

MESTRADO

MESTRADO EM ECONOMIA E GESTÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE

Avaliação económica do tratamento de anemia ferropénica

Ana Isabel da Costa Araújo

M

2021



AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO TRATAMENTO DE ANEMIA FERROPÉNICA

Ana Isabel da Costa Araújo

Dissertação

Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde

Orientado por
Nuno Tiago Bandeira de Sousa Pereira

2021

Agradecimentos

Ao Doutor Nuno Sousa Pereira, meu orientador da dissertação, o maior dos agradecimentos pelo acompanhamento ao longo desta etapa. Por todo o apoio prestado, motivação e incentivo para não desistir face às diferentes adversidades que surgiram. Pela constante disponibilidade e por toda a partilha de opiniões e conselhos dispensados.

Ao Hospital de Braga EPE pela autorização da recolha e tratamento dos dados, em especial à Doutora Isabel Marcos pela sugestão do tema e pela oportunidade que me proporcionou em desenvolver esta investigação.

Aos professores do Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde, da Faculdade de Economia da Universidade do Porto, e aos meus colegas de turma pelas discussões ricas e partilhas de experiências e ideias durante as aulas.

À minha família e aos meus amigos por todo o carinho e força demonstrados durante a realização da presente dissertação e pelo apoio em cada fase deste projeto.

Resumo

Objetivos: A presente dissertação analisa uma patologia com crescente prevalência em Portugal, a anemia por deficiência em ferro e cujo surgimento de formas farmacêuticas de ferro endovenoso com toxicidade reduzida tem vindo a permitir uma abordagem compreensiva dos estados de ferropénia. O estudo tem como objetivo principal o desenvolvimento de uma análise económica entre a carboximaltose férrica e o óxido ferroso sacarosado e, como objetivo secundário, a implementação de um algoritmo de validação de prescrições.

Metodologia: A população em estudo foi constituída por pacientes com anemia por deficiência em ferro grave, quando as apresentações orais não foram eficazes ou contraindicadas, e foram aplicadas regressões lineares multivariadas.

Resultados: Os indivíduos revelaram pertencer, maioritariamente, a grupos de risco para o desenvolvimento de ferropénia, como grávidas, doentes com inflamação intestinal, insuficientes cardíacos e renais e indivíduos em contexto cirúrgico. Em termos comparativos, foi necessária uma maior quantidade de óxido férrico sacarosado na globalidade do tratamento, assim como uma maior necessidade de recurso a transfusões sanguíneas. Relativamente ao valor de hemoglobina, observou-se um aumento independentemente do tratamento realizado, sexo e idade do indivíduo. Por último, o custo médio dos tratamentos foi muito superior aquando do uso de carboximaltose férrica, existindo uma compensação quando se inclui no custo total a realização de transfusões sanguíneas.

Conclusões: Os resultados evidenciam que não existiram diferenças significativas no que respeita ao sucesso terapêutico entre os dois medicamentos e, na globalidade, o mesmo aconteceu em termos de custos, com custos superiores individualizados para a carboximaltose férrica. Ao longo do tratamento os indivíduos registaram um aumento de hemoglobina, contudo não associado ao fármaco utilizado, sendo fundamental a aplicação de protocolos de validação das prescrições para ajustar cada tratamento ao perfil do doente e diminuir os custos associados.

Palavras-chave: Carboximaltose férrica, óxido férrico sacarosado, anemia, ferropénia, hemoglobina.

Abstract

Purpose: This dissertation analyzes a pathology with increasing prevalence in Portugal, an iron deficiency anemia and whose emergence of intravenous iron dosage forms with reduced toxicity has allowed a comprehensive approach to iron deficiency states. The main objective of the study is the development of an economic analysis between ferric carboxymaltose and sucrose ferrous oxide and, as a secondary objective, the implementation of a prescription validation algorithm.

Methodology: The study population consisted of patients with severe iron deficiency anemia, when oral presentations of iron were not effective or contraindicated, and multivariate linear regressions were applied.

Results: The individuals revealed to belong, mostly, to risk groups for the development of iron deficiency, such as pregnant women, patients with intestinal inflammation, cardiac and renal failure and individuals in a surgical context. In comparative terms, a greater amount of sucrose ferric oxide was needed in the overall treatment, as well as a greater need to resort to blood transfusions. Regarding the hemoglobin value, there was an increase regardless of the treatment performed, gender and age of the individual. Finally, the average cost of treatments was much higher when using ferric carboxymaltose, with a compensation when blood transfusions were included in the total cost.

Conclusions: The results show that there were no significant differences in terms of therapeutic success between the two drugs and, overall, the same happened in terms of costs, with higher individualized costs for ferric carboxymaltose. Throughout the treatment, the individuals recorded an increase in hemoglobin, although not associated with the drug used, being essential to apply prescription validation protocols to adjust each treatment to the patient's profile and reduce associated costs.

Key words: Ferric carboxymaltose, sucrose ferric oxide, anemia, iron deficiency, hemoglobin.

Lista de Acrónimos e Siglas

ACB - Análise de custo-benefício

ACE - Análise custo-efetividade

ACOG - Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas

ACU - Análise custo-utilidade

ADC – Anemia da doença crónica

AEES: Agentes estimuladores da eritropoiese

AMC - Análise de minimização de custos

AVAQ – Anos de vida ajustados à qualidade

Ca²⁺ – Cálcio

CPC-HS – Companhia portuguesa de computadores – *Healthcare Solutions*

DGS - Direção Geral de Saúde

DII - Doença Inflamatória Intestinal

DMT₁ – Transportador de Metal Divalente ₁

DP – Desvio Padrão

DRC – Doença Renal Crónica

EPE – Entidade Pública Empresarial

EV – Endovenoso

FEP – Faculdade de Economia da Universidade do Porto

Hb – Hemoglobina

IC - Insuficiência cardíaca

IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IL-1 – Interleucina 1

IPST – Instituto Português do Sangue e da Transplantação

IST - Índice de saturação da transferrina

IV – Intravenoso

KDIGO – *Kidney Disease Global Outcomes*

M - Média

MCV – Volume corpuscular médio

MGESS – Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde

NICE – Instituto nacional de excelência clínica

OCDE - Organização para a cooperação e desenvolvimento económico

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – Razão de possibilidades

PIB – Produto interno bruto

RBC – Contagem de hemácias

RCEI - Rácio de custo-efetividade incremental

RDW – Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos

SI – Sistema informático

SOLV – Estudo de disfunção ventricular esquerda

TNF - α - Fator de necrose tumoral α

Índice geral

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Lista de Acrónimos e Siglas.....	vi
Índice de Figuras.....	x
Índice de Esquemas.....	x
Índice de Tabelas.....	x
Capítulo I – Introdução.....	1
Capítulo II – Resumo da literatura	
1. Epidemiologia.....	3
2. Etiologia.....	5
3. Homeostasia e metabolismo do ferro.....	6
4. Grupos de risco e respetivo impacto na anemia por deficiência em ferro.....	8
4.1 Grávidas.....	8
4.2 Doentes crónicos.....	10
4.2.1 Insuficientes Renais.....	12
4.2.2 Doentes em tratamentos de diálise.....	13
4.2.3 Insuficientes cardíacos.....	14
5. Tratamento da deficiência em ferro.....	14
5.1 Transfusão sanguínea.....	21
6. Análise económica em saúde.....	22
6.1 Tipo de análise económica.....	25
6.1.1 Análise custo-efetividade (ACE).....	25
6.1.2 Análise custo-utilidade (ACU).....	26
6.1.3 Análise de minimização de custos (AMC).....	27
6.1.4 Análise de custo-benefício (ACB).....	27
6.2 Estudos económicos no tratamento de anemia ferropénica.....	28
Capítulo III	
7. Definição de objetivos	
7.1 Objetivos gerais.....	29
7.2 Objetivos específicos.....	29

8. Definição de variáveis.....	29
9. Metodologia	
9.1 Tipo de estudo de investigação.....	30
9.2 Desenho do estudo e definição da amostra.....	30
9.3 Fontes de informação e procedimentos de colheita de dados.....	31
9.4 Análise estatística.....	33
Capítulo IV	
10. Discussão de resultados.....	34
10.1 Caracterização da amostras.....	34
10.2 Caracterização dos tratamentos com ferro endovenoso.....	35
10.3 Centros de custo.....	36
10.4 Caracterização da anemia por deficiência em ferro.....	38
10.4.1 Avaliação do efeito do fármaco na evolução da Hb.....	41
10.4.2 Avaliação do efeito tipo de tratamento na evolução da Hb.....	42
10.4.3 Avaliação do efeito das variáveis sociodemográficas na evolução da Hb.....	43
10.4.4 Avaliação do efeito do número de ampolas de fármaco e unidades de GR consumidas na evolução da Hb.....	43
10.5 Avaliação dos custos.....	44
11. Proposta de protocolo de validação de prescrições de ferro endovenoso na anemia ferropénica.....	47
11.1 Algoritmo de validação farmacêutica.....	47
Capítulo V	
12. Conclusões.....	49
13. Investigações futuras.....	50
Referências bibliográficas.....	51
Anexos.....	55

Índice de Figuras

Figura 1: Prevalência mundial da anemia de acordo com a sua severidade.....	3
Figura 2: Prevalência da anemia por deficiência em ferro em Portugal para diferentes subgrupos e faixas etárias.....	4
Figura 3: Absorção e armazenamento de ferro.....	8
Figura 4: Efeitos no processo inflamatório na anemia por doença crónica a nível da eritropoiese e da homeostasia do ferro: (-) efeito negativo; (+) efeito positivo.....	11
Figura 5: Fisiopatologia associada à anemia por doença crónica.....	12
Figura 6: Custos de produtos e serviços prestados pelo Instituto Português do Sangue e Transplantação.....	32
Figura 7: Evolução do valor de hemoglobina (Hb) no tratamento com óxido férrico sacarosado e carboximaltose férrica (Ferinject®).....	41
Figura 8: Evolução do valor de hemoglobina (Hb) de acordo com o sexo no tratamento com óxido férrico sacarosado e carboximaltose férrica (Ferinject®).....	42

Índice de Esquemas

Esquema 1: Evolução fisiopatológica da anemia ferropénica.....	7
Esquema 2: Anemia na gravidez – indicativo da patologia na gestação de acordo com o valor de hemoglobina.....	9
Esquema 3: Tratamento da anemia por deficiência em ferro ajustada ao grau de anemia do doente.....	19
Esquema 4: <i>Good Value for Money</i> - Obtenção do melhor retorno associado a um investimento.....	25
Esquema 5: Algoritmo de validação farmacêutica dos fármacos de ferro endovenoso proposto no Hospital de Braga.....	47

Índice de Tabelas

Tabela 1: Parâmetros hematológicos normais em idade adulta.....	1
Tabela 2: Distribuição das prevalências da anemia por deficiência em ferro.....	5

Tabela 3: Vantagens e desvantagens da terapêutica da anemia ferropénica com ferro oral e endovenoso.....	17
Tabela 4: Estudos económicos presentes na literatura referentes ao tratamento da anemia ferropénica.....	28
Tabela 5: Características sociodemográficas da população em estudo.....	34
Tabela 6: Balanço do número médio de tratamentos realizados por doente e da média de unidades de fármaco necessárias para cada doente na totalidade.....	35
Tabela 7: Avaliação do tratamento global – fármaco e transfusão sanguínea.....	36
Tabela 8: Mapa de tratamentos realizados com óxido férrico sacarosado e Ferinject® por serviço clínico (centro de custo) e por tipo de episódio.....	38
Tabela 9: Evolução do grau de anemia antes e após o tratamento, com base no indicador hemoglobina (Hb).....	39
Tabela 10: Distribuição dos tratamentos com ferro endovenoso por diagnóstico clínico.....	40
Tabela 11: ANOVA de medidas repetidas para a avaliação da anemia antes e após o tratamento.....	41
Tabela 12: Modelo linear 1 – efeito do tratamento.....	42
Tabela 13: Modelo linear 2 – efeito do tratamento ajustado para as variáveis sociodemográficas.....	43
Tabela 14: Modelo linear 2 – efeito do tratamento ajustados para as variáveis: sociodemográficas, número de ampolas de fármaco e unidades de Glóbulos Vermelhos (GR)..	44
Tabela 15: Avaliação dos custos totais de tratamento com óxido férrico sacarosado e carboximaltose férrica (Ferinject®).....	44
Tabela 16: Modelo linear de custo para a diferença entre o valor de hemoglobina (Hb) antes e após o tratamento.....	45

Capítulo I - Introdução

A presente dissertação, intitulada como "Avaliação económica do tratamento de anemia ferropénica" foi realizada no âmbito do Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde (MGESS) da Faculdade de Economia da Universidade do Porto (FEP).

A nível mundial, mais de 25% da população apresenta um quadro clínico de anemia, sendo a causa mais prevalente a deficiência em ferro, designada por ferropénia. Este problema de saúde pública exige um diagnóstico e tratamento precoce assim como a investigação da sua etiologia ((DGS), 2018).

A anemia é considerada uma condição médica grave que, quando transfusões sanguíneas indisponíveis e/ou incompatíveis, pode representar uma ameaça à vida ou afetar a qualidade da mesma, a nível físico, emocional e cognitivo (Auerbach, 2021). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a presença de anemia quando as concentrações de hemoglobina (Hb) são inferiores a 13 g/dL ou 12 g/dL no caso de homens e mulheres com mais de 15 anos, respetivamente.

Parâmetro	Homem	Mulher
Hemoglobina (g/dL)	13,6 a 16,9	11,9 a 14,8
Hematócrito (%)	40 a 50	35 a 43
Contagem de RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4,2 a 5,7	3,8 a 5
MCV (fL)	82,5 a 98	
RDW (%)	11,4 a 13,5	
Contagem de Reticulócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$ ou $\times 10^9/\text{L}$)	16 a 130	16 a 98
Contagem de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	152 a 324	153 a 361
Contagem de leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3,8 a 10,4	

Tabela 1: Parâmetros hematológicos normais em idade adulta (Adaptado de (Auerbach, 2021)).

MCV - Volume corpuscular médio | RBC – Contagem de hemácias | RDW – Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos

São objetivos primordiais do tratamento a correção do valor de Hb assim como a reposição das reservas do ião em causa. Tal correção é essencial para a prevenção ou diminuição do impacto

no atraso no desenvolvimento neurológico, assim como no melhoramento da sintomatologia e na qualidade de vida dos doentes. Como forma de prevenção de danos nos órgãos e progressão do quadro clínico anémico existe indicação para tratamento, independentemente da presença de sintomas. Estes, quando presentes, caracterizam-se por episódios de fraqueza, cefaleias, fadiga, irritabilidade e, em casos mais graves, comportamentos depressivos e atrasos no desenvolvimento neurológico (Auerbach, 2021).

A avaliação económica em saúde constitui um auxiliar de tomada de decisão e não um substituto do raciocínio, pelo que o seu papel não deverá ser o de escolher entre diferentes alternativas mas apenas ajudar os decisores na sua tomada de decisão (Barros, 2017).

A escassez de recursos na área da saúde torna a necessidade de estabelecimento de prioridades particularmente delicada, daí a importância dos estudos económicos nesta área. Contudo, apesar do enorme potencial, a aplicabilidade desta avaliação na saúde é ainda inferior ao que seria de esperar, muito em parte devido às dificuldades em avaliar os benefícios, nomeadamente, estimar o valor da vida humana e os ganhos em qualidade de vida (Carneiro, 2014).

A análise de custos em organizações hospitalares auxilia na aplicação de recursos escassos e na sua correta gestão e, deste modo, surge o tema da presente dissertação que pretende avaliar economicamente o tratamento da anemia ferropénica com ferro endovenoso num hospital do Sistema Nacional de Saúde (SNS), mais concretamente através da comparação dos custos envolvidos com duas formulações medicamentosas distintas e dos respetivos *outcomes* resultantes. Este trabalho pretende ser uma base de auxílio na tomada de decisão terapêutica no diagnóstico em estudo tanto para médicos prescritores como para farmacêuticos hospitalares responsáveis pela respetiva validação.

De modo a dar resposta aos objetivos traçados, a presente dissertação encontra-se estruturada em cinco capítulos. No primeiro e presente capítulo será feita uma Introdução do trabalho, seguida pelo respetivo enquadramento teórico relativo à patologia em estudo, terapêutica disponível e respetivo impacto económico e apresentação das avaliações económicas disponíveis no capítulo II. No capítulo III será apresentada e caracterizada a amostra populacional em estudo é abordada a metodologia utilizada seguindo-se a exposição dos resultados no capítulo IV. Por último, no capítulo V serão expressas as conclusões obtidas.

Capítulo II - Revisão da literatura

1. Epidemiologia

Hoje em dia, embora a deficiência em ferro seja uma condição patológica comum, são ainda escassos os estudos epidemiológicos na área capazes de especificar e fornecer dados precisos associados (Nunes, Fonseca, & Marques).

A anemia por deficiência em ferro é, atualmente, um problema de saúde pública a nível do seu diagnóstico, prevenção e respetivo tratamento. Em termos mundiais, cerca de 25% da população desenvolve quadros clínicos de anemia, dos quais se estima que 50% corresponde a défices de ferro. Esta prevalência é superior à prevista pela OMS, 15%, daí a classificação como problema de saúde pública (Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 2021) .

A **Figura 1** representa a prevalência mundial de anemia por severidade, fruto do estudo epidemiológico EMPIRE, 2013, da Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia. Por um lado, a prevalência em doentes muito graves pode atingir os 50% e, por outro lado, em situações menos graves é, aproximadamente, 30 a 40%, valores igualmente altos (Nunes, Fonseca, & Marques).

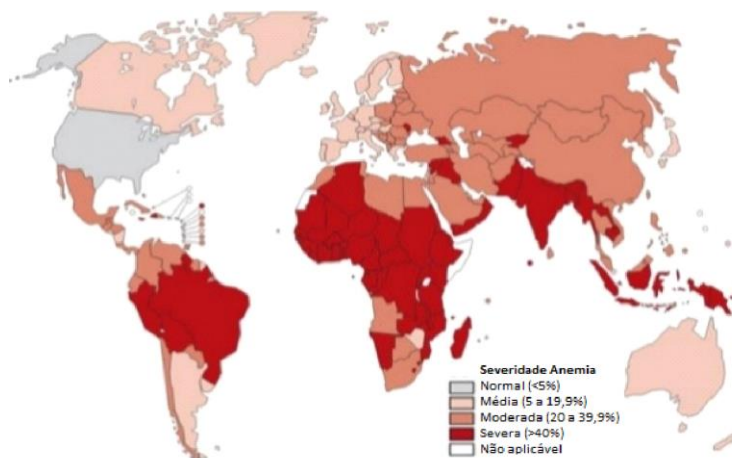


Figura 1: Prevalência mundial da anemia de acordo com a sua severidade. (adaptado do estudo epidemiológico EMPIRE, 2013 (Nunes, Fonseca, & Marques))

Em Portugal, o estudo EMPIRE (estudo epidemiológico para determinação da prevalência da anemia e de défice em ferro na população portuguesa) evidenciou a anemia como um problema de saúde pública moderado, com uma taxa de 20,6% de prevalência na população em geral, dos

quais 10,9% devido a deficiência em ferro (Nunes, Fonseca, & Marques). Este estudo demonstrou uma maior incidência e impacto de anemia por deficiência em ferro em participantes com idade superior a 80 anos (31,4%), no entanto, as consequências associadas são muito variáveis e dependentes de diferentes fatores, nomeadamente, as características individuais de cada indivíduo e a definição de anemia considerada (Nunes, Fonseca, & Marques).

Na **Figura 2**, adaptados do estudo EMPIRE, 2013, estão representadas as prevalências em subgrupos distintos.

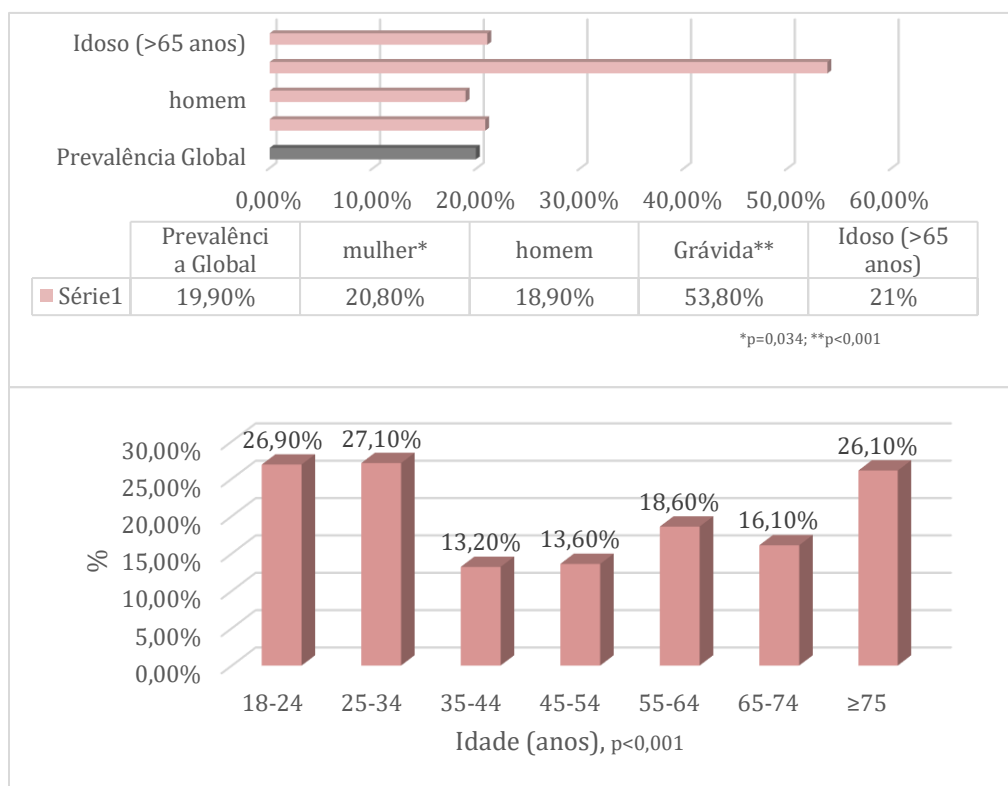


Figura 2: Prevalência da anemia por deficiência em ferro em Portugal para diferentes subgrupos e faixas etárias. (adaptado do estudo epidemiológico EMPIRE, 2013 (Nunes, Fonseca, & Marques))

Os subgrupos com maior vulnerabilidade para o desenvolvimento desta patologia correspondem a bebés, crianças, adolescentes, mulheres, particularmente, grávida, e doentes crónicos com comum desenvolvimento de estados inflamatórios (Nunes A. , 2019). Na literatura é possível

encontrar, em resultado da prática clínica, dados indicativos das elevadas prevalência nestes subgrupos (**Tabela 2**) (Nickol & Frise, 2015).

Patologia Clínica	Prevalência (%)
Cancro	42,6
Insuficiência Cardíaca (IC)	37 a 61
Doença Renal Crónica (DRC)	24 a 85
Doença Inflamatória Intestinal (DII)	13 a 90
Hipertensão Pulmonar Idiopática	43
Doença Pulmonar obstrutiva Crónica (DPOC)	18 a 48

Tabela 2: Distribuição das prevalências da anemia por deficiência em ferro por patologia clínica (Nickol & Frise, 2015).

2. Etiologia

Uma vez que a produção e regulação da homeostasia do ferro está diretamente dependente da síntese de Hb é de prever que os grupos populacionais com carência deste parâmetro analítico desenvolvam com mais facilidade défice de ferro (Alves, Miszputen, & Figueiredo, 2014).

Existem diferentes etiologias possíveis capazes de desencadear anemia, das quais se destacam as seguintes:

- Deficiência alimentar, nomeadamente, dietas pobres em carnes e vegetais;
- Absorção ineficiente associada à presença de determinadas patologias gastrointestinais, nomeadamente, Doença Inflamatória Intestinal (DII), cirurgia gástrica e doença celíaca;
- Gravidez, a fim de colmatar as necessidades fetais e placentárias, com perdas totais de ferro de, aproximadamente, 100 mg durante toda a gestação, incluindo durante o parto;
- Idade devido à menor intolerância a suplementação de ferro;
- Pós-cirurgia gastrointestinal, por incidência aumentada de deficiência em ferro, assim como défice de vitaminas e minerais, em consequência da remoção ou alteração nos tecidos intestinais essenciais para a absorção de nutrientes;

- Infecção por *Helicobacter Pylori*, presença de úlcera péptica, gastrite autoimune e doença celíaca e quadros crónicos em que a deficiência em ferro pelo comprometimento da absorção deste, é uma consequência comum, mesmo na ausência de hemorragia;
- Doença Renal Crónica (DRC), incluindo tratamentos de diálise, associada à absorção diminuída da absorção oral consequente, hemorragias frequentes, uso comum de sais e antiácidos, incluindo Ca^{2+} (cálcio);
- Doentes oncológicos que caracteristicamente apresentam inflamação crónica, menos absorção de nutrientes e défice de ferro;
- Insuficiência cardíaca (IC) (Colucci, 2021).

3. Homeostasia e metabolismo do ferro

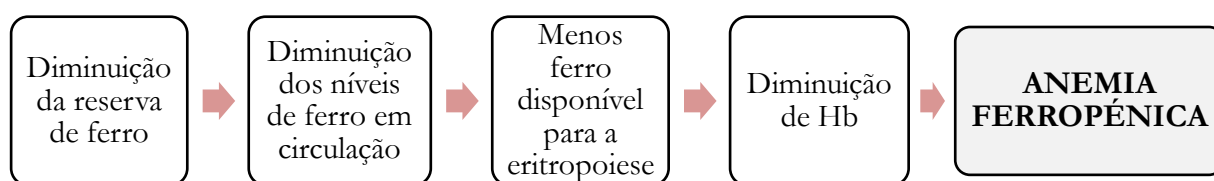
A partir de uma **alimentação** equilibrada e na ausência de patologias de base que alterem a absorção e a síntese, é possível manter as reservas de ferro em níveis adequados, contudo, existem diferentes fatores que influenciam a absorção e disponibilidade do ferro dietético, tanto *heme* (Fe^{2+}) como não *heme* (Fe^{3+}) (Gisbert & Gomollón, 2009) . Por um lado, de forma positiva, os níveis de absorção aumentam com o consumo de carne, peixe, saladas e citrinos mas, por outro lado, existem interações alimentares que prejudicam a sua absorção, nomeadamente o conteúdo elevado de cálcio na refeição, proteínas de soja, filatos (aveia, centeio e farelo) e polifenóis (presentes no chá, alguns vegetais e cereais) (Grotto, 2008).

A biodisponibilidade do ferro e, consequentemente, a sua absorção podem sofrer variações até aos 40% dependendo da presença de potenciadores e inibidores desta. Para além das interações alimentares é possível também ocorrerem **interações medicamentosas** perante o uso concomitante com certos fármacos (Águas, et al., 2019). Como exemplo de inibidores de absorção, capazes de formar complexos insolúveis e, consequentemente, diminuição da sua biodisponibilidade, destacam-se as tetraciclinas, antiácidos, inibidores da bomba de prótons e bifosfonatos. No que respeita aos potenciadores de absorção é exemplo o ácido ascórbico (Águas, et al., 2019).

Ao longo dos tempos, o aumento do conhecimento relativo à fisiologia e regulação do equilíbrio do ferro permitiu melhorar a compreensão dos mecanismos regulatórios capazes de manter a homeostasia desse ião.

O ferro é um micronutriente envolvido em inúmeras etapas e processos celulares, com relevância acrescida no metabolismo aeróbico ao desempenhar um papel crucial no transporte e no

armazenamento de oxigênio e, consequentemente, importante na resposta à hipoxia e no stress oxidativo, na homeostasia do sistema imunitário e no metabolismo proteico (Auerbach, 2021). Os níveis de ferro no organismo estão diretamente relacionados com as necessidades eritropoéticas, mais concretamente com a produção de Hb (Grotto, 2008). A ferropénia corresponde a uma deficiência do micronutriente em estudo e é uma patologia com crescente relevância a nível clínico com quadros clínicos distintos de gravidade, nomeadamente, com ausência de anemia até sintomatologia severa (Gisbert & Gomollón, 2009). Esta evolução e agravamento do prognóstico é um processo lento e passa por várias etapas, tal como demonstra o **Esquema 1**.



Esquema 1: Evolução fisiopatológica da anemia ferropénica (Gisbert & Gomollón, 2009).

Várias são as moléculas que interferem no metabolismo e regulação sistémica, nomeadamente, os **enterócitos**, responsáveis por absorver o ferro não *heme* (Fe^{3+}) proveniente da dieta através do transportador de metal divalente (DMT1), os **hepáticos** que perante as concentrações de ferro conduzem à produção de **hepcidina** e a **ferroportina** que transporta o ferro destas células para a circulação com o auxílio de uma reação de oxidação de Fe^{2+} e Fe^{3+} (Grotto, 2008).

Por um lado, perante **défice de ferro** ocorre aumento da absorção deste através do aumento da atividade dos enterócitos, superação de síntese hepática e aumento da libertação de ferro pela ferroportina. Por outro lado, perante uma **sobrecarga de ferro** a absorção diminui, por sua vez aumenta a produção de hepcidina capaz de, consequentemente, bloquear a ferroportina e não permitir o transporte de ferro para a circulação (Gisbert & Gomollón, 2009). Tal como se observa no lado esquerdo da **Figura 3**, no enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula e, consequentemente, a absorção é inibida. Por sua vez, no **macrófago** representado

do lado direito da **Figura 3**, ao ocorrer acumulação de ferro no seu interior este deixa de estar disponível para a eritropoiese (Grotto, 2008)

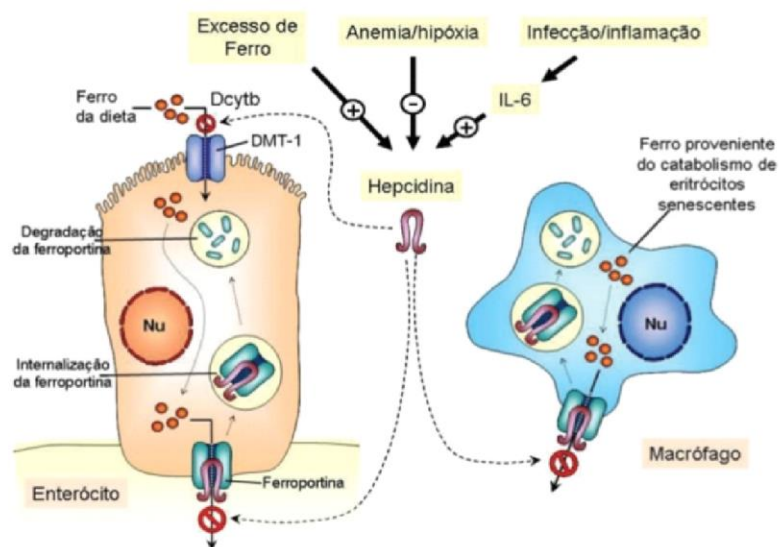


Figura 3: Absorção e armazenamento de ferro (adaptado de (Grotto, 2008))

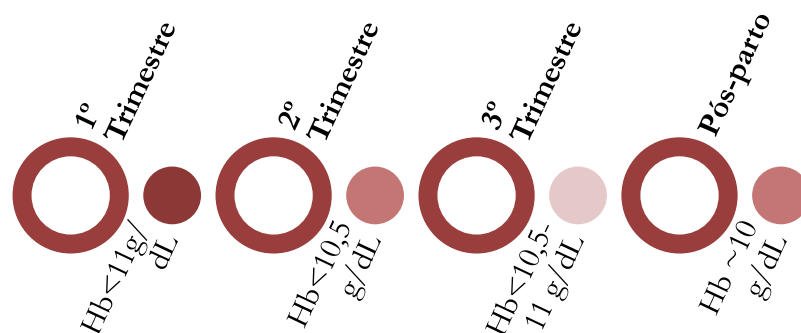
Na imagem à esquerda a absorção de ferro encontra-se inibida por não ser transportado para o exterior do enterócito devido à formação do complexo da ferroportina com a hepcidina e sua consequente degradação. Na imagem à direita ocorre acumulação do ferro no interior do macrófago e, por consequência, é menor a sua disponibilidade para os fenómenos eritropoéticos (Grotto, 2008).

4. Grupos de risco e respetivo impacto da anemia por deficiência em ferro

4.1 Grávidas

Na gravidez o aparecimento de anemia é um problema de saúde global. Fisiologicamente, é habitual um certo grau de anemia dilucional e, como tal, é de extrema importância distinguir tal estado da anemia por deficiência em ferro, capaz de causar graves consequências tanto para a grávida como para o feto (Mattli, et al., 2018). A referida anemia fisiológica conduz a uma definição diferente de anemia entre mulheres grávidas e não grávidas. Segundo a OMS e o

Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) a anemia na mulher grávida define-se da seguinte forma, de acordo com o **Esquema 2**:



Esquema 2: Anemia na gravidez – indicativo da patologia na gestação de acordo com o valor de hemoglobina (Hb) (Grotto, 2008).

A nível epidemiológico, estima-se que 30% das mulheres em idade reprodutiva apresentam índices de anemia, número inferior ao observado na população grávida que, segundo a OMS, tal taxa é de, aproximadamente, 40% (Águas, et al., 2019). A maior parte da anemia presente em mulheres em idade fértil é devido a uma deficiência em ferro, tal como acontece na maior parte da população grávida, independentemente do desenvolvimento de anemia. A prevalência da deficiência em ferro vai-se alterando ao longo da gravidez e, gradualmente, regista-se um aumento do défice nos três trimestres (7%, 24% e 39%) (Águas, et al., 2019).

As duas causas mais comuns de anemia na população grávida, que conduzem a concentrações baixas de Hb durante este período é a anemia fisiológica da gravidez e o défice em ferro, no entanto devem ser sempre estudadas outras causas (Grotto, 2008).

Durante a gravidez observa-se um aumento na massa de hemácias e um aumento do volume plasmático em, aproximadamente, 10 a 15% (com ganhos de volume total que podem chegar a 5200 ml), capazes de conduzir a uma anemia leve (Pipa, 2012). Relativamente ao défice de ferro este pode estar associado a diferentes causas, nomeadamente, ao aumento do volume de sangue na grávida e às maiores necessidades de ferro pelo feto. A presença de determinadas condições típicas nas gestantes tem consequências negativas na ingestão adequada de ferro e na absorção

do mesmo, como quadros de náuseas e vômitos, presença de DII e cirurgia bariátrica (Grotto, 2008).

Para além da anemia por deficiência em ferro, durante a gravidez pode surgir:

- Anemia macrocítica por défice de vitamina B12;
- Anemia megoblástica por deficiência em folatos ($<400-800 \mu\text{g}/\text{dia}$), associada a dietas pobres em proteínas (vegetais, animais e leguminosas) (Pipa, 2012).

Tal como na população não grávida, nestes casos o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico de deficiência em ferro para prevenir problemas mais graves, nomeadamente, a nível de desenvolvimento neurológico (neurogenes dependente de ferro e muito presente no terceiro trimestre e no início da vida neonatal) (Grotto, 2008).

Para a criança é também consequência o baixo peso à nascença, associado a partos prematuros despoletados por esta patologia. Na literatura encontram-se estudos que correlacionam a anemia por deficiência em ferro materno com o risco de desenvolvimento de défice de atenção e atraso no desenvolvimento intelectual e cognitivo na criança (Powers, 2016).

Segundo a OMS a anemia nas fases pré e pós-natal aumenta o risco de morte materna e é maior a probabilidade de ser necessário uma transfusão sanguínea, parto por cesariana e eventos patológicos cardiovasculares posteriores (Powers, 2016). A saúde da gestante e do bebé pode estar condicionada pelo aparecimento de anemia durante a gravidez, como tal, a sua prevenção e tratamento é de elevada importância.

4.2 Doentes crónicos

Em populações mais idosas e em doentes em cuidados hospitalares é muito prevalente a anemia associada a patologias crónicas, anemia da doença crónica (ADC), com uma incidência de, aproximadamente, 27,5% de entre as anemias diagnosticadas (Pipa, 2012).

A nível fisiopatológico, a ADC é mediada por diferentes citocinas pertencentes à cascata da inflamação, capazes de alterar a eritropoiese e homeostasia do ferro (**Figura 4**).

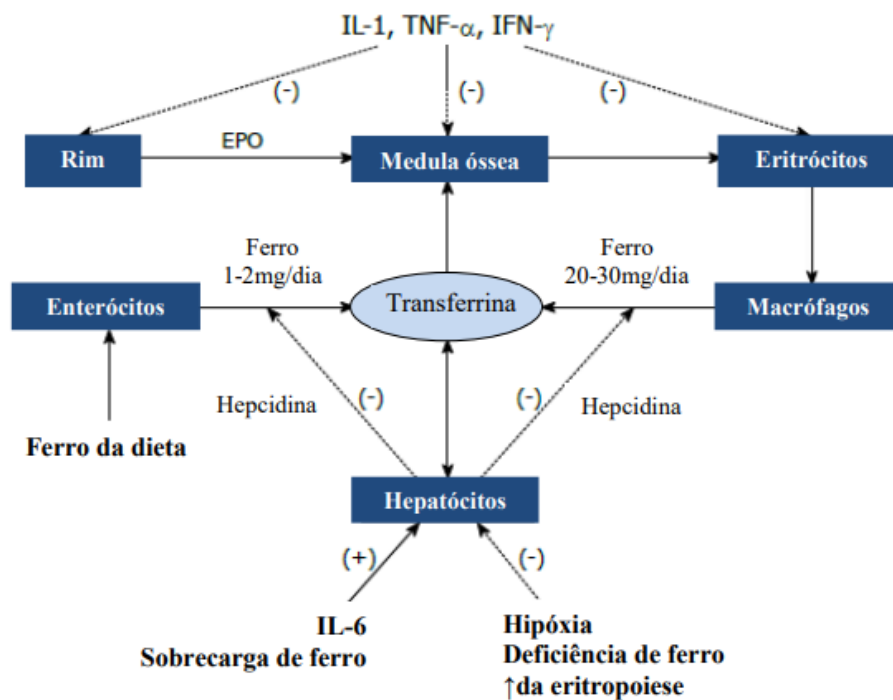


Figura 4 - Efeitos do processo inflamatório na anemia por doença crónica a nível da eritropoiese e da homeostasia do ferro: (-) efeito negativo; (+) efeito positivo (Adaptado de (Pipa, 2012)).

Perante um quadro inflamatório na ADC, os níveis de hepcina aumentam assim como a atividade de citocinas mediadoras, tais como o $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 e o interferão- β (**Figura 4**) (Pipa, 2012).

Como consequência do aumento da hepcina, o ferro não é libertado pelos macrófagos e, por sua vez, a absorção no duodeno é condicionada (**Figura 5**). Os doentes crónicos apresentam, deste modo, uma diminuição do ferro sérico, marcador bioquímico auxiliador dos diagnósticos clínicos (Pipa, 2012).

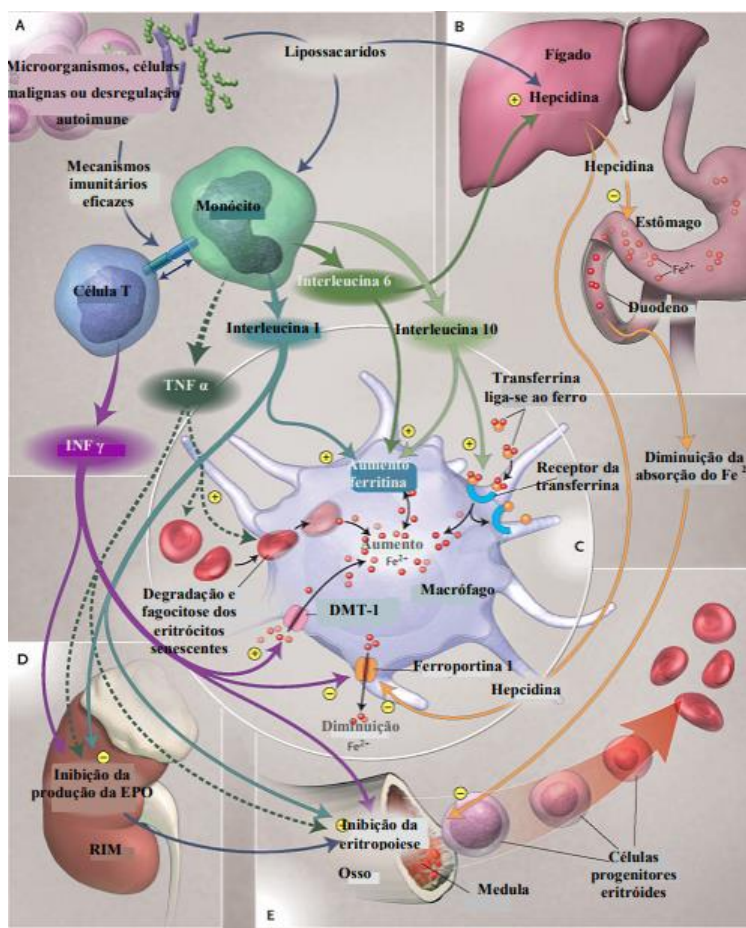


Figura 5 - Fisiopatologia associada à anemia por doença crônica (Adaptado de (Pipa, 2012)).

4.2.1 Insuficientes Renais

A anemia característica da DRC está intimamente associada ao maior número de mortes relacionadas e ao aumento das hospitalizações (Rognoni, Ortalda, Biasi, & Gambaro, 2019). A anemia mais comum na população com insuficiência renal está associada maioritariamente com o déficit em ferro assim como com a resistência a AEEs. Assim, tal como na população em geral, a detecção da causa da anemia em DRC é crucial, com avaliações iniciais semelhantes entre os dois grupos (análise de hemograma completo, número de glóbulos vermelhos, reticulócitos, teor em ferro, ferritina e folato sérico, índice de saturação da transferrina (IST), nível de vitamina B12 e pesquisa de sangue oculto nas fezes (Rognoni, Ortalda, Biasi, & Gambaro, 2019).

No geral, os fatores de risco que desencadeiam perfis anémicos neste grupo de indivíduos são a idade, sexo feminino, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), escolha

de agentes imunossupressores, perdas de sangue durante o transplante e deficiência em ferro (Rognoni, Ortalda, Biasi, & Gambaro, 2019). Os níveis de ferro podem diminuir drasticamente após transplante devido a perdas sanguíneas cirúrgicas, possível flebotomia e necessidade de ferro na eritropoiese (Wong, Howard, Hodson, & Irving, 2012).

As diretrizes de prática clínica no tratamento da anemia são semelhantes em indivíduos com DRC e Doença Renal em estado terminal submetidos a transplante renal. Inicialmente, a identificação da causa deve ser identificada e implementado um esquema terapêutico no tratamento de deficiência em ferro o mais precocemente possível a fim de diminuir a necessidade de transfusão de sangue e minimizar deste modo o risco de alo sensibilização e rejeição (Rognoni, Ortalda, Biasi, & Gambaro, 2019).

Existe um consenso relativo à ineficácia do ferro oral para manter níveis adequados e ao inconveniente do seu uso devido à probabilidade de se ligar a medicamentos imunossupressores e diminuir a sua ação. Os objetivos terapêuticos variam em diferentes momentos. De forma mais detalhada, no peri-operatório a meta geralmente estipulada é o alcance de níveis de Hb superiores a 10 g/dl, com indicativo de menor probabilidade de eventos cardiovasculares na fase inicial do pós-transplante. Quando submetidos a tratamentos de diálise a Hb deve manter-se entre 10 e 11,5 g/dl a fim de diminuir a necessidade de transfusões sanguíneas (reservadas a doentes com níveis de Hb <7g/dl) (Rognoni, Ortalda, Biasi, & Gambaro, 2019).

4.2.2 Doentes em tratamentos de diálise

Indivíduos submetidos a tratamentos de diálise desenvolvem muitas vezes déficit de ferro em resultado das sucessivas colheitas de sangue a que estão submetidos, por hemorragias gástricas frequentes e pelo próprio tratamento dialítico (Wong, Howard, Hodson, & Irving, 2012). Níveis adequados de ferro são cruciais para permitir valor de Hb ideais e aproveitar o benefício possível por parte dos AEES. Doentes em tratamentos de hemodiálise são continuamente e rotineiramente submetidos a pesquisa de nível de ferro sérico e ferritina e é feito o cálculo do IST, com critérios laboratoriais substancialmente diferentes em comparação com doentes com uma função renal normal (Wong, Howard, Hodson, & Irving, 2012).

A decisão de iniciar suplementação de ferro neste grupo de doentes e a dose respetiva depende do valor da hemoglobina de cada paciente, existindo consenso em definir o alvo terapêutico de 10 g/dL (Auerbach, 2021). Diferentes estudos publicados, como as diretrizes KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) de 2012 e do Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE)

apresentam consistência em considerar mais eficaz o tratamento com ferro endovenoso, perante tratamentos de hemodiálise, comparativamente ao uso de ferro oral, quando este não é recomendado e após insucesso de terapêutica perante tratamento oral por três meses (Kirsztajn, 2014).

4.2.3 Insuficientes cardíacos

Existem diferentes fatores que podem estar na origem da anemia em indivíduos com insuficiência cardíaca (IC). Em quadros crónicos a inflamação presente pode aumentar os níveis de citocinas circulantes (TNF- α , interleucina-6 e Proteína C Reativa), tal como se encontra representado na **Figura 4** (Pipa, 2012). Uma outra causa é a hemodiluição, designada por anemia dilucional, com volume plasmático expandido (Colucci, 2021). A sintomatologia comum neste grupo de risco, como fadiga e dificuldade respiratória pode surgir como consequência da diminuição de oxigénio disponível para ser utilizado pelos tecidos e, nos casos em que existe hemorragia intensa, devido ao agravamento da hipovolémia (Colucci, 2021). Em indivíduos saudáveis a diminuição da concentração da hemoglobina despoleta uma série de reações compensatórias, como o aumento da frequência cardíaca, volume sistólico assim como o aumento da utilização de oxigénio pelos tecidos (Colucci, 2021).

Para aumentar a sobrevida dos doentes com esta patologia no leque terapêutico estão incluídos os IECA, característicos por induzir quadros de anemia. Tal associação e impacto causado foi avaliado e comprovado no estudo SOLVD (Estudo da disfunção ventricular esquerda), no qual se observaram taxas de anemia superiores no grupo de indivíduos sujeitos a este grupo de fármacos (Anker & Colet, 2009). A anemia é um dos principais sinais em doentes com IC e a sua causa deve ser investigada em todos eles (Gutzwiller & Schwenkglenks, 2012).

5. Tratamento da deficiência em ferro

Embora a deficiência em ferro tenha vindo a diminuir nas últimas décadas ainda é um problema comum com importantes consequências para a saúde e neurodesenvolvimento (Powers, 2016). Regra geral, o tratamento com ferro é a base terapêutica das deficiências em ferro quando documentadas ou perante anemia por deficiência do mesmo (Bager & Dahlerup, 2010). Inicialmente, é de extrema relevância avaliar a origem do problema, especialmente nas populações mais idosas, com quadros de hemorragia gastrointestinal ou outra patologia gástrica

capaz de condicionar a absorção de ferro (Mattli, et al., 2018) . A abordagem terapêutica é individualizada e de acordo com a etiologia e a gravidade da deficiência em ferro.

A fim de prevenir os sintomas e agravar o quadro clínico de anemia procura-se a reposição dos níveis de ferro para intervalos quantitativos normais (**Ferritina sérica ≤ 50 mg/ml e Hb ≥ 12 g/dl**) na maioria dos pacientes (Powers, 2016). O benefício desta reposição foi demonstrado em diferentes ensaios clínicos e estudos observacionais, como por exemplo, um estudo com 90 mulheres em idade fértil não anémicas e com sintomas de fadiga que receberam aleatoriamente 800 mg de ferro intravenoso (IV) em doses cumulativas ou placebo durante 2 semanas (Favrat & Balck, 2014). Neste estudo foi possível observar uma melhoria dos sintomas no braço do ferro IV, principalmente na presença de ferritina basal ≤ 15 mg/dl. Embora os sintomas adversos fossem mais pronunciados neste braço tal não foi estatisticamente significativo (Favrat & Balck, 2014).

O tratamento de deficiência em ferro não passa só pela reposição dos níveis deste ião mas pela procura das causas da diminuição dos seus níveis, anteriormente referidas, uma vez que o início deste déficit está intimamente relacionado com uma sugestiva perda de sangue devido a um problema gastrointestinal oculto ou a outra lesão hemorrágica. Os benefícios da suplementação de ferro e redução do número de hospitalizações está comprovado, por exemplo, no ensaio randomizado *Affirm-AHF* com aumento de Hb média de 0,8 g/dl superior em comparação aos observados no grupo sujeito a placebo (0,3 g/dl) (Gutzwiler & Schwenkglenks, 2012).

Na literatura é possível encontrar vários estudos que evidenciam a segurança e eficácia das diferentes formulações de ferro oral e IV presentes no mercado, assim como relativos à conveniência relativa a apresentações em toma única, nomeadamente em termos de custos. Inicialmente, para quadros clínicos de anemia leve as formulações orais podem ser a primeira opção, com a vantagem de serem economicamente mais benéficas e bem toleradas. Na Europa as formulações endovenosas são terapêuticas padrão para a deficiência em ferro associada a DII, como por exemplo o ferro sacarado, a carboximaltose férrica, o ferro dextrano e o isomaltosídeo de ferro (Araki, Takaai, & Miyazaki, 2012).

A abordagem terapêutica passa pelo aconselhamento a **nível nutricional** e a reposição dos níveis de ferro, tanto oral como endovenoso (EV). A escolha da via a usar depende de múltiplos fatores,

nomeadamente, o grau de anemia, custo da terapêutica e o grau da tolerância a formulações orais.

Na primeira linha de tratamento predominam as **formulações orais**, com vantagem de serem mais baratas, eficientes em graus de anemia pouco severa, no geral, seguras e fáceis de administrar (Auerbach, 2021). Não necessitam de acesso endovenoso e monitorização da perfusão e, como tal, são muito úteis em populações mais jovens. Esta abordagem terapêutica é incluída no tratamento de deficiência em ferro com ou sem sintomas e como profilaxia do referido défice. De uma forma geral, a dose do ferro oral depende da idade do doente, do défice de ferro, da necessidade temporal em que é preciso obter uma correção e da tolerância a efeitos colaterais, como gosto metálico e efeitos gástricos (Auerbach, 2021).

Contudo, muitas das vezes, os resultados obtidos nas formulações anteriores são ineficientes, com comprometimento da atividade de vida diária e/ou muitos pacientes não toleram os efeitos secundários que tais provocam e assiste-se a um condicionamento da adesão terapêutica. Deste modo, surgem as **formulações IV** com perfis de toxicidade bem conhecidos, muito úteis em idosos e grávidas no terceiro trimestre de gestação (contraindicado no primeiro trimestre pela ausência de dados de segurança), mais eficazes em pacientes com quadros mais severos e quando o tratamento oral se encontra comprometido (Cançado & Muñoz, 2011). Estas formulações são igualmente vantajosas em tratamentos associados a cirurgias gástricas, devido ao comprometimento da absorção intestinal associada à diminuição de ácido gástrico, na presença de síndromes de má absorção, presença de DII e doentes com comprometimento renais, todas estas situações capazes de interferir com a absorção e homeostasia de ferro (Powers, 2016). As formulações de ferro IV apresentam também a vantagem em situações que requerem uma rápida recuperação hematologia pois são capazes de converter os níveis de carência de ferro em poucas administrações, ao contrário do ferro oral que é habitualmente integrado em tratamentos contínuos e prolongados (Cançado & Muñoz, 2011).

Na presença de DII, como Doença de Chron e Colite Ulcerosa, é frequente observar-se uma ineficácia quando se recorre a tratamento oral de ferro, associado ao agravamento dos sintomas gastrointestinais, a uma possível diminuição de absorção e a uma alteração na flora intestinal (Nickol & Frise, 2015). O mesmo condicionamento de eficácia observa-se em doentes

submetidos a cirurgias bariátricas pois impede a exposição do ferro oral ao ácido gástrico e ocorre a formação de um composto não absorvido, o hidróxido férrico.

Nas últimas décadas surgiram diferentes terapêuticas com ferro endovenoso com bons perfis de segurança, no entanto, esta abordagem, geralmente, surge como terapêutica de segunda linha no tratamento por deficiência em ferro após terapêutica oral. A seleção de qual a terapêutica EV a usar pode depender dos custos relativos associados, da disponibilidade perante uma necessidade e do tempo necessário para a administração (Powers, 2016).

Na **Tabela 3** encontram-se resumidas as vantagens e desvantagens da administração de ferro por via oral e EV.

	Vantagens	Desvantagens
Ferro oral	- Primeira linha eficaz na maior parte dos tratamentos; - Baixa taxa de reações adversas graves; - Menores custos a curto prazo.	- Efeitos secundários leves mais comuns, nomeadamente, efeitos gastrointestinais e sabor metálico; - Ineficiente para quadros clínicos mais graves; - Período de tratamento mais longo; - A longo prazo pode estar associado a custos totais mais elevados.
Ferro endovenoso (EV)	- Terapêutica eficiente na maior parte das situações; - Resultados obtidos mais rapidamente; - Tomas únicas ou necessárias menos infusões; - Ausência de efeitos gastrointestinais.	- Necessária monitorização da perfusão; - Possíveis reações alérgicas; - Custos iniciais mais elevados.

Tabela 3 – Vantagens e desvantagens da terapêutica da anemia ferropénica com ferro oral e endovenoso (Powers, 2016).

As vantagens e desvantagens da via de administração oral ou EV são distintas, de acordo com o resumido na **Tabela 3**. Por um lado, os suplementos orais apresentam custos iniciais inferiores e menor número de efeitos adversos decorrentes da terapêutica (Powers, 2016). Por outro lado, o tratamento intravenoso associa-se a um menor tempo de correção do défice observado e a

menos efeitos adversos gastrointestinais, com maiores custos iniciais, mas em termos globais com benefícios económicos (Powers, 2016).

De uma forma geral, a terapêutica endovenosa está indicada nas seguintes situações:

- Deficiência grave em ferro (IST < 12%);
- Anemia grave (Hb < 7g/dl) perante ausência de sintomas;
- Perda contínua de sangue;
- Eventos adversos observados aquando da terapêutica oral;
- Ausência de resposta a tratamento oral (Rognoni, Ortalda, Biasi, & Gambaro, 2019).

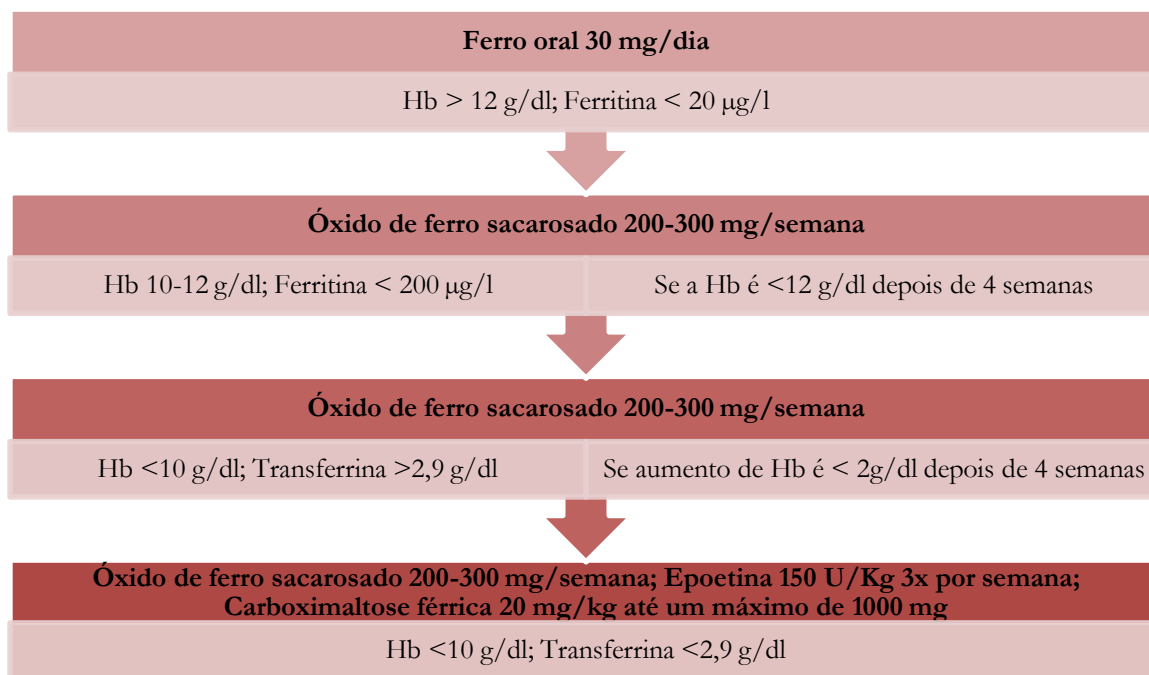
Os efeitos adversos associados a tratamentos endovenosos mais comuns passam por hipertensão, náuseas, vômitos e desconforto abdominal. Todos estes efeitos, normalmente, são autolimitados e não requerem intervenção, não prescindindo da monitorização contínua de cada perfusão (Rognoni, Ortalda, Biasi, & Gambaro, 2019).

Atualmente, estão comercializados em Portugal diferentes formulações de ferro EV, como por exemplo, a carboximaltose férrica e o óxido férrico sacarosado e a decisão de prescrição deve basear-se os critérios definidos pela Norma da Direção Geral de Saúde (*DGS*) 030/2013, atualizada a 09/04/15 (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, 2013) . As principais diferenças das terapêuticas apresentadas dizem respeito ao custo, duração temporal das perfusões no que respeita à administração e número de doses necessárias para reverter o défice de ferro (fatores importantes no ajuste à patologia de base e à necessidade de visitas às unidades de saúde).

Relativamente à dosagem a administrar esta depende do objetivo particular do ato, nomeadamente com fins de tratamento da anemia ou reposição total dos níveis de ferro e pode ser administrada em toma única ou em múltiplas infusões, consoante a formulação usada. Normalmente, a dose tem em conta o peso corporal do paciente, concentração de Hb (g/dl)

presente e a quantidade de ferro elementar por mililitro do produto de ferro (mg/ml) (Powers, 2016).

No **Esquema 3** evidência a evolução habitual do tratamento de acordo com as diferentes opções disponíveis no mercado e o ajuste necessário à terapêutica de acordo com a severidade da anemia por carência de ferro, com base em valores laboratoriais (Powers, 2016).



Esquema 3 – Tratamento da anemia por deficiência em ferro ajustada ao grau de anemia do doente (adaptado de (Powers, 2016)).

O **óxido de ferro sacarosado** é a forma mais comum de entre as opções EV existentes com uma posologia habitual de múltiplas infusões 100-200 mg duas a três vezes por semana (até 500 mg/semana) durante quinze minutos (Infarmed, Resumo das características do medicamento Óxido Férrico Sacarosado Accord, 2020). Esta apresentação tem-se mostrado segura (incidência de reações adversas entre 0,5 e 1,5%) e eficaz em doentes com insuficiência renal, independentemente da necessidade de tratamentos de diálise, DII, doentes oncológicos e doentes submetidos a cirurgia (Powers, 2016).

Existem vários estudos que referem a segurança e tolerabilidade deste composto na população submetida a tratamentos de hemodiálise. Exemplo é um ensaio randomizado que incluiu 38 pacientes em diálise, em que foi demonstrada a eficácia mesmo em indivíduos que anteriormente

tinham desenvolvido intolerância a outros fármacos endovenosos com ferro (Wong, Howard, Hodson, & Irving, 2012).

A **carboximaltose férrica (Ferinject®)** é a formulação endovenosa com crescente uso no tratamento da ferropénia em adultos, intolerantes à terapêutica oral, com a vantagem de que a dose necessária pode ser administrada em toma única (Powers, 2016). Normalmente, é administrada em toma única numa posologia de 20 mg/kg até um máximo de 1000 mg durante quinze minutos e com indicação de ser a formulação com menor taxa de reações anafiláticas reportadas (Infarmed, Resumo das características do medicamento Ferinject, 2015). Vários ensaios clínicos demonstraram a vantagem e eficácia desta formulação face a outras existentes em diferentes grupos de doentes, nomeadamente, no pós-parto, sangramento uterino intensivo, doentes renais crónicos, em patologias intestinais inflamatórias e doentes submetidos a tratamentos de quimioterapia (Powers, 2016).

O estudo prospetivo e aleatorizado *FERGImain* avaliou a capacidade de prevenção de quadros de anemia perante o uso de carboximaltose férrica em doentes diagnosticados com DII e com baixos níveis de ferritina sérica (Reim, Kim, Nam, & Kim, 2014). No estudo os indivíduos, perante níveis de ferritina < 100 µg/L, receberam 500 mg de carboximaltose férrica ou placebo no início do estudo e no final do segundo, quarto, sexto e oitavo mês. A percentagem de pacientes anémico foi superior na população submetida a placebo do que à formulação de ferro, 39% e 27%, respetivamente, assim como a presença de sintomas gastrointestinais e crises de DII com igual padrão (Alves, Miszputen, & Figueiredo, 2014). Este estudo introduziu um conceito novo de proatividade na presença de anemia, pois espelha a afetação na qualidade de vida e o aumento da hospitalização associada, assim como a necessidade de proporcionar um alívio significativo do peso global da doença através de uma prevenção eficaz.

Ao contrário do que acontece nos Estados Unidos da América, em que a apresentação não se encontra aprovada para doentes em tratamentos de diálise, o seu uso é uma prática clínica comum em Portugal em pacientes com DRC e em diálise, com eficácia demonstrada (Wong, Howard, Hodson, & Irving, 2012).

Durante a gestação, o tratamento padrão de deficiência em ferro não complicada consiste no fornecimento de ferro em doses superiores às vitaminas pré-natais. A opção pelo tratamento por via oral ou EV está influenciado por diferentes fatores apresentados de seguida. De um modo geral, a opção pela via oral é a escolha para gestantes no primeiro trimestre de gravidez capazes

de tolerar as referidas formulações e com quadros leves de anemia. Quando tais requisitos não se observam ou não há evidências de um crescimento ideal de Hb existe o recurso a formulações EV, frequentes na fase final da gravidez, descrita como vantajosas a nível de eficácia no aumento do valor de Hb e na garantia de fornecimento suficiente de ferro para o desenvolvimento do feto. Este tratamento conduz a um aumento do nível de Hb e tem ação em, aproximadamente, duas semanas, tempo esse necessário para a produção de eritrócitos a nível da medula óssea. Na gravidez o óxido férrico sacarosado não é a opção preferencial pois requer múltiplas infusões independentes, aproximadamente 4 a 5, ao contrário, por exemplo, da carboximaltose férrica que com uma única administração é capaz de repor o valor de Hb para valores pretendidos (Wong, Howard, Hodson, & Irving, 2012).

Relativamente ao pós-parto não existem muitos ensaios clínicos ou estudos publicados capazes de orientar o tratamento aquando de anemia por deficiência em ferro neste período e, como tal, o uso de formulações de ferro no tratamento de tal situação baseia-se na opinião de especialistas e na prática clínica (Miranda, Couto, & Silva, 2015). Dentro destas opiniões prevalece o consenso de que as formulações EV desencadeiam um maior e mais rápido sucesso terapêutico. A avaliação no pós-parto é importante e é crucial a vigilância relativa a sinais sugestivos de anemia pós-alta como fadiga, estado depressivo, cansaço físico, perda significativa de sangue e palidez.

5.1 Transfusão sanguínea

Os dados sobre o uso de transfusões sanguíneas são limitados. De uma forma geral, existe um consenso na literatura que indica para pacientes com níveis de hemoglobina muito baixos, geralmente inferiores a 7 g/dl, hemodinamicamente instáveis e gravemente sintomáticos a inclusão no tratamento de transfusões de glóbulos vermelhos, com efeito clínico mais rápido que o produzido pela suplementação de ferro (Anker & Colet, 2009). No adulto a cada unidade transfundida de concentrado de hemácias corresponde, aproximadamente, um aporte de 200 ml, contendo em média 200 mg de ferro na forma de Hb e é esperado um aumento desta de, aproximadamente, 1 g/dl. No caso da população pediátrica a transfusão de 5 mg/Kg deve desencadear aumento semelhante (Powers, 2016).

No tratamento de uma anemia em fase aguda o objetivo primordial é o de prevenir o choque hipovolémico e, no que respeita à necessidade de transfusão, esta está intimamente associada à percentagem de perda sanguínea. De forma mais detalhada, para perdas inferiores a 15%, o doente normalmente não desenvolve sintomatologia e a necessidade de transfusão é muito

reduzida ou mesmo nula (Powers, 2016). Nos casos em que se observam perdas compreendidas entre 15 a 30% é comum o comprometimento cardíaco e desencadeamento de taquicardia compensatória. Em tais situações, aliadas a um estado anémico prévio, pode considerar-se a necessidade de transfusão de eritrócitos. Nos casos mais extremos, com insuficiência cardíaca e/ou pulmonar a transfusão é necessária, muita das vezes como meio de sobrevivência (Powers, 2016).

Em cada avaliação e ponderação de recurso ao tratamento transfusional é crucial a procura do equilíbrio entre a inibição da eritropoiese, pela medula óssea, e a sobrecarga férrica obtida em resultado da transfusão.

Por último, existem fatores negativos associados a esta opção terapêutica. A transfusão sanguínea tem como desvantagens ser uma opção economicamente desfavorável, ser uma terapêutica que expõem o indivíduo a antigénios e está associada a um maior risco de contrair infeção transmitida pelas unidades sanguíneas utilizadas e pode provocar uma sobrecarga de ferro, sendo essencial uma constante monitorização dos níveis séricos.

6. Análise económica em saúde

No início do século XX, com o surgimento da investigação científica em saúde, as decisões clínicas restringiram-se à seleção dos meios de diagnóstico e terapêutica. Ao longo do tempo foram-se registrando progressivamente gastos financeiros e há, aproximadamente trinta anos, surgiu o conceito de controlo de custos em saúde (Barros, 2017).

A exigência da sociedade no que respeita à qualidade dos serviços é cada vez maior e, como tal, maior é também a necessidade da adoção de ferramentas que permitam o equilíbrio do jogo procura-oferta. No entanto, este equilíbrio é dificultado pela natural complexidade no que respeita à organização hospitalar, pela limitação de recursos tanto físico como humano assim como pelo crescente custos em saúde (Mattli, et al., 2018).

Segundo (Barros, 2017) os custos hospitalares representam um instrumento de trabalho preponderante é uma condição primordial para a otimização das operações do hospital. O conhecimento e a compreensão destes permite reduzir a incerteza à gestão hospitalar, a seleção do método e recurso a utilizar e quais os resultados que se pretendem alcançar. No dia-a-dia hospitalar é constante a autonomia de decisão das equipas médicas que não possuem ferramentas e parâmetros de gestão assim como de custos de diferentes opções disponíveis. Como tal, é

crucial o recurso a instrumentos de mensuração de custos para tornar possível o acompanhamento e obtenção do melhor desempenho por parte das instituições (mais eficiente – benefício obtido num contexto experimental e mais efetivo – impacto na vida quotidiana).

Vários são os fatores influenciadores da variação de custos, nomeadamente, os pacientes (dependendo do estado da doença e da maior ou menor necessidade de cuidados e permanência na instituição) e a equipa profissional (influência pela gestão e planeamento dos procedimentos e pela eficiente utilização dos meios) (Barros, 2017).

O aumento registado nos gastos no setor da saúde faz com que as evidências económicas sejam cada vez mais consideradas na definição de diretrizes e práticas clínicas (Rajan, Qudsi, Wolf, & Losina, 2017).

O objetivo da análise económica em saúde é determinar qual a opção com o maior benefício para o doente perante os recursos disponíveis, o que implica fazer escolhas para atingir as necessidades que se pretendem satisfazer (Barros, 2017).

A saúde é um setor único, do ponto de vista económico, dotado de aspetos específicos que particularizam as análises económicas. Os hospitais são um exemplo de empresa que se distingue das comuns não só pela natureza das suas funções, mas também devido à sua organização interna (Barros, 2017).

Num hospital, diariamente, ocorrem muitas intervenções com o fim de prestar um serviço à comunidade em que está inserido. Para o fazer, o hospital necessita de utilizar recursos designados na teoria económica por fatores produtivos, sendo exemplo, os fatores humanos, equipamentos e infraestruturas (Barros, 2017). Permanentemente, a atividade hospitalar está associada a uma incerteza impossibilitando a previsão da procura dos cuidados de saúde, a quantificação exata dos custos de cada intervenção e a definição atempada de qual o tratamento adequado. Uma outra consequência associada à incerteza são as assimetrias de informação existentes entre os agentes económicos envolvidos, em que a informação relevante para o valor de cada relação não está ao alcance de igual modo para todas as partes (Barros, 2017).

Ao longo dos últimos anos tem-se registado uma despesa total em saúde em % de PIB (Produto Interno Bruto) maior que a média da OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico), o que significa que a divergência face aqueles espaços de referência se agravou. Tendo em conta o rácio de despesa corrente em saúde do PIB é aliado à despesa per capita em saúde coloca em causa a sustentabilidade do sistema de saúde português. Como tal, é cada vez mais pertinente os estudos na área de economia de saúde com vista à

maximização dos ganhos em saúde sustentados por avaliações criteriosas que levem em consideração aspetos clínicos e económicos (Vanni et, al. 2009).

No que respeita a Portugal, os últimos anos têm sido pautados por inúmeros desafios na área da saúde associado à difícil conjuntura económica e social exigindo um espaço acrescido na garantia da eficiência e eficácia do sistema de saúde.

Segundo (Moore, Gaskell, Rose, & Allan, 2011), na área da saúde é fundamental a relação entre custos e consequências nas diferentes opções existentes a fim de sustentar as decisões a tomar. Em contexto hospitalar, o valor e o custo apresentam entendimentos diferentes consoante as diferentes perspetivas: para os doentes o foco é sobre ter acesso, para os médicos é proporcionar o medicamento, para os pagadores é a relação valor/custo e sustentabilidade e para a indústria farmacêutica é sustentar o financiamento em investigação e desenvolvimento e responder a necessidades médicas não preenchidas. Por um lado, são comparadas as consequências diretas e indiretas e, por outro lado, é feita uma análise dos custos. Deste modo a mensuração e quantificação destes é fundamental, sendo representados de seguida pela crescente dificuldade em serem determinados (Barros, 2017).

Custos diretos: Diretamente associados à prestação do serviço de saúde, médicos e não médicos. Por um lado, no caso concreto dos custos diretos médicos são exemplo os custos com medicamentos, dispositivos médicos, consultas, meios complementares de diagnóstico e terapêutica, tempo médico e de enfermagem e tempo médico e de enfermagem. Por outro lado, são exemplos de custos diretos não médicos os associados a transporte, dispositivos de suporte, procedimentos de organização e administração e custos suportados pelos doentes e familiares (Barros, 2017).

Custos indiretos: Custos difíceis de avaliar associados à diminuição de produtividade que as comorbilidades acarretam e custos sociais relacionados à sociedade (avaliação do decréscimo de tempo laboral, tempo despendido em consultas, perda de tempo de lazer, absentismo, reforma precoce e morte prematura) e tempo de trabalho abdicado por familiares e amigos (Barros, 2017)

Custos intangíveis: Custos inerentes à quantidade de sofrimento associados à patologia ou intervenção, nomeadamente dor, sofrimentos, inconveniência e externalidades (Barros, 2017).

No estudo da avaliação económica em saúde existe um conceito base que reflete a obtenção do melhor retorno, entre custos e benefícios, do investimento designado por *Good Value for money*, patente na tríade eficácia, efetividade e eficiência, representados no **Esquema 4** (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart, & Torrance, 2015).

EFICÁCIA	• Resulta ao nível dos ensaios clínicos.
EFETIVIDADE	• Resulta na prática clínica.
EFICIÊNCIA	• Resulta em utilização mais eficiente dos recursos.

Esquema 4 – *Good Value for money* - Obtenção do melhor retorno associado a um investimento (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart, & Torrance, 2015).

O tratamento é eficaz quando resulta num ambiente controlado para um determinado doente em ensaio clínico. A efetividade corresponde ao resultado do tratamento na prática clínica comum e está dependente de múltiplos fatores externos capazes de influenciar o efeito de uma intervenção. O tratamento é eficiente quando a relação entre os recursos consumidos e obtidos maximizam um determinado resultado (no caso de recursos fixos) ou que minimiza os recursos necessários na procura de um determinado resultado.

6.1 Tipos de análise económica

No ramo da economia que analisa custos e benefícios associados às intervenções em saúde existem diferentes tipos de análise descritas de seguida (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart, & Torrance, 2015).

6.1.1 Análise custo-efetividade (ACE)

Este tipo de análise tem como objetivo apoiar e informar o processo de decisão relativo a um investimento através da análise comparativa de distintas alternativas para a mesma indicação tendo em conta os custos (medição do custo incremental por unidade de efetividade) e as consequências associadas. A ACE é uma análise quantitativa, sistémica e explícita em que os custos são medidos em unidades monetárias (€) e a efetividade medida em unidades naturais (por exemplo, anos de vida ganhos) (Barros, 2017).

Esta análise relaciona os custos com a efetividade do tratamento, *outcome* específico, e permite determinar o rácio de custo-efetividade incremental (RCEI) (Barros, 2017). O RCEI compara

os custos e os benefícios de um novo tratamento com um tratamento já existente e é representado pela seguinte equação:

$$(II.1) ICER (em QALY) = \frac{C1-C0}{E1-E0} = \left(\frac{\Delta C}{\Delta E} \right)$$

Em que:

C1 e **C0** correspondem aos custos associados aos parâmetros em análise;

E1 e **E0** correspondem às consequências dos parâmetros;

Numerador: Custo incremental do parâmetro 1 relativamente ao 0;

Denominador: Resultado incremental de adotar 1 relativamente a 0.

Segundo (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart, & Torrance, 2015) a ACE permite a comparação dos custos com os resultados esperados e apresenta vantagens quando não há apenas um único objetivo de tratamento e/ou quando os recursos são limitados.

6.1.2 Análise custo-utilidade (ACU)

A ACU é um tipo de análise de custo-efetividade cujos custos são medidos em unidades monetárias (€) e a efetividade medida em utilidades (Anos de Vida Ajustados à Qualidade (AVAQ)) (Cruz, 2019). A ACU tem a vantagem de permitir comparações amplas entre programas diferentes e não necessariamente comparáveis.

Os AVAQ são uma medida de resultados em saúde que combina dois fatores, nomeadamente, a longevidade, em termos de tempo de vida, e o estado de saúde, através da qualidade de vida (Cruz, 2019). A qualidade de vida pode ser combinada com alterações na quantidade de vida, como medidas nos anos de vida. Em termos práticos, partindo de um princípio bastante simplista, através do qual se valoriza a morte como zero e o estado de perfeita saúde como um, é possível quantificar os diferentes estados de saúde intermédios com valores entre estes dois extremos. Se, por exemplo, um indivíduo relatar uma determinada condição de saúde avaliada como inferior ao estado de perfeita saúde, a condição relatada poderá ser ajustada à qualidade com um valor de qualidade de vida.

A aplicação deste tipo de análise é com base na seguinte fórmula:

$$(II.2) QALY = \sum_{t=1} T = u(qt)$$

Sendo que:

qt corresponde ao estado de saúde no momento t (avaliado através de questionários);

u(qt) diz respeito à utilidade associada ao estado de saúde no momento t ;

O **Resultado** corresponde a um produto entre dois aspetos: O aumento na utilidade do estado de saúde da pessoa e o número de anos em que se verifica essa melhoria.

6.1.3 Análise de minimização de custos (AMC)

Nesta análise assume-se que a efetividade das alternativas terapêuticas é equivalente e apenas se procede a uma comparação de custos (Barros, 2017).

A AMC é o tipo de análise farmacoeconómica mais simplista que através do custo (fator diferenciador) compara opções a nível terapêutico igualmente efetivas em termos clínicos. O facto de se tratar, de entre os métodos apresentados, a análise mais simples não significa que a sua aplicação seja isenta de cuidados. Ao assumir que os efeitos são iguais, a AMC pode, de forma incorreta, comparar custos de dois tratamentos diferentes, por exemplo (Barros, 2017).

6.1.4 Análise de custo-benefício (ACB)

A ACB não é habitualmente usada em avaliação económica. Utiliza o conceito de "disponibilidade para pagar" para valorizar os benefícios e qualquer tratamento com benefícios superiores aos custos é considerado vantajoso. Tanto os custos como os benefícios são medidos em unidades monetárias (€) (Barros, 2017).

A aplicação desta análise passa pelo cálculo da seguinte fórmula:

$$(II.3) \quad VA = \sum_{t=1}^T T \frac{Bt - Ct}{(t + r)^t}$$

Em que:

B_t corresponde aos benefícios no momento t ;

C_t corresponde aos custos no momento t ;

r diz respeito à taxa de desconto ou atualização;

Quando $VA > 0$ a medida em análise é benéfica

6.2 Estudos económicos no tratamento da anemia ferropénica

A **Tabela 4** apresenta alguns estudos económicos presente na literatura associados às terapêuticas utilizadas no tratamento de anemia por deficiência em ferro.

Título	País	Autores	Tipo de análise	Resultado/Impacto
Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (e.v.) em comparação com o sacorato de ferro (e.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar (Vicent, 2015)	Brasil	André Botoluci Vicente, Tassia Cristina Deciproni, Adriana Alvares Quero	AMC	Foi efetuado uma AMC entre a carboximaltose férrica e o óxido férrico sacarosado. Considerando os custos individuais de cada fármaco assim como os associados à transfusão sanguínea, os custos globais com a carboximaltose férrica foram menores devido à menor necessidade de transfusão sanguínea associada a esta opção.
Custo-efetividade do tratamento da anemia em pacientes renais em terapia renal substitutiva no Brasil (Silva, 2010)	Brasil	Helena Cosmo Vieira da Silva	ACE	O estudo teve duração de quatro anos e consistiu na comparação de dois fármacos: Ativador contínuo do recetor de eritropoiese e eritropoietina recombinante, através do modelo de <i>Markov</i> (estratégia mais custo efetiva).
Custo-efetividade do tratamento de anemia falciforme com hidroxiureia: estudo de avaliação económica (Cardoso, 2020)	Brasil	Andéia Cardoso; Marcos Júnior; Ana Barbieri; Alexandre Carvalho	ACE	Estudo de avaliação económico quantitativo, descritivo e analítico, por meio de uma coorte retrospectiva com análise por qui-quadrado ou teste de Fisher. O objetivo passou por estimar o custo do tratamento de pacientes com um determinado diagnóstico médico e colaborar na implementação de políticas públicas.
As vantagens do ferro isomaltosido 1000 – Uma opção custo-eficácia? (Figueiredo, Tomás, & Martins, 2017)	Portugal	Luisa Martins Figueiredo; Tiago Tomás; Alexandre Martins	ACE	Através de uma ACE do ferro isomaltosido 1000 observou-se uma magnitude de resposta e uma menor necessidade de repetição de novas administrações, com consequente diminuição dos custos.
Análise de custo-utilidade do ecolizumab no tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna (Cruz, 2019)	Brasil	Daniela Sousa Cruz	ACU	Através de um modelo de decisão de Markov e tendo os QALYs como medida de efetividade, concluiu-se que o gasto em efetividade com a utilização do ecolizumab foi moderada, associada a um custo incremental excessivo quando comparado com as primeiras linhas.

Tabela 4: Estudos económicos presentes na literatura referentes ao tratamento da anemia ferropénica.

Capítulo III

7. Definição dos objetivos

7.1 Objetivos gerais

A dissertação realizada tem como principal objetivo a realização de uma análise económica através da comparação dos fármacos carboximaltose férrica (Ferinject®) e o óxido férrico sacarosado no tratamento da anemia por deficiência em ferro no Hospital de Braga, EPE.

Pretende-se ainda, a implementação de um protocolo para prescrição da carboximaltose férrica na referida unidade hospitalar, capaz de dar suporte ao algoritmo de validação do tratamento de ferropénia com ferro endovenoso.

7.2 Objetivos específicos

De forma mais detalhada, pretende-se estudar o perfil do doente anémico, sujeito a tratamento com ferro endovenoso em regime de internamento, episódios de urgência ou em regime de ambulatório, assim como estudar o perfil do valor de Hb antes e após intervenção terapêutica de forma a avaliar a eficácia dos fármacos.

Adicionalmente, pretende-se efetuar a caracterização dos diferentes grupos de risco para o desenvolvimento de anemia ferropénica e estudar o perfil de evolução ao longo do tratamento. Por último, a presente dissertação tem como objetivo determinar e comparar o impacto económico da utilização da carboximaltose férrica e do óxido férrico sacarosado

Com estes objetivos pretende-se sensibilizar a comunidade hospitalar para a necessidade e importância do apuramento dos custos hospitalares e realçar a importância da implementação de uma correta metodologia de custeio capaz de, por um lado, complementar a contabilidade analítica e, por outro lado, forneça dados úteis a profissionais alocados à gestão hospitalar e ao seu corpo clínico.

8. Definição das variáveis

A fim de cumprir os objetivos anteriormente traçados foram definidas diferentes variáveis, quanto ao perfil sociodemográfico do doente, quanto ao tipo de tratamento e quanto ao centro de custo correspondente a cada episódio hospitalar. Cada variável assume a qualidade ou característica de um doente ou episódio hospitalar, que no caso dos estudos quantitativos são numericamente mensuráveis.

No que respeita ao perfil sociodemográfico do doente as variáveis são as seguintes:

- **Idade** (em anos) - variável quantitativa;
- **Sexo** (masculino ou feminino) - variável qualitativa nominal;
- **Hb** (g/dl) - variável quantitativa antes e após o tratamento;
- **Diagnóstico clínico** - variável qualitativa.

Relativamente ao tratamento da anemia ferropénica seguem as variáveis analisadas:

- **Fármaco** (carboximaltose férrica ou ferro sacarosado) - variável qualitativa nominal;
- **Número de ampolas administradas do fármaco** - variável quantitativa;
- **Número de tratamentos realizados** - variável quantitativa;
- **Preço do fármaco** (em euros) - variável quantitativa;
- **Unidades de sangue realizadas** (UGR) - variável quantitativa.

Por último, relativamente ao episódio hospitalar as variáveis são as seguintes:

- **Serviço clínico** - variável qualitativa;
- **Número de episódios realizados** - variável quantitativa.

9. Metodologia

9.1 Tipo de estudo de investigação

De forma a cumprir os objetivos traçados neste trabalho de investigação, em termos metodológicos, foi realizada uma regressão linear multivariada, de forma a analisar a diferença de custos com base nas características de cada doente, no grau de severidade da patologia, no tipo de terapêutica prescrita e de acordo com o episódio hospitalar associado a cada tratamento. Para tal foi aplicado um estudo observacional descritivo e quantitativo retrospectivo.

9.2 Desenho do estudo e definição da amostra

O estudo foi desenvolvido com base na análise de tratamentos da anemia por deficiência em ferro, com fármacos endovenosos, realizados durante o ano de 2018 e 2019, período que compreende o tempo de tratamento de ambas as alternativas e o acompanhamento até os níveis de Hb de cada paciente estarem normalizados.

A população em estudo foi constituída por pacientes com anemia por deficiência de ferro grave, caracterizada por Hb igual ou menor a 10,5 g/dl, quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. Para tal foram selecionados os doentes submetidos a tratamentos com carboximaltose férrica e/ou óxido de ferro sacarosado, com registo no sistema informático (SI) CPC-HS (Companhia Portuguesa de Computadores - *Healthcare Solutions*) da Glintt[®], durante o período anteriormente descrito, e analisado o seu perfil sociodemográfico e clínico com recurso ao programa informático SClínico[®].

9.3 Fontes de Informação e procedimento de colheita de dados

Os dados foram obtidos pela análise dos processos de doentes sujeitos a tratamento com formulações EV férricas, nomeadamente, com carboximaltose férrica (Ferinject[®]) e óxido férrico sacarosado, durante o ano de 2018 e 2019, após respetiva autorização do conselho de administração para a realização do estudo (anexo a).

Os dados para a realização deste trabalho foram retirados do SI presente no Hospital de Braga EPE, o CPC-HS da Glintt[®], que permite uma integração com o processo de enfermagem, processo clínico (SClínico[®]) e apuramento de todos os consumos efetuados em cada episódio e respetivo valor movimentado em cada lançamento.

A pesquisa permitiu a obtenção de listagens, organizadas por fármaco, tipo de episódio, quantidade consumida e respetivo valor (€). Os tratamentos respeitantes a cada doente foram aglomerados e procedeu-se a uma pesquisa detalhada e retrospectiva, através do SClínico[®], da patologia clínica associada, parâmetros laboratoriais e o seu impacto ao longo do tratamento e necessidade de transfusão sanguínea. Relativamente a este procedimento, os custos foram analisados com base nos dados publicados pelo Diário de República n° 87/2019 através da Portaria n° 132/2019 onde foi definida a necessidade de revisão da tabela das unidades terapêuticas de sangue e outros serviços prestados pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST) (Diário da República 2019) (**Figura 6**).

Tabela de produtos e serviços prestados pelo IPST, I. P.			
Código	Designação	Preço (euros)	Pond.
Tabela de produtos e serviços prestados pelo IPST, I. P.			
Tabela de preços de produtos e serviços a cobrar pelo IPST às instituições de saúde públicas e privadas autorizadas a realizar a prática transfusional.			
Produtos celulares homólogos para uso terapêutico			
29010	Eritrócitos desleucocitados	104,20	20,0
29011	Eritrócitos de aférese desleucocitados	413,10	79,3
29030	Pool de plaquetas desleucocitadas	193,70	37,2
29040	Plaquetas de aférese desleucocitadas	374,20	71,8
29050	Plaquetas de aférese desleucocitadas com redução patogénica	467,90	89,8
29060	Pool de plaquetas com redução patogénica	214,40	41,2
29070	Plasma fresco congelado de quarentena	28,50	5,5
29081	Plasma fresco congelado com redução patogénica	61,60	11,8
29100	Crioprecipitado	37,00	7,1
29110	Crioprecipitado de quarentena	39,50	7,6
Complementos			
Os códigos seguintes são adicionais aos produtos homólogos para uso terapêutico, quando aplicável. Podem também ser:			
29301	Genotipagem HLA	118,80	22,8
29302	Genotipagem HPA (cada polimorfismo)	174,90	33,6
29304	Crossmatch plaquetário	65,50	12,6
29305	Descongelação de concentrado eritrocitário	223,50	42,9
29320	Desplasmatação	25,90	5,0
29306	Fenotipagem eritrocitária, fora dos sistemas AB0 e Rh, por cada antígeno	9,40	1,8
29310	Redução de volume	8,50	1,6
Serviços			
Os códigos seguintes destinam-se a pedidos de serviços de sangue de hospitais autorizados para colheita de sangue a dadores:			
29331	Controlo de qualidade dos componentes sanguíneos: determinação da hemólise	14,00	2,7
29332	Controlo de qualidade dos componentes sanguíneos: determinação de pH	15,90	3,1
29333	Controlo de qualidade dos componentes sanguíneos: screening microbiológico, por componente	14,90	2,9
29334	Controlo de qualidade dos componentes sanguíneos: eritrócitos	75,70	14,5
29335	Controlo de qualidade dos componentes sanguíneos: leucócitos residuais	74,60	14,3
29339	Técnicas de ácidos nucleicos para VIH 1 e 2, VHB, VHC (inclui confirmatórios)	23,50	4,5
29341	Técnicas de ácidos nucleicos para VIH 1 e 2, VHB, VHC e serologia de doenças transmissíveis (inclui confirmatórios)	54,30	10,4
29351	Técnicas de ácidos nucleicos para VIH 1 e 2, VHB, VHC e serologia de doenças transmissíveis e estudo imunohematológico	69,20	13,3
29361	Produção de eritrócitos desleucocitados (sem estudo analítico obrigatório e sem colheita), por componente	4,00	0,8
29364	Produção de pool de plaquetas desleucocitadas (sem estudo analítico obrigatório e sem colheita), por pool	99,70	19,1
29010	Tipagem AB0 e Rh D, em dadores	3,00	0,6
29025	Fenotipagem eritrocitária Rh e Kell, em dadores	3,70	0,7
29057	Anticorpos irregulares antieritrocitários, em meio de antiglobulina, pesquisa em dadores	2,60	0,5
29082	Plasma fresco congelado submetido a tratamento pelo método de solvente/detergente e nanofiltração	69,20	13,3
29111	Imunoglobulina humana normal resultante de fracionamento de plasma de origem nacional, 100 mg/ml sol. inj., fr. 100 ml IV	325,00	62,4
29112	Albumina humana resultante de fracionamento de plasma de origem nacional, 200 g/l, sol. inj., fr. 50 ml IV	18,60	3,6
29113	Fator VIII da coagulação humana resultante de fracionamento de plasma de origem nacional, 1000 U. I. Po sol. inj., fr. IV	220,00	42,2
Tabela de preços a cobrar ao IPST, I. P., pelas entidades hospitalares autorizadas para a colheita de sangue			
29083	Plasma fresco congelado para programa nacional	24,80	4,8
29003	Custos de colheita, por unidade de sangue total homólogo colhido (exclui dispositivos de colheita a fornecer pelo IPST)	21,07	4,0

112270247

Figura 6: Custos de produtos e serviços prestados pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação.

No que respeita aos dados sobre a utilização de recursos, a estimativa de custos foi realizada compilando as seguintes etapas:

- Identificação dos custos relevantes à avaliação;
- Medição dos recursos;
- Valorização dos recursos.

A nível hospitalar, o valor e o custo do medicamento têm um entendimento diferente de acordo com a perspetiva. Para os doentes, o fundamental é o acesso e a qualidade do serviço; na perspetiva dos médicos, o foco é a disponibilização do fármaco; e, por último, para os pagadores, o alvo é a relação valor/custo e sustentabilidade (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart, & Torrance, 2015)

Na análise dos dados, e tendo como base a perspectiva do estudo do ponto de vista do Hospital serão delineadas as seguintes variantes:

- **Identificação** – Seleção dos custos relevantes para a análise, distinção do tipo de custos existentes e nível de detalhe procurado (macro/micro);
- **Quantificação** – Qual a frequência de utilização por unidade de tempo e quais as respetivas fontes de informação;
- **Valoração** – O valor monetário dos recursos utilizados serão os preços de custo.

No presente trabalho de investigação, a fim de uma análise retrospectiva, apenas serão considerados os custos diretos, facilmente observáveis e passíveis de serem analisados. Os restantes custos não serão alvo de estudo dado a retrospectividade do estudo e o tempo de análise. Relativamente aos custos diretos, tal como o nome indica diretamente associados à prestação de cuidados de saúde, na presente dissertação serão contabilizados os custos variáveis, dependente da realização do tratamento com as terapêuticas de ferro EV em estudo ou pela necessidade de transfusão sanguínea.

9.4 Análise estatística

Primeiramente, os dados recolhidos serão compilados e construída uma base de dados informática para análise dos mesmos através da aplicação Microsoft Office Excel[®]. Para esta análise e seguindo uma política de proteção de dados, toda a informação será codificada. Posteriormente, para uma análise estatística dos dados, será utilizado o software estatístico IBM[®] SPSS[®] *Statistic* 19.

Para a caracterização sociodemográfica de cada doente submetido a tratamento para a anemia por deficiência em ferro irá recorrer-se a estatística descritiva para as variáveis quantitativas, através da análise da média (M) e desvio-padrão (DP) e no caso das variáveis qualitativas à análise da frequência absoluta (n) e relativa (%). Para fins de avaliação dos resultados em distintos momentos do estudo será aplicado o teste qui-quadrado e t-teste e, no que respeita à avaliação do impacto das direntes variáveis no sucesso terapêutico serão feitas análises de variância através de ANOVA de medidas repetidas e regressões lineares. O nível de significância estatística será estabelecido bilateralmente para valor de prova menor a 0,05 (5%).

Capítulo IV

10. Discussão dos resultados

Neste capítulo é procedida a apresentação dos dados obtidos, através das estratégias de investigação utilizadas.

10.1 Caracterização da amostra

Com vista a dar resposta aos objetivos anteriormente traçados, foram avaliados 533 doentes, maioritariamente do sexo feminino (331) e com idades compreendidas entre os 13 e os 96 anos. Relativamente aos dois braços do tratamento, 208 indivíduos (39.0%) foram medicados com óxido férrico sacarosado e 325 (61.0%) com carboximaltose férrica (Ferinject®).

Por um lado, no braço de tratamento com óxido férrico sacarosado observou-se um crescente número de tratamento com o aumento da idade dos indivíduos, ao encontro da maior necessidade com a presença de comorbilidades e patologias crónicas, com maior domínio de utilização nos de sexo masculino. Por outro lado, no grupo tratado com Ferinject® observou-se uma maior utilização em indivíduos do sexo feminino (72.3% vs 46.2%) ($p < .001$) e com idade mais baixa (Mdn=50.0 vs Mdn=72.5) ($p < .001$), justificando a sua maior utilização em mulheres em idade fértil. Na **Tabela 5** encontra-se resumido o perfil sociodemográfico da população, mais concretamente a sua distribuição por sexo e idade, para os dois tipos de tratamento com ferro endovenoso em estudo.

	<i>Óxido férrico sacarosado (n=208)</i>	<i>Ferinject® (n=325)</i>	<i>p-valor</i>
Sexo			p<.001 (a)
Feminino	96 (46.2%)	235 (72.3%)	
Masculino	112 (53.8%)	90 (27.7%)	
Idade	72.5 (57.5 – 82.0)	50.0 (35.0-76.0)	p<.001 (b)
≤30	11 (5.3%)	40 (12.3%)	
31-40	13 (6.3%)	84 (25.8%)	
41-50	13 (6.3%)	40 (12.3%)	
51-60	19 (9.1%)	23 (7.1%)	
61-70	38 (18.3%)	31 (9.5%)	
71-80	48 (23.1%)	56 (17.2%)	
>80	66 (31.7%)	51 (15.7%)	

Tabela 5: Características sociodemográficas da população em estudo.

(a) teste qui-quadrado; (b) t-teste; resultados apresentados no formato n(%) para variáveis categóricas e M (DP) para variáveis contínuas

10.2. Caracterização dos tratamentos com ferro endovenoso

No que respeita ao tratamento, de forma particular às opções terapêuticas com ferro endovenoso, observou-se uma maior número de sessões nos indivíduos tratados com óxido férrico sacarosado, face aos tratados com Ferinject® e a uma maior utilização de ampolas de fármaco utilizadas no balanço total do tratamento (**Tabela 6**). O número total de tratamentos (M=4.48, DP=3.77) e ampolas (M=6.33, DP=5.35) foi mais elevado no grupo de doentes tratados com ferro sacarosado, com associação estatisticamente significativa para $p<.001$ em ambas as variáveis. Esta tendência corrobora a aplicação da posologia recomendada para cada um dos fármacos em análise, com o tratamento de Ferinject® descrito de uma a duas ampolas, maioritariamente em toma única e com a necessidade de múltiplas administrações de óxido férrico sacarosado para obtenção de sucesso terapêutico.

	<i>Ferro sacarosado (n=208)</i>	<i>Ferrinjet (n=325)</i>	<i>p-valor</i>
Número de tratamentos	4.48 (3.77)	1.52 (1.08)	$p<.001$ (a)
Número total de ampolas	6.33 (5.35)	2.53 (1.57)	$p<.001$ (a)

Tabela 6: Balanço do número médio de tratamentos realizados por doente e da média de unidades de fármaco necessárias para cada doente na totalidade.

(a) t-teste; resultados apresentados no formato n (%) para variáveis categóricas e M (DP) para variáveis contínuas

Na **Tabela 7** são apresentados os resultados relativos ao tratamento total para cada doente, nomeadamente ao fármaco utilizado e à necessidade de proceder a transfusões sanguíneas com unidades de GR. Este recurso terapêutico foi utilizado mais frequentemente nos doentes tratados com óxido férrico sacarosado (46.6% vs 16.9%, $p<.001$), assim como foram estes doentes que mais consumiram unidades GR na transfusão ($p<.001$). Tal facto vai de encontro aos dados encontrados na literatura que dão conta do menor sucesso terapêutico no que respeita à melhoria hematológica associada ao óxido férrico sacarosado, comparativamente ao Ferinject® em contextos de anemia por deficiência em ferro e, consequentemente, á necessidade de terapêutica suplementar para a melhoria do estado clínico do doente.

	<i>Ferro sacarosado (n=208)</i>	<i>Ferinject® (n=325)</i>	<i>p-valor</i>
Número de tratamentos	4.48 (3.77)	1.52 (1.08)	p<.001 (b)
Número total de ampolas	6.33 (5.35)	2.53 (1.57)	p<.001 (b)
Transfusão sanguínea			p<.001 (a)
Não	111 (53.4%)	270 (83.1%)	
Sim	97 (46.6%)	55 (16.9%)	
Unidades GR			p<.001 (a)
0	111 (53.4%)	270 (83.1%)	
1	40 (19.2%)	26 (8.0%)	
2	49 (23.6%)	23 (7.1%)	
≥3	8 (3.8%)	6 (1.8%)	

Tabela 7: Avaliação do tratamento global – fármaco e transfusão sanguínea.

(a) teste qui-quadrado; (b) t-teste; resultados apresentados no formato n(%) para variáveis categóricas e M (DP) para variáveis contínuas

10.3 Centros de custo

Os tratamentos realizados a cada doente foram efetuados em diferentes contextos e serviços clínicos, centros de custo e em diferentes tipos de episódio, mediante a necessidade de aplicação de cada fármaco num contexto de internamento, a nível de consulta ou no âmbito de um episódio no serviço de urgências. Na **Tabela 8** é possível visualizar a distribuição dos tratamentos com ferro endovenoso, por serviço e por tipo de episódio. Como seria de prever, observa-se uma maior percentagem de episódios de tratamento com Ferinject® em serviços associados à área da mulher, como é o caso do serviço de obstetrícia e em áreas com um maior número de doentes suscetíveis a quadros mais graves de anemia ferropénica, como são exemplo o serviço de Gastroenterologia, de Nefrologia e de Cirurgia Geral. Ao contrário do que se observa no óxido férrico sacarosado em que 100% dos episódios são efetuados em doentes internados, no caso da utilização do Ferinject® esta é mais polivalente, existindo episódios de internamento (56,4%), consultas externas (36,4%) e urgências (7,2%). O óxido férrico

sacarosado foi administrado num número mais limitado de serviços, com destaque para a área de ortopedia, dado ao valor superior de tratamentos com este fármaco.

Centros de custo

Serviço	<i>Óxido férrico sacarosado</i>			<i>Ferinject®</i>				
	Tipo de Episódio	Quantidade Total (n)	% episódios	Tipo de Episódio			Quantidade Total (n)	% episódios
	Internamentos			Internamentos	Consultas	Urgência		
Int. Piso 2-C - Cirurgia Geral	23	23	3,1	29	0	0	29	6,2
Int. Piso 4-D - Medicina Interna	0	0	0	45	0	0	45	9,6
Int. - UC Intermédios Coronários	7	7	1,0	0	0	0	0	0,0
Int. Piso 4-B - Cardio/Pneum/Med. Int.	20	20	2,7	6	0	0	6	1,3
Int. Piso 3-C - Ortopedia	105	105	14,3	0	0	0	0	0,0
Int. Piso 4-C - Medicina Interna	69	69	9,4	13	0	0	13	2,8
Int. Piso 1-B - Infeciologia	20	20	2,7	7	0	0	7	1,5
Int. Piso 2-B - Cir. Geral/Plást./Comuns	0	0	0	5	0	0	5	1,1
Int. Piso 2-E - Urologia	30	30	4,1	3	0	0	3	0,6
Int. Piso 3-D - Ortopedia e MFR	59	59	8,1	0	0	0	0	0,0
Int. Piso 4-E - Medicina Interna	26	26	3,6	15	0	0	15	3,2
Int. Piso 5-C - Obstetrícia	8	8	1,1	59	0	0	59	12,6
Int. Piso 3-E - Neurologia e Medicina Interna	47	47	6,4	2	0	0	2	0,4
Int. Piso 2-D - ORL/Gastro/Cir.Vascular	62	62	8,5	16	0	0	16	3,4
Int. Piso 5-D - Ginecologia/Senologia	26	26	3,6	22	0	0	22	4,7
Int. Piso 1-C - Oncologia e Nefrologia	34	34	4,6	1	0	0	1	0,2
Int. Piso 3-B - Ortopedia	149	149	20,4	4	0	0	4	0,9
HD Oncologia Medica	1	1	0,1	3	0	0	3	0,6
Int. Piso 1-D - Neurocirurgia	7	7	1,0	0	0	0	0	0,0
Int. Piso 5-E - Pediatria	18	18	2,5	0	0	0	0	0,0
Int. Piso 5-B - Obstetrícia	4	4	0,5	28	0	0	28	6,0
Int. - UC Intermédios Médicos	1	1	0,1	3	0	0	3	0,6
Int. - UC Intermédios Neurocríticos	2	2	0,3	0	0	0	0	0,0

Int. Piso 1-A - Psiquiatria	8	8	1,1	0	0	0	0	0,0
Int. Piso 4-B - Cardio/Med. Int	6	6	0,8	3	0	0	3	0,6
HD Gastreenterologia	0	0	0	0	87	0	87	18,5
Urgência Geral Braga	0	0	0	0	0	14	14	3,0
HD Nefrologia	0	0	0	0	49	0	49	10,4
Oncologia	0	0	0	0	1	0	1	0,2
Cirurgia Plástica	0	0	0	0	1	0	1	0,2
HD Imunohemoterapia	0	0	0	0	7	0	7	1,5
HD Medicina Interna	0	0	0	0	24	0	24	5,1
UC Intermédios Pediatria	0	0	0	1	0	0	1	0,2
Nefrologia	0	0	0	0	2	0	2	0,4
Urgência Obstétrica Braga	0	0	0	0	0	20	20	4,3
	732	732	100	265	171	34	470	100
			%	56,4	36,4	7,2		

Tabela 8: Mapa de tratamentos realizados com óxido férrico sacarosado e Ferinject® por serviço clínico (centro de custo) e por tipo de episódio.

Int – Internamento; Pneum – Pneumologia; Cir - Cirurgia

10.4. Caracterização da anemia por deficiência em ferro

Tal como anteriormente foi referido, um dos indicadores laboratoriais de anemia por deficiência em ferro é a Hb, mais concretamente valores inferiores a 10,5. Na **Tabela 9** estão apresentados os resultados da prevalência de anemia no momento antes e após o tratamento. De forma mais detalhada, na avaliação inicial mais de 90% dos doentes apresentaram anemia, independentemente do fármaco com ferro endovenoso utilizado ($p=.876$). Após tratamento, a prevalência da anemia foi de 64.9% no grupo de ferro sacarosado e 58.2% no grupo Ferinject® ($p=.119$), contudo, sem associação estatisticamente significativa ($p=.119$).

<i>Óxido férrico sacarosado (n=208) Ferinject® (n=325) p-valor</i>		
Anemia inicial		p=.876 (a)
Sim (Hb <10.5)	189 (90.9%)	294 (90.5%)
Não (Hb ≥10.5)	19 (9.1%)	31 (9.5%)
Anemia final		p=.119 (a)
Sim (Hb <10.5)	135 (64.9%)	189 (58.2%)
Não (Hb ≥10.5)	73 (35.1%)	136 (41.8%)

Tabela 9: Evolução do grau de anemia antes e após o tratamento, com base no indicador hemoglobina (Hb).

(a) teste qui-quadrado; resultados apresentados no formato n(%) para variáveis categóricas

Na **Tabela 10** é possível observar a distribuição dos indivíduos em estudo relativa à patologia clínica e respetivo tratamento com ferro endovenoso, onde se evidenciam os grupos de risco apresentados no Capítulo II, na revisão literária e científica.

Por um lado, no grupo submetido a óxido de ferro sacarosado predominaram doentes associados a intervenções cirurgias, tanto pré como pós intervenção (82 tratamentos). Estes indivíduos partiam, na globalidade, com um menor valor de hemoglobina atingindo no final do tratamento um valor muito próximo da referência fisiológica (Hb~12 g/dl). Como seria de esperar, independentemente da patologia, o número de ampolas de fármaco consumidas foi maior, comparativamente aos tratamentos com Ferinject®, com maior utilização em doenças com um período de tratamento mais longo, nomeadamente, doentes oncológicos e insuficientes renais.

Por outro lado, no que respeita ao uso de Ferinject®, a maior percentagem de utilização foi no grupo de mulheres em idade fértil (99 tratamentos), mais concretamente durante a gravidez, no pós-parto, hemorragias uterinas e episódios de atonia uterina, por exemplo. Relativamente à evolução de hemoglobina, no geral, esta foi menos pronunciada em comparação com a subida evidenciada nos tratamentos com óxido férrico sacrosado.

Uma outra classe de risco para o desenvolvimento de anemia por deficiência em ferro são os indivíduos com sangramento intestinal, característico das DII. Esta classe abrange doentes em

estudo com Doença de Crohn, colite ulcerosa, esofagite e gastrite crônica e representam um número significativo da população para qualquer uma das abordagens terapêuticas.

Por último, fazem parte da amostra indivíduos com patologias não estratificadas na literatura como grupos de risco, aglomerados nesta análise no grupo de “outras patologias”. Nele fazem parte indivíduos, essencialmente, com episódios de sangramento causador da descida do valor de Hb associado a uma patologia de base, como por exemplo, insuficiência respiratória, trombocitopenia e insuficiência hepática.

Avaliando os tratamentos no geral, em suma, os três grupos com maior representação na amostra populacional do presente estudo são as mulheres em período de gestação, parto e puerpério, os indivíduos com doenças gastrointestinais, causadoras de episódios de sangramento e os submetidos a intervenções cirúrgicas, tanto no pré como no pós-operatório.

Diagnóstico	<i>Óxido férrico sacarosado</i>				<i>Ferinject®</i>				<i>Total</i>
	Nº tratamentos (n)	Hb antes do tratamento (M)	Hb depois do tratamento (M)	Ampolas consumidas (M)	Nº tratamentos (n)	Hb antes do tratamento (M)	Hb depois do tratamento (M)	Ampolas consumidas (M)	Nº tratamentos [n(%)]
Gestação, parto e puerpério	13	8,7	10,6	2,7	99	8,0	9,7	2	112 (21%)
Insuficiência Renal	20	8,7	10,1	8,2	36	9,2	11	1,9	56 (10,5%)
Cirurgia e hemorragia pós-trauma	82	8,2	10,2	6	25	9,2	11	2,3	107 (20%)
Sangramento gastrointestinal	44	8,1	10,1	6	63	8,1	10,2	3,2	107 (20%)
Doença Oncológica	12	7,6	12,9	8,4	21	8,2	9,9	2,4	33 (6,2%)
Insuficiência cardíaca	10	9	10,5	6,2	45	9	10,7	3,3	19 (3,4%)
Outras patologias	33	7,4	9,6	6,2	36	8,4	10,7	2,4	99 (18,6%)
									533

Tabela 10: Distribuição dos tratamentos com ferro endovenoso por diagnóstico clínico.

10.4.1 Avaliação do efeito do fármaco na evolução da Hb

Na **Tabela 11** são apresentados os resultados da ANOVA de medidas repetidas (ANOVA MR) para a comparação de Hb antes e após o tratamento, considerando os dois tipos de fármacos em estudo, a fim de avaliar o impacto de cada fármaco com ferro endovenoso na melhoria do valor de Hb. Por um lado, o efeito global, $F_{(1,531)}=1380.47$ ($p<.001$) mostra que a subida de Hb registada é estatisticamente significativa, contudo, o efeito do tratamento mostra que essa subida não está associada ao tratamento, $F_{(1,531)}=0.05$ ($p<.001$). No que respeita ao ponto de partida, é de salientar ainda que os níveis médios de Hb inicial eram mais elevados nos doentes tratados com Ferinject® ($M=8.44$ vs 8.24). A **Figura 7** mostra uma evolução similar da Hb por tipo de tratamento, tal como descrito anteriormente.

	<i>Óxido férrico sacarosado</i> (<i>n=208</i>)	<i>Ferinject®</i> (<i>n=325</i>)	<i>ANOVA MR</i>	
			<i>Global</i>	<i>Tratamento</i>
Hemoglobina inicial	8.24 (1.69)	8.44 (1.60)	$F_{(1,531)}=1380.47$	$F_{(1,531)}=0.05$
Hemoglobina final	9.92 (1.62)	10.14 (1.59)	($p<.001$)	($p=.817$)

Tabela 11: ANOVA de medidas repetidas para a avaliação da anemia antes e após o tratamento. ANOVA MR= ANOVA de medidas repetidas; Global refere-se à evolução média global da Hb entre o momento inicial e final; Tratamento refere-se à interação da evolução com o tratamento

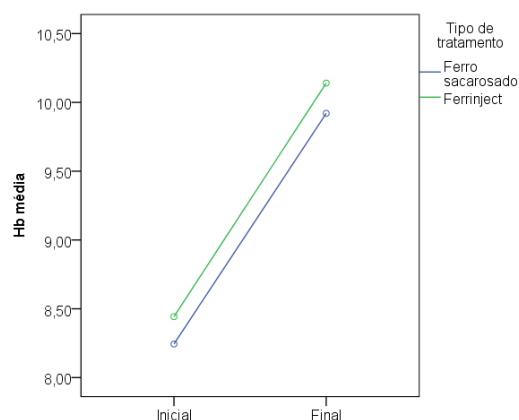


Figura 7: Evolução do valor de hemoglobina (Hb) no tratamento com óxido férrico sacarosado (ferro sacarosado) e carboximaltose férrica (Ferinject®)

Quando estratificados por sexo, os resultados mostram uma ligeira melhoria do valor de Hb no sexo feminino com utilização de Ferinject® em comparação com o óxido férrico sacarosado (M=10.22 vs M=9.97). No entanto, a construção de um modelo ANOVA MR e avaliação da interação entre tratamento e sexo mostrou que essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=.607$).

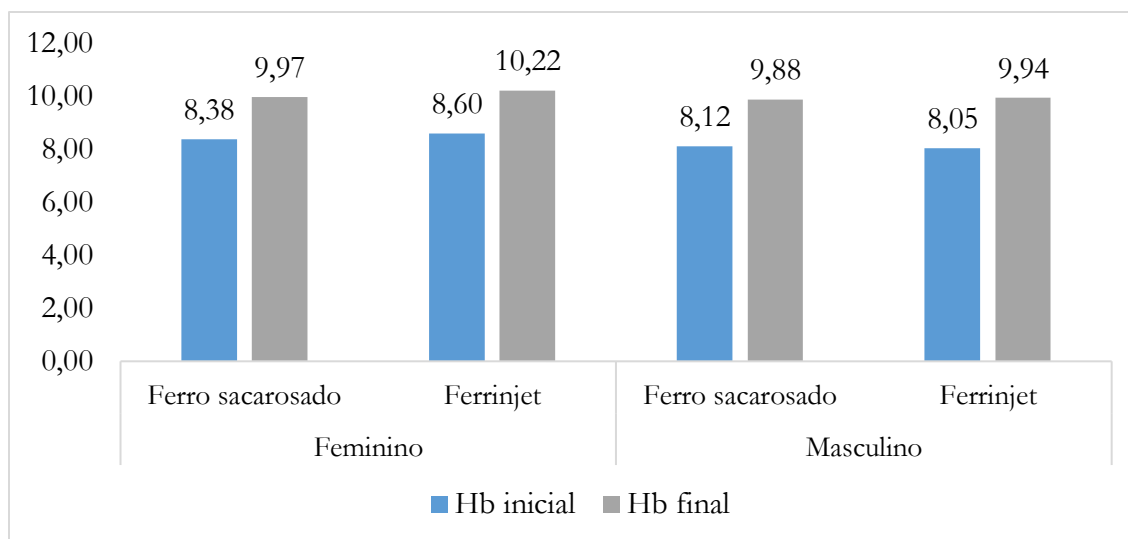


Figura 8: Evolução do valor de hemoglobina (Hb) de acordo com o sexo no tratamento com óxido férrico sacarosado e carboximaltose férrica (Ferinject®).

10.4.2 Avaliação do efeito tipo de tratamento na evolução da Hb

Para poder avaliar o efeito de outras variáveis, nomeadamente a idade, o número de ampolas utilizadas de cada fármaco e unidades de transfusão, na evolução da Hb foram construídas regressões lineares hierárquicas, tendo como variável dependente o vetor da diferença (Hb final – Hb inicial).

Relativamente à variável fármaco (**Tabela 12**), quando avaliada isoladamente, neste caso sob a perspetiva do Ferinject®, não se associou com a evolução do indicador hematológico em estudo (Hb), $\beta=0.02$ ($p=.817$), conclusão já obtida anteriormente na ANOVA MR (**Tabela 11**).

	β	SE	p-valor
Tratamento (Ferinject®)	0.02	0.09	$p=.817$
$F_{(1,532)}=0.53, p=.817, R^2\approx 0.00$			

Tabela 12: Modelo linear 1 – efeito do tratamento.

10.4.3 Avaliação do efeito das variáveis sociodemográficas na evolução da Hb

Ao acrescentar as variáveis sociodemográficas o efeito do tratamento manteve-se não estatisticamente significativo ($\beta=0.04$, $p=.665$). Os doentes do sexo masculino tiveram em média mais 0.27 g/dl de Hb que os doentes do sexo feminino ($p=.006$). Relativamente à idade, esta não se associou de forma estatisticamente significativa com a Hb ($p=.089$) tal como se observa na **Tabela 13**. Este resultado permite concluir que o óxido férrico sacarosado e o Ferinject® produzem um efeito similar de subida na Hb, independentemente do sexo ou da idade dos indivíduos em estudo.

	β	SE	p-valor
Tratamento (Ferinject®)	0.04	0.10	$p=.665$
Sexo (Masculino)	0.27	0.10	$p=.006$
Idade	-0.01	≈ 0.00	$p=.089$
$F_{(3,532)}=2.95$, $p=.032$, $R^2=0.01$			

Tabela 13: Modelo linear 2 – efeito do tratamento ajustado para as variáveis sociodemográficas.

10.4.4 Avaliação do efeito do número de ampolas de fármaco e unidades de GR consumidas na evolução da Hb

Como esperado, ao incluir as variáveis relativas ao número de ampolas de fármaco consumidas ($\beta=0.06$, $p<.001$) e unidades GR de transfusão ($\beta=0.28$, $p<.001$) ambas associadas com níveis mais elevados de Hb, mas também com o tipo de tratamento de óxido férrico sacarosado, o tratamento, avaliado sob a perspetiva do Ferinject®, tornou-se estatisticamente significativo ($\beta=0.37$, $p<.001$). Este efeito pode explicar-se pelo facto do tratamento de com óxido férrico sacarosado envolver um maior número de ampolas consumidas e uma maior necessidade de número de unidades GR de transfusão (**Tabela 14**).

Deste modo, o efeito do tratamento Ferinject® move-se no sentido positivo, para compensar a entrada destas variáveis.

	β	SE	p-valor
Tratamento (Ferinjet [®])	0.37	0.10	p<.001
Sexo (Masculino)	0.23	0.10	p=.011
Idade	-0.01	≈0.00	p=.003
Nº ampolas consumidas	0.06	0.01	p<.001
Unidades GR de transfusão	0.28	0.05	p<.001
F _(5,532) =15.03, p<.001, R ² =0.12			

Tabela 14: Modelo linear 2 – efeito do tratamento ajustado para variáveis sociodemográficas, número de ampolas de fármaco e unidades de Glóbulos Vermelhos (GR).

10.5 Avaliação dos custos

No que respeita aos resultados relativos aos custos com ambos os tratamentos de ferro endovenoso em estudo, foi possível observar que o preço médio dos tratamentos e ampolas foi muito superior aquando da utilização de Ferinject[®] (M=220.04 €, DP=137.47) (p<.001), havendo lugar a uma compensação quando se inclui o preço da transfusão sanguínea, mais elevado no tratamento com óxido férrico sacarosado (M=159.41€, DP=196.60) (p<.001) (**Tabela 15**).

O custo final médio foi de 172.43€ (DP=199.04) para o óxido ferro sacarosado e 276.92€ (DP=218.88) para o Ferinject[®] (p<.001), uma diferença de 104,49€ por doente (**Tabela 15**).

	<i>Óxido férrico sacarosado</i> (n=208)	<i>Ferinject[®]</i> (n=325)	<i>p-valor</i>
Preço médio tratamentos + ampolas (€)	13.01 (11.00)	220.04 (137.47)	p<.001 (b)
Preço da transfusão sanguínea (€)	159.41 (196.60)	56.89 (141.20)	p<.001 (b)
Custo final (€)	172.43 (199.04)	276.92 (218.88)	p<.001 (b)

Tabela 15: Avaliação dos custos totais de tratamento com óxido férrico sacarosado e carboximaltose férrica (Ferinject[®]).

(b) t-teste; resultados apresentados no formato M (DP) para variáveis contínuas

Por fim, as regressões lineares estratificadas por tipo de tratamento e ajustadas para sexo e idade permitem concluir que por cada 100 € a mais investidos no tratamento com óxido férrico sacarosado a Hb sobe, em média, 0,1630 g/dl face à inicial. Pelos mesmos 100 € a mais investidos no tratamento com Ferinject® a Hb final sobe em média 0,1600 g/dl face à inicial (**Tabela 16**).

Óxido férrico sacarosado	B	SE	p-valor
Custo final (€)	0,001630	≈0.00	p<.001
Sexo (Masculino)	0.16	0.14	p=.144
Idade	-0.01	≈0.00	p=.004
F _(3,207) =8.87, p<.001, R ² =0.10			
Ferinject®	B	SE	p-valor
Custo final (€)	0,001600	≈0.00	p<.001
Sexo (Masculino)	0.22	0.12	p=.123
Idade	-0.01	≈0.00	p=.003
F _(3,207) =17.43, p<.001, R ² =0.13			

Tabela 16: Modelo linear de custo para a diferença entre o valor de hemoglobina (Hb) antes e após o tratamento.

A análise comparativa dos tratamentos realizados no ano de 2018 e 2019 revelou ausência de diferenças tanto para o custo global médio como para o número médio de transfusão para os dois anos. De forma mais detalhada e, sustentado pela interpretação do t-teste para amostras independentes, o custo global médio não foi diferente entre 2018 e 2019 no tratamento com ferro sacarosado (p=0.614) e com carboximaltose férrica (Ferinject®) (p=0.107) (**Tabela 17 e 18**). No que respeita à necessidade de transfusão sanguínea para melhorar o perfil clínico do doente, a diferença de consumo de unidades de GR não foi estatisticamente significativa entre 2018 e 2019 em ambos os braços do tratamento, óxido férrico sacarosado (p=0.634) e Ferinject® (p=0.689) (**Tabela 19 e 20**).

Tipo de tratamento			Ano	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ferro sacarosado	Custo.final		2018,00	113	178,8278	188,99502	17,77916
			2019,00	95	164,8112	211,12992	21,66147
Ferinject®	Custo.final		2018,00	129	302,7830	260,46309	22,93250
			2019,00	196	259,9053	185,31016	13,23644

Tabela 17: Custo médio do tratamento global da ferropénia em 2018 e 2019.

Tipo de tratamento			Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
			F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Ferro sacarosado	Custo.final	Equal variances assumed	,186	,666	,505	206	,614	14,01657	27,75599	-40,70566	68,73880
		Equal variances not assumed			,500	190,681	,618	14,01657	28,02352	-41,25935	69,29249
Ferinject	Custo.final	Equal variances assumed	10,309	,001	1,733	323	,084	42,87777	24,73971	-5,79354	91,54908
		Equal variances not assumed			1,619	212,045	,107	42,87777	26,47834	-9,31673	95,07227

Tabela 18: T-teste para amostras independentes aplicado à comparação de custos globais de tratamento entre 2018 e 2019 (Intervalo de Confiança 95%).

Tipo de tratamento			Ano	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ferro sacarosado	UN		2018,00	113	,8230	,92804	,08730
			2019,00	95	,7579	1,03878	,10658
Ferinject	UN		2018,00	129	,3023	,74587	,06567
			2019,00	196	,2704	,67432	,04817

Tabela 19: Comparação de custos de transfusão sanguínea entre 2018 e 2019.

Tipo de tratamento			Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
			F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Ferro sacarosado	UN GR	Equal variances assumed	,211	,647	,477	206	,634	,06511	,13643	-,20386	,33409
		Equal variances not assumed			,473	190,489	,637	,06511	,13777	-,20663	,33686
Ferinject	UN GR	Equal variances assumed	,562	,454	,400	323	,689	,03192	,07976	-,12501	,18884
		Equal variances not assumed			,392	254,426	,695	,03192	,08144	-,12847	,19230

Tabela 20: Comparação de custos de transfusão sanguínea entre 2018 e 2019 com aplicação do t-teste para amostras independentes (Intervalo de Confiança 95%).

11. Proposta de protocolo de validação de prescrições de ferro endovenoso na anemia ferropénica

11.1 Algoritmo de validação farmacêutica

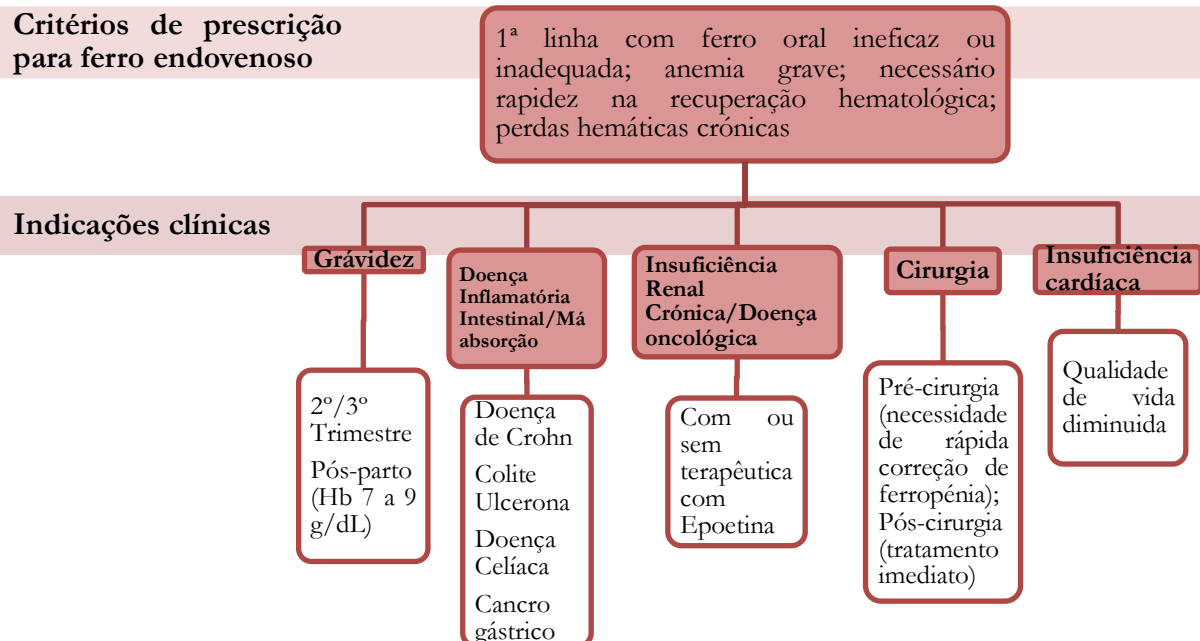
Nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na validação das prescrições médicas e no auxílio para a utilização da melhor terapêutica de acordo com o perfil clínico de cada doente. Diariamente, são analisados parâmetros analíticos, presença de comorbilidades ou alergias conhecidas, interações terapêuticas e revistas e validadas posologias de acordo com as indicações de cada fármaco. No que respeita ao tratamento da anemia por deficiência em ferro por via endovenosa este papel é essencial dada a presença de duas apresentações diferentes no que diz respeito ao custo, indicação e esquema terapêutico.

No Hospital de Braga o recurso à terapêutica com carboximaltose férrica (Ferinject[®]), medicamento não pertencente ao formulário hospitalar, está associado a uma justificação clínica obrigatória realizada pelo prescriptor, sujeita à validação individualizada por parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica. No entanto, os resultados anteriores espelham que, mesmo com esta exigência formal, na prática clínica diária é comum a prescrição e dispensa do fármaco em indivíduos cujo perfil não desencadeia um melhor benefício terapêutico comparativamente com outra alternativa mais económica.

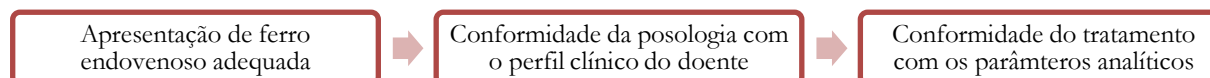
Após revisão sistemática da pesquisa bibliográfica, anteriormente apresentada, e dos resultados obtidos na investigação em curso foi criado um protocolo com um algoritmo de validação para o tratamento da anemia por deficiência em ferro, presente no **Esquema 5**, apresentado à Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital de Braga para validação e posterior implementação.

O objetivo da criação deste algoritmo passa pela uniformização e ajuste do tratamento da anemia ferropénica ao perfil clínico de cada doente, de modo, por um lado, a potenciar o sucesso terapêutico e a melhoria do estado de saúde e qualidade de vida de cada indivíduo e, por outro, a diminuir a utilização de recursos inapropriados para uma determinada situação.

Esquema 5: Algoritmo de validação farmacêutica dos fármacos de ferro endovenoso proposto no Hospital de Braga.



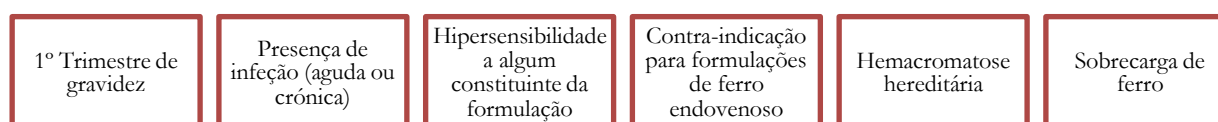
Terapêutica com ferro endovenoso selecionada e posologia



Fármaco	Posologia	Tempo de perfusão	Tempo de Semivida
Óxido férrico sacarosado	100-200 mg 2 a 3 vezes por semana (máximo 500 mg/semana)	100 mg/15 minutos	6 horas
Carboximaltose férrica (Ferinject®)	20 mg/kg (máximo 1000 mg)	1000 mg/15 minutos (vigilância contínua)	7-12 horas

Avaliação de interações terapêuticas e não farmacológicas

Comunicação com o médico perante contra-indicações



Capítulo V

12. Conclusões

Os dados recolhidos e analisados na presente dissertação preconizam a anemia por deficiência em ferro como uma patologia com elevada prevalência atualmente em Portugal. Tais circunstâncias vão ao encontro dos dados encontrados em revisões bibliográficas e adquirem maior relevo em determinadas subpopulações, os grupos de risco para a anemia ferropénica, nomeadamente, mulheres em idade fértil, grávidas, idosos, doentes oncológicos e portadores de doenças crónicas, tais como, insuficientes cardíacos, hepáticos e renais.

Atualmente, a prática clínica apoia-se em diferentes parâmetros de diagnóstico da patologia em estudo, como é exemplo o conteúdo em hemoglobina, indicador utilizado neste estudo.

A nível de terapêutica existem duas abordagens utilizadas consoante a gravidade da doença, tolerabilidade do doente e o período de tempo pretendido para se atingir níveis de ferro apropriados: suplementação oral ou tratamento intravenoso. Por um lado, a terapêutica oral surge como primeira linha de tratamento e é a opção predominantemente utilizada, mais prática e mais económica. Contudo a sua eficácia perante quadros clínicos mais agravados é menor que as opções endovenosas, normalmente o tempo necessário para repor as reservas de ferro para níveis adequados de acordo com a situação é maior, está associada ao desencadear de reações adversas gastrointestinais e em estados inflamados a absorção da suplementação oral pode também estar comprometida pelo mecanismo inibitório mediado pela hepcina. Por outro lado, a terapêutica endovenosa surge como forma de ultrapassar as limitações anteriormente indicadas. Esta via de administração permite um reforço superior e em menor tempo de ferro e está associada a menores reações adversas a nível gastrointestinal. Atualmente, estão disponíveis no mercado diversas formulações endovenosas, com destaque para a carboximaltose férrica como a opção com maior evidência e eficácia clínica.

Os indivíduos submetidos a esta análise de investigação revelaram pertencer, maioritariamente, a grupos de risco para o desenvolvimento de anemia por deficiência em ferro, com destaque para grávidas, doentes com inflamação intestinal, insuficientes cardíacos e renais e indivíduos sujeitos a intervenções cirúrgicas. Em termos comparativos, relativamente aos fármacos de ferro endovenoso em análise, o presente estudo evidenciou a necessidade de uma maior quantidade unitária estatisticamente significativa de óxido férrico sacarosado na globalidade do tratamento, assim como uma maior necessidade de tratamento com recurso a transfusões sanguíneas.

Relativamente ao valor de hemoglobina observou-se um aumento deste parâmetro laboratorial, independentemente do tratamento realizado, sexo e idade do indivíduo, com valores iniciais superiores nos indivíduos sujeitos a carboximaltose férrica. Por último, no que respeita a custos do tratamento, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre 2018 e 2019. O custo médio dos tratamentos foi muito superior aquando do uso de carboximaltose férrica, existindo uma compensação quando se inclui no custo total a realização de transfusões sanguíneas, em maior número no tratamento com ferro sacarosado.

13. Investigações futuras

Como oportunidade de investigação futura e decorrente da necessidade de mais evidências sobre a eficácia do tratamento endovenoso e reações adversas associadas a longo prazo o acompanhamento individual e prolongado de cada participante na investigação seria uma mais valia.

Uma vez comprovada a eficácia da terapêutica em estudo em patologias inflamatórias crónicas, para além das estudadas na presente dissertação, será importante um estudo alargado para outras situações clínicas, como é exemplo a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica), hoje em dia com poucos estudos na área. A avaliação da eficácia e segurança do tratamento podem ser avaliadas através da seleção de *outcomes* para a DPOC e anemia por deficiência em ferro.

Bibliografia

- Águas, F., Nunes, E., Capela, E., Faustino, F., Reis, J., Martinho, M. (2019). Treatment of Iron deficiency. *Portuguese Consensus Recommendations*, 13(1), pp. 56-61.
- Alves, R., Miszputen, S., & Figueiredo, M. (2014). Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *São Paulo Medical Journal*, 132.
- Anker, S., & Colet, J. (17 de dezembro de 2009). Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, pp. 2436-2448.
- Araki, T., Takaai, M., & Miyazaki, A. (20 de abril de 2012). Clinical efficacy of two forms of intravenous iron-saccharated ferric oxide and cideferron - for iron deficiency anemia. *Pharmazie*(67), pp. 1030-1032.
- Auerbach, M. (2021). *Treatment of iron deficiency anemia in adults*. Fonte: Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults-7contributors>
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. (28 de junho de 2013). Ferro para administração intravenosa - Risco reações alérgicas. Circular informativa nº 151/CD/8.1.7.
- Bager, P., & Dahlerup, J. F. (22 de janeiro de 2010). The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *Journal of Chron's and Colitis*, IV, pp. 427-430.
- Barros, P. P. (2017). *Economia da Saúde. Conceitos e Comportamentos* (3ª ed.). Coimbra: Almedina.
- Calvert, X., Gené, E., & Figueirola, A. (2016). Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose or oral iron as preoperative treatment in patients with colon cancer and iron deficiency anaemia. *Technology and Health Care*, pp. 111-120.
- Calvert, X., Ruiz, M., & Dosal, A. (2012). Cost-Minimization Analysis Favours Intravenous Ferric Carboxymaltose over Ferric Sucrose for the Ambulatory Treatment of Severe Iron Deficiency. *Plos One*, VII.
- Cançado, R., & Muñoz, M. (29 de setembro de 2011). Intravenous iron therapy: how far have we come? *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*(6), pp. 461-469.
- Cardoso, A. (12 de junho de 2020). Custo-efetividade do tratamento de anemia falciforme com hidroxiureia: estudo de avaliação económica. *Online Brazilian Journal of Nursing*.
- Carneiro, A. (2014). Clinical practice and economic assessment of health interventions: antagonistic or complementary concepts? Em S. P. Vascular.

- Colucci, W. (2021). *Evaluation and management of anemia and iron deficiency in adults with heart failure*. Fonte: Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-anemia-and-iron-deficiency-in-adults-with-heart-failure>
- Cruz, D. (2019). *Análise de custo-utilidade do eculizumab no tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna*. Fonte: DSpace Repository: <http://localhost:8080/handle/374/99>
- Diário da República (2019). *Portaria nº132/2019 de 7 de maio*. Fonte: Diário da República Eletrónico: [122239314 \(dre.pt\)](https://dre.pt)
- Direção-Geral da Saúde (11 de junho de 2018). *Gestão do sangue do doente; Patient Blood Management (PBM) em cirurgia eletiva*. Norma DGS Nº 011/2018.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press.
- Favrat, B., & Balck, K. (abril de 2014). Evaluation of a Single Dose of Ferric Carboxymaltose in Fatigued, Iron-Deficient Women - PREFER a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Plos One*.
- Figueiredo, L., Tomás, T., & Martins, A. (Maio/Outubro de 2017). As vantagens do ferro isomaltosido 1000 - uma opção custo-eficácia? *Revista Portuguesa de Coloproctologia*, pp. 43-60.
- Fragoulakis, V., Kourlaba, G., Goumenos, D., Konstantoulakis, M., & Maniadakis, N. (3 de maio de 2012). Economic evaluation of intravenous iron treatments in the management of anemia patients in Greece. *Clinical Economics and Outcomes Research*, pp. 127-134.
- Gisbert, J., & Gomollón, F. (outubro de 2009). An update on iron physiology. *World Journal of Gastroenterology*, pp. 4617-4626.
- Grotto, H. (2008). *Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase*. Fonte: Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500012>
- Gutzwiller, F., & Schwenkglenks, M. (11 de junho de 2012). Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *European Journal of Heart Failure*, 14, pp. 782-790.
- Infarmed. (22 de outubro de 2015). *Resumo das características do medicamento Ferinject*. Fonte: Infomed.
- Infarmed. (18 de fevereiro de 2020). *Resumo das características do medicamento Óxido Férrico Sacarosado Accord*. Fonte: Infomed.
- Kirsztajn, G. (maio, 2014). diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 36(1), pp. 63-73.

- Matos, A. (2002). *Gestão de Custos Hospitalares, Técnicas, Análises e Tomada de Decisão* (2ª ed.). São Paulo: STS.
- Mattli, R., Riguzzi, M., Glinz, D., Raatz, H., Bucher, H., & Wieser, S. (2018). *Economic evaluation of oral versus parenteral iron therapy for iron deficiency without anemia*. Bern: School of Management and Law.
- Miranda, A., Couto, L., & Silva, M. (2015). *Anemia ferropénica: sugestões terapêuticas*. Administração Regional de Saúde do Norte, I.P., Porto.
- Moore, R. A., Gaskell, H., Rose, P., & Allan, J. (2011). Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disorders*, XI(4), pp. 1471-2326.
- Nickol, A., & Frise, M. (julho de 2015). A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open*, 5(7).
- Nunes, A. (2019). *Ferropénia, uma epidemia oculta - contributo para uma melhor decisão clínica*. Fonte: Repositório Universidade de Aveiro: <https://ria.ua.pt>
- Nunes, A., Fonseca, C., & Marques, F. (s.d.). *Prevalence of anemia and iron deficiency in older Portuguese adults: An EMPIRE substudy*. Anemia working Group.
- Pipa, S. (fevereiro de 2012). *Caracterização clínica e laboratorial das anemias microcíticas e hipocrômicas*. Fonte: Repositório Universidade de Coimbra: <https://estudogeral.uc.pt>
- Powers, J. (5 de janeiro de 2016). Deficiencies in the Management of Iron Deficiency Anemia During Childhood. *Pediatric Blood and Cancer*, 63(4), pp. 743-745.
- Reim, D., Kim, Y., Nam, B., & Kim, M. (2014). FAIRY: a randomized controlled patient-blind phase III study to compare the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) to placebo in patients with acute isovolemic anemia after gastrectomy. *Trials*(15), p. 111.
- Rognoni, C., Ortalda, V., Biasi, C., & Gambaro, G. (7 de agosto de 2019). Economic Evaluation of Ferric Carboxymaltose for the Management of Hemodialysis Patients with Iron Deficiency Anemia in Italy. *Advances in Therapy*, pp. 3253-3264.
- Silva, F. (2010). *Custo-efetividade do tratamento da anemia em pacientes renais em terapia renal substitutiva no Brasil*. Fonte: Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações: http://www.bdt.uerj.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=1621
- Sociedade Portuguesa de Cardiologia (maio de 2021). Fonte: Associação portuguesa para o estudo da anemia: <https://spc.pt/2019/10/28/associacao-portuguesa-para-o-estudo-da-anemia-promove-informacao-sobre-a-anemia-em-doentes-com-insuficiencia-cardiaca/>

- Vicent, A. (6 de abril de 2015). Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (c.v.) em comparação com sacarato de ferro (c.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, 7(1), pp. 28-37.
- Wong, G., Howard, K., Hodson, E., & Irving, M. (25 de novembro de 2012). An economic evaluation of intravenous versus oral iron supplementation in people on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, pp. 413-420.

Anexos

- a) **Pedido de autorização para realização do estudo à Comissão Executiva do Hospital de Braga, EPE**

Exmo. Senhor

Presidente da Comissão Executiva do Hospital de Braga

Assunto: Pedido de autorização para a realização de um estudo no âmbito do trabalho de tese do Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde da Faculdade de Economia da Universidade do Porto

Nome do Investigador: Ana Isabel da Costa Araújo

Orientador: Professor Nuno Tiago Bandeira de Sousa Pereira

Título do projeto de investigação: Análise custo-benefício da carboximaltose férrica (Ferinject®) em comparação com o óxido férrico sacarosado endovenoso no Hospital de Braga

Confidencialidade dos dados: Todos os dados são anonimizados.

C.V. do Investigador: Farmacêutica no Hospital de Braga e aluna do 2º ano do Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde da Faculdade de Economia da Universidade do Porto.

Pretendendo realizar o estudo/projeto de investigação em epígrafe, solicito a V. exa., na qualidade de investigador/promotor, autorização para a sua efetivação.

Com os melhores cumprimentos

Braga, 15 de setembro de 2020

O investigador/promotor



