBMED, que não trouxe como resultados estudos de revisão sistemática. Desta forma, buscamos por ensaios clínicos randomizados nesta base de dados, resgatando 16 estudos utilizando o filtro de busca limitada (estudo clínico randomizado). Foi, ainda, realizada a busca no NICE EVIDENCE, onde foram recuperados 26 arquivos, e quando selecionados os filtros (evidência secundária > revisão sistemática e estudos primários) foram resgatadas 6 revisões sistemáticas e 3 ensaios clínicos randomizados.

### Critérios de inclusão e de seleção

Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, obedecendo o período de publicação de 2014-2019. Também foram selecionados estudos que incluíram pacientes portadores de insuficiência cardíaca e anemia por deficiência de ferro tratados com carboximaltose férrica, sem definição de idade.

### Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED Clinical Queries e NICE EVIDENCE no dia 4 de junho de 2019. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICO.

**Tabela 1: Estratégias de busca de bases utilizadas:**

Base	Estratégias	Identificados
Pubmed clinical queries	("Heart Failure"[Mesh] OR cardiac failure) AND "ferric carboxymaltose" [Supplementary Concept]	0
Pubmed	("Heart Failure"[Mesh]OR cardiac failure) AND "ferric carboxymaltose" [Supplementary Concept] Filters: Randomized Controlled Trial	16
NICE EVIDENCE	anemia AND iron deficiency AND iron deficiency anemia AND ferric carboxymaltose AND heart failure Filters: Randomized Controlled Trial e Primary Studies	9

<sup>a</sup> Filtro para *Health Technology Assessments*

### Seleção das evidências

Foram identificadas 25 referências encontradas de acordo com a estratégia de busca descrita. Entre estas, foram selecionados três estudos de ensaio clínico randomizado: o primeiro objetivou avaliar o efeito do ferro endovenoso no Sudeste Asiático em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca (Yeo et al, 2018), o segundo avaliou a correlação entre a qualidade de vida e a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca com e sem anemia (Cooper et al, 2016) e o terceiro estudo avaliou os benefícios e a segurança da terapia com ferro endovenoso em paciente com deficiência de ferro e insuficiência cardíaca (Ponikowski et al, 2015). Não foram encontradas revisões sistemáticas sobre a utilização de carboximaltose férrica para o tratamento de anemia por deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca.

### Avaliação da qualidade das evidências

Utilizamos a ferramenta da colaboração Cochrane para avaliar os riscos de viés dos ensaios clínicos randomizados selecionados.

## Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2. Avaliação da qualidade dos artigos**

Título do estudo	<b>Single-dose intravenous iron in Southeast Asian heart failure patients: A pilot randomized placebo-controlled study (PRACTICE-ASIA-HF)</b>
1. Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
2. Ocultação de alocação	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
3. Cegamento de participantes e profissionais	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
4. Cegamento de avaliadores de desfecho	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
5. Desfechos incompletos	-
6. Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés (o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto)
7. Outras fontes de viés	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
Título do estudo	<b>Relation of longitudinal changes in quality of life assessments to changes in functional capacity in patients with heart failure with and without anemia</b>
1. Geração da sequência aleatória	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
2. Ocultação de alocação	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
3. Cegamento de participantes e profissionais	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
4. Cegamento de avaliadores de desfecho	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
5. Desfechos incompletos	Alto risco de viés
6. Relato de desfecho seletivo	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
7. Outras fontes de viés	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
Título do estudo	<b>Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†</b>
1. Geração da sequência aleatória	Baixo risco de viés: geração de números randômicos por computador
2. Ocultação de alocação	Alto risco de viés (qualquer outro procedimento que não oculte a alocação)
3. Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés
4. Cegamento de avaliadores de desfecho	Risco de viés incerto (Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés)
5. Desfechos incompletos	Baixo risco de viés (perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos)
6. Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés (o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto)
7. Outras fontes de viés	Baixo risco de viés (o estudo parece estar livre de outras fontes de viés)



Tabela 3. Características dos estudos incluídos

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Yeo et al., 2018 <sup>2</sup>	Avaliar o efeito do ferro intravenoso em idosos, do sudeste asiático, hospitalizados com insuficiência cardíaca descompensada.	Estudo clínico randomizado; Braço 1: 25 pacientes tratados com carboximaltose férrica; Braço 2: 24 pacientes tratados com placebo.	A administração intravenosa de carboximaltose férrica, no período de pré-alta, em pacientes asiáticos do sudeste com insuficiência cardíaca descompensada é clinicamente viável. Alterações na distância medidas por 6MWT devem ser avaliadas após 12 semanas para considerar os efeitos da terapia de base.	Não apresentou valor de hemoglobina e ferritina antes da intervenção; Número amostral pequeno.	Muito baixa.
Cooper et al., 2016 <sup>3</sup>	Investigar correlações entre a capacidade funcional do paciente com insuficiência cardíaca e anemia, medida por 6MWT e diferentes ferramentas de qualidade de vida relacionadas à saúde.	Estudo clínico randomizado; Braço 1: 304 pacientes tratados com carboximaltose férrica; Braço 2: 155 pacientes tratados com placebo.	Esta análise fornece evidências de que a avaliação da qualidade de vida apresenta uma correlação significativa com capacidade funcional, medida pelo 6MWT. A força dessas correlações aumentou ao longo do tempo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferença amostral entre os braços do estudo;</li> <li>Não apresentou valor de hemoglobina e ferritina antes da intervenção;</li> <li>Não apresentou concentração da carboximaltose férrica administrada na intervenção.</li> </ul>	Muito baixa.
Ponikowski et al, 2015 <sup>4</sup>	Avaliar os benefícios e a segurança do tratamento intravenoso, a longo prazo, com ferro em pacientes com deficiência de ferro insuficiência cardíaca.	Estudo clínico randomizado; Braço 1: 150 pacientes tratados com carboximaltose férrica; Braço 2: 151 pacientes tratados com placebo.	O tratamento de pacientes sintomáticos, com insuficiência cardíaca e deficiência de ferro, com carboximaltose férrica durante um ano resultou em melhoria sustentável na capacidade funcional, melhorou sintomas da anemia e qualidade de vida e pode estar associada à redução do risco de internação por piora da insuficiência cardíaca.	Não apresentou valor de hemoglobina e ferritina antes da intervenção.	Muito baixa.



TÍTULO	AUTOR	DATA E LOCAL DA PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	PARTICIPANTES	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	DESFECHO	TEMPO DE SEGUIMENTO	PERDAS
Single-dose intravenous iron in Southeast Asian heart failure patients: A pilot randomized placebocontrolled study (PRACTICE-ASIA-HF)	YEO et al. <sup>2</sup>	2018, Singapura, Malásia	Ensaio clínico randomizado.	Pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca e redução da função ventricular esquerda, transferrina e hemoglobina abaixo da normalidade.	teste: 24 placebo: 25	Administração de 20 ml (1000mg) de carboximaltose férrica intravenosa depois de 15 minutos.	Qualidade de vida, eficácia, tolerabilidade, melhora da anemia	12 semanas	1 participante
Cooper et al., 2016 3	COOPER et al. <sup>3</sup>	2016, Gottingen, Alemanha	Ensaio clínico randomizado.	Pacientes com deficiência de ferro, falência cardíaca sintomática e redução da função ventricular esquerda.	teste: 304 placebo: 155	Administração de carboximeltose férrica (não apresenta dose).	Correlação da capacidade funcional e qualidade de vida	24 semanas	35 participantes no teste e 56 participantes do placebo
Ponikowski et al, 2015 4	PONIKOWSKI et al. <sup>4</sup>	2015, Wroclaw, Polónia.	Ensaio clínico randomizado.	Pacientes ambulatoriais com falência cardíaca e função reduzida do ventrículo esquerdo; saturação de transferrina entre 100 e 300 ng/mL e hemoglobina baixa.	teste: 150 placebo: 151.	Administração de solução de carboximaltose férrica i.v de 10 ou 20 ml (500 a 2000mg) administrada em pelo menos 1 minuto; o placebo utilizado foi solução salina normal, de acordo com as instruções para a terapia.	Qualidade de vida, risco cardiovascular, frequência de hospitalização	52 semanas	3 participantes



Tabela 5. Síntese da evidência

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Qualidade da evidência					Nº de pacientes		Efeito		Força de recomendação	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	carboximaltose férrica	[comparação]	Relativo			
Qualidade de vida												
3	ensaios clínicos randomizados	grave	grave	grave	grave	nenhum	478/478 (100.0%)	331/331 (100.0%)	não estimável	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> MUITO BAIXA	CRÍTICO	
Redução da anemia												
3	ensaios clínicos randomizados	grave	grave	grave	grave	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	478/478 (100.0%)	331/331 (100.0%)	não estimável	<input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> MUITO BAIXA	CRÍTICO	

## Síntese dos resultados

Os estudos que compõem esta revisão rápida e que, inicialmente, possuíam potencial para responder à pergunta central desta revisão rápida não trouxeram respostas consistentes a nossa questão. As amostras utilizadas nos três ensaios clínicos foram bastante heterogêneas entre si, trazendo resultados diferentes relacionados aos níveis de hemoglobina e ferritina dos indivíduos que compunham os grupos intervenção e controle. Dois dos estudos incluídos trouxeram resultados relacionados à melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida, além de resultados relacionados a melhora dos sintomas da anemia e possível redução do risco de internação por piora da insuficiência cardíaca (Cooper et al, 2016; Ponikowski et al, 2015). O estudo do Joo Yeo et al, 2018 relata que a administração intravenosa da carboximaltose férrica, no período pré alta em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada é clinicamente viável, porém a avaliação da melhora da capacidade funcional dos indivíduos não foi finalizada. Os estudos não apresentaram os níveis de hemoglobina e ferritina anteriores a intervenção, o que inviabiliza uma análise mais fidedigna sobre a eficácia desta intervenção nestas taxas. Sendo assim, estas evidências inviabilizam a tomada de decisão quanto a incorporação desta tecnologia no SUS.

## Conclusão

As evidências encontradas por meio desta revisão rápida foram escassas, de baixa qualidade e não trazem resultados concretos quanto a utilização da carboximaltose férrica para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca. Recomendamos aguardar o surgimento de novas evidências que justifiquem o uso desta tecnologia para este grupo específico.

## Referências

1. Rohde, L.E.P et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018 Sep;111(3):436-539.
2. Yeo TJ et al. Single-dose intravenous iron in Southeast Asian heart failure patients: A pilot randomized placebo-controlled study (PRACTICE-ASIA-HF). 2018;5(2):344-353.
3. Cooper TJ et al. Relation of Longitudinal Changes in Quality of Life Assessments to Changes in Functional Capacity in Patients With Heart Failure With and Without Anemia. Am J Cardiol. 2016; 117(9):1482-7.
4. 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. 2015; 36 (11): 657-68. Carvalho APV; Silva V; Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de colaboração Cochrane. Diagn tratamento. 2013; 18(1): 38-44.
5. Pereira, M.G e Galvão, T.F. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. Epidemiol.Serv.Saúde. 2014; 23(3): 577-578.



## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

### **Cynthia Gabriel Meireles**

Doutora da Ciências da Saúde

Departamento de Ciência e Tecnologia - Ministério da Saúde

cinthia.meireles@saude.gov.br

Telefone: (61)3315-5914

### **Mirella Cristina Bezerra de Melo**

Especialista em Saúde Coletiva

Departamento de Ciência e Tecnologia - Ministério da Saúde

mirella.melo@saude.gov.br

Telefone: (61)3315-5914

## ■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

### ▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**