

JUAN CARLOS MONTANO PEDROSO

**FERRO POR VIA ENDOVENOSA *VERSUS* VIA
ORAL NA RECUPERAÇÃO DAS VARIÁVEIS
HEMATOLÓGICAS E QUALIDADE DE VIDA
APÓS A ABDOMINOPLASTIA PÓS-
BARIÁTRICA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo, para obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

SÃO PAULO

2017

JUAN CARLOS MONTANO PEDROSO

**FERRO POR VIA ENDOVENOSA *VERSUS* VIA
ORAL NA RECUPERAÇÃO DAS VARIÁVEIS
HEMATOLÓGICAS E QUALIDADE DE VIDA
APÓS A ABDOMINOPLASTIA PÓS-
BARIÁTRICA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

ORIENTADORA: Profa. Dra. LYDIA MASA KO FERREIRA

**COORIENTADORES: Profa. Dra. DANIELA FRANCESCATO
VEIGA**

Prof. ELVIO BUENO GARCIA

SÃO PAULO

2017

Montano Pedroso, Juan Carlos.

Ferro por via endovenosa *versus* via oral na recuperação das variáveis hematológicas e qualidade de vida após a abdominoplastia pós-bariátrica: ensaio clínico randomizado./ Juan Carlos Montano Pedroso.--São Paulo, 2017.
xviii, 243f.

(Tese de Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional.

Título em inglês: Intravenous vs oral Iron supplementation for hematological variables recovery and quality of life in patients submitted to post-bariatric abdominoplasty: randomized clinical trial.

1. Ferro 2. Anemia 3. Abdominoplastia 4. Cirurgia Plástica 5. Cirurgia Bariátrica 6. Obesidade 7. Complicações Pós-Operatórias 8. Hemoglobinas 9. Eritropoese

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
TRANSLACIONAL

COORDENADOR: Prof. Dr. MIGUEL SABINO NETO

DEDICATÓRIA

A minha esposa Carol, pelo seu companheirismo, compreensão e amor.

Ao meu filho Lucca que, embora ainda esteja na barriga da mamãe, já é muito amado.

A minha mãe Rosélis, pelo seu amor incondicional e meu pai, Juan Antônio, por ter me estimulado na busca do conhecimento científico.

As minhas irmãs Gisele e Patrícia, pelo apoio a longa distância.

Aos meus sogros, Renato e Megui, pela confiança que depositaram em mim.

Ao Jackson Barreto, por ter me acolhido, me ajudado e me orientado na minha vida pessoal e profissional.

A toda família Barreto, Theodoro e agregados, pelo carinho que sempre me deram.

Aos meus amigos Guilherme e Petros, pela amizade e ajuda nos momentos difíceis.

Aos meus professores que me guiaram de tantas formas, Lydia Masako Ferreira, Elvio Bueno Garcia e Daniela Francescato Veiga.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. **LYDIA MASAKO FERREIRA**, TITULAR DA DISCIPLINA DE CIRURGIA PLÁSTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP), uma líder nata e visionária, por sua incrível capacidade de estimular, instigar e ensinar a todos, a quem me coube a honra e oportunidade de ser contemplado com sua orientação durante o desenvolvimento desta pesquisa.

À Profa. Dra. **DANIELA FRANCESCATO VEIGA**, LIVRE DOCENTE DA DISCIPLINA DE CIRURGIA PLÁSTICA DA UNIFESP, pela enorme e exemplar dedicação para que fosse possível a realização desta pesquisa, pelo auxílio no desenho deste estudo e as inúmeras correções realizadas nesta tese e artigos científicos.

AO PROF. **ELVIO BUENO GARCIA**, COORDENADOR DO SETOR DE CIRURGIA PLÁSTICA PÓS-BARIÁTRICA DA UNIFESP, presença marcante nesta minha caminhada, pelo caloroso acolhimento e colaboração. Por ter-me ajudado em momentos difíceis e sempre me estimulado a não desistir. Pela orientação fornecida durante todo o andamento deste estudo.

À Profa. Dra. **MARIA STELLA FIGUEIREDO**, LIVRE DOCENTE, RESPONSÁVEL PELO LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR DA DISCIPLINA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DA UNIFESP E CHEFE DA DISCIPLINA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DA UNIFESP, pelo conhecimento fornecido na área da hematologia.

Ao Prof. Dr. **MIGUEL SABINO NETO**, PROFESSOR LIVRE DOCENTE E COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA TRANSLACIONAL DA UNIFESP, pelo seu apoio e incentivo para realização deste estudo.

AO Dr. **LEÃO FAIWICHOW**, EX-CHEFE DO SERVIÇO DE CIRURGIA PLÁSTICA DO HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL DE SÃO PAULO, pelo suporte para realizar esta pesquisa no HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL DE SÃO PAULO.

Aos Profs. **YARA JULIANO E NEIL FERREIRA NOVO**, ESTATÍSTICOS COLABORADORES DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO, pelas orientações na análise estatística.

À Profa. **ANDREIA CRISTINA FEITOSA DO CARMO**, BIBLIOTECÁRIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO, por contribuir com seu conhecimento na elaboração de estratégias de busca e obtenção de artigos científicos.

Ao Dr. **RONALDO SOARES**, EX-RESIDENTE DE CIRURGIA PLÁSTICA DO HOSPITAL DO SERVIDOR ESTADUAL, pelo auxílio na randomização e manutenção do sigilo de alocação.

À **MARIA PAULA FERREIRA MILEIP**, NUTRICIONISTA, pelo cálculo da ingestão de ferro das pacientes participantes deste estudo.

À **MARIANA MORAES**, RESIDENTE DE CIRURGIA PLÁSTICA DA UNIFESP, pelo apoio na condução da pesquisa, em especial na contemplação das demandas da FAPESP.

Aos **RESIDENTES DE CIRURGIA PLÁSTICA** DA UNIFESP E DO HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL DE SÃO PAULO, pelo apoio no atendimento e na coleta de dados das pacientes no ambulatório do Setor de Cirurgia Plástica Pós-Bariátrica e no Centro Cirúrgico.

Aos **FUNCIONÁRIOS DO HOSPITAL SÃO PAULO** E DO HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL DE SÃO PAULO, pelo apoio no atendimento das pacientes no ambulatório do Setor de Cirurgia Plástica Pós-Bariátrica e no Centro Cirúrgico.

Aos **FUNCIONÁRIOS DO LABORATÓRIO CENTRAL** DO HOSPITAL SÃO PAULO e DO HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL, pela coleta e realização dos exames laboratoriais.

À **MARTA DOS REIS, SANDRA DA SILVA, SILVANA DE ASSIS**, SECRETÁRIAS DA DISCIPLINA DE CIRURGIA PLÁSTICA E DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA TRANSLACIONAL DA UNIFESP, pelo auxílio no agendamento de reuniões e por facilitar a comunicação com o programa de pós-graduação.

Às **PACIENTES** DO AMBULATÓRIO DO SETOR DE CIRURGIA PLÁSTICA PÓS-BARIÁTRICA DA UNIFESP E DO HOSPITAL SÃO PAULO, pela paciência e disponibilidade demonstradas durante todo o andamento deste estudo.

Aos demais **DOCENTES** DA DISCIPLINA DE CIRURGIA PLÁSTICA E DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA TRANSLACIONAL DA UNIFESP, pelos questionamentos e sugestões que aprimoraram e engrandeceram este trabalho.

Aos demais **COLEGAS PÓS-GRADUANDOS** DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA PLÁSTICA DA UNIFESP, pelo companheirismo, dicas, críticas, comentários e sugestões.

Ao **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA TRANSLACIONAL DA UNIFESP** pela oportunidade de crescer cientificamente.

À **FAPESP**, pelo auxílio regular a pesquisa (2014/07710-6), que viabilizou a realização deste projeto de pesquisa.

“Não vá para onde o caminho o leva. Vá, pelo contrário, por onde não há um caminho e deixe sua trilha”

Ralph Waldo Emerson (1803-1882)

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
EPÍGRAFE.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xvi
RESUMO.....	xviii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	5
3. LITERATURA.....	7
4. MÉTODOS.....	29
5. RESULTADOS.....	52
6. DISCUSSÃO.....	89
7. CONCLUSÃO.....	117
8. REFERÊNCIAS.....	119
NORMAS ADOTADAS.....	150
ABSTRACT.....	151
APÊNDICES.....	152
ANEXOS.....	195
FONTES CONSULTADAS.....	243

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Etapas da abdominoplastia pós-bariátrica: **A)** Paciente sob anestesia geral, em decúbito dorsal na mesa de operação. **B)** Ressecção da peça em monobloco. **C)** Área cruenta pós-hemostasia. Momento prévio à correção da diástase dos músculos reto do abdome. **D)** Abdominoplastia finalizada..... 36
- Figura 2.** **A)** Pré-operatório demonstrando cicatriz mediana prévia e flacidez na região supraumbilical. **B)** Demarcação pré-operatória. **C)** Pós-operatório de quatro semanas demonstrando cicatriz final..... 38
- Figura 3.** Fluxograma do ensaio clínico conforme recomendação do CONSORT disponível em www.consort-statement.org..... 54
- Figura 4.** Média dos níveis de hemoglobina (g/dL) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós bariátrica)..... 64
- Figura 5.** Média dos níveis de ferritina (ng/mL) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós bariátrica)..... 67

Figura 6.	Média dos níveis de ferro ($\mu\text{g/dL}$) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós bariátrica).....	70
Figura 7.	Índice de Saturação de Transferrina (%) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica).....	71
Figura 8.	Médias das contagens de reticulócitos (valores absolutos) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica).....	73
Figura 9.	Médias dos níveis de Proteína C Reativa (mg/L) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica).....	75
Figura 10.	Médias dos escores do domínio Vitalidade do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica).....	84
Figura 11.	Médias dos escores do <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-Fatigue) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica).....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Variáveis demográficas e características clínicas quantitativas basais nos grupos Estudo e Controle (teste de ANOVA).....	56
Tabela 2.	Variáveis laboratoriais basais nos grupos Estudo e Controle (teste de ANOVA).....	57
Tabela 3.	Características clínicas qualitativas basais nos grupos Estudo e Controle (teste de Igualdade de Duas Proporções).....	58
Tabela 4.	Avaliações adicionais de variáveis quantitativas obtidas no intraoperatório e pós-operatório da abdominoplastia pós-bariátrica (teste de ANOVA).....	59
Tabela 5.	Níveis de Hemoglobina (g/dL) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA e ANCOVA).....	61
Tabela 6.	Percentual de pacientes com anemia ao término do seguimento e percentual de pacientes que recuperaram seus níveis de hemoglobina pré-operatórios nos Grupos Estudo e Controle (Teste de igualdade de duas proporções).....	62

Tabela 7.	Déficit/ganho de hemoglobina (g/dL) e Eficiência de recuperação da hemoglobina (%) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	63
Tabela 8.	Níveis de ferritina (ng/mL) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA com comparação múltipla de Tukey e ANCOVA).....	65
Tabela 9.	Percentual de pacientes nos grupos Estudo e Controle com deficiência de ferro definida por ferritina < 30 ng/mL e deficiência de ferro definida por ferritina < 11 ng/mL ao término do seguimento (Teste de igualdade de duas proporções).....	66
Tabela 10.	Níveis de ferro (µg/dL) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	68
Tabela 11.	Índice de Saturação de Transferrina (IST) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	69
Tabela 12.	Média da contagem de reticulócitos (números absolutos) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	72

Tabela 13.	Média dos níveis de Proteína C Reativa (mg/L) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	74
Tabela 14.	Média dos escores de Vitalidade do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	76
Tabela 15.	Média dos escores de Capacidade Funcional (CF) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	77
Tabela 16.	Média dos escores de Aspectos Físicos (AF) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	78
Tabela 17.	Média dos escores de dor do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	79
Tabela 18.	Média dos escores dos Aspectos Emocionais (AE) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	80

Tabela 19.	Média dos escores dos Aspectos Sociais (AS) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	81
Tabela 20.	Média dos escores da Saúde Mental (SM) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	82
Tabela 21.	Média dos escores do Estado Geral de Saúde (EGS) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	83
Tabela 22.	Média dos escores do <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> (FACIT-Fatigue) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA).....	85
Tabela 23.	Percentuais de complicações observadas nos grupos Estudo e Controle após abdominoplastias pós bariátricas (Teste de igualdade de duas proporções).....	87
Tabela 24.	Percentuais dos eventos adversos observados no grupo Controle (suplementação de ferro por via oral).....	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AE	= Aspectos Emocionais do SF-36
AF	= Aspectos Funcionais do SF-36
ANVISA	= Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AS	= Aspectos Sociais do SF-36
ASPS	= <i>American Society of Plastic Surgeons</i>
CINAHL	= <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CF	= Capacidade Funcional do SF-36
CONSORT	= <i>Consolidated standards of reporting trials</i>
CPCI	= <i>Conference Proceedings Citation Index</i>
dL	= Decilitro
DMCI	= Diferença Mínima Clinicamente Importante
EGS	= Estado Geral de Saúde do SF-36
<i>et al.</i>	= e colaboradores
FACIT-Fatigue	= <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i>
FACT-An	= <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Anemia</i>
FDA	= <i>Food and Drug Administration</i>
Fe	= Ferro
fL	= Fentolitro
g	= Grama
GLM	= <i>General Linear Models</i>
Hb	= Hemoglobina
IAMSPE	= Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
IC	= Intervalo de confiança
ISI WOS	= <i>Institute for Scientific Information Web of Science</i>

IMC	= Índice de Massa Corporal
IST	= Índice de Saturação de Transferrina
kg	= Quilograma
m	= Metro
m ²	= Metro quadrado
mg	= Miligrama
ng/mL	= Nanograma por mililitro
nm	= Nanômetro
OMS	= Organização Mundial de Saúde
pg/ml	= Picograma por mililitro
REBEC	= Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RNA	= <i>Ribonucleic acid</i>
RR	= Risco relativo
SF-12	= <i>12-item Short-Form Health Survey</i>
SF-36	= <i>36-item Short-Form Health Survey</i>
SM	= Saúde Mental do SF-36
SPIRIT	= <i>Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials</i>
SPSS	= <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UNIFESP	= Universidade Federal de São Paulo
µg	= Micrograma
µg/dL	= Micrograma por decilitro
*	= Estatisticamente significante
°	= Graus
%	= Porcentagem

RESUMO

Introdução: Pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica podem evoluir com anemia. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da administração do ferro por via endovenosa *versus* via oral na recuperação das variáveis hematológicas após a abdominoplastia pós-bariátrica. **Métodos:** Ensaio clínico aleatório com razão de alocação 1:1 envolvendo 56 mulheres adultas submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica. O grupo estudo recebeu 200 mg de ferro endovenoso no pós-operatório imediato e no primeiro dia pós-operatório. O grupo controle recebeu 100 mg de ferro polimaltosado duas vezes ao dia por via oral no pós-operatório por oito semanas. Variáveis hematológicas, perfil de ferro, qualidade de vida, complicações e efeitos adversos foram avaliados no pré-operatório e na primeira, quarta e oitava semana pós-operatória. **Resultados:** As médias dos níveis de hemoglobina na oitava semana pós-operatória foram superiores no grupo estudo (12,8 g/dL) em relação ao controle (12,54 g/dL; $p = 0,009$). O grupo controle apresentou ao término do seguimento um déficit de hemoglobina de 0,14g/dL, enquanto o grupo estudo teve um ganho de 0,57 g/dL ($p = 0,002$). A incidência de deficiência de ferro foi maior no grupo controle (81,5%) que no grupo estudo (40,7%; $p = 0,002$). Não houve diferenças entre os grupos na qualidade de vida e incidência de complicações. O grupo estudo não apresentou efeitos adversos, enquanto o controle apresentou predominantemente constipação (17,9%) e diarreia (10,7%). **Conclusão:** A administração pós-operatória de ferro por via endovenosa promoveu maiores níveis de hemoglobina e menor incidência de deficiência de ferro do que a via oral em pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é o acúmulo de tecido adiposo em excesso, capaz de prejudicar o bem-estar físico e psicossocial do indivíduo (JAMES, 2004). O número de indivíduos com sobrepeso e obesidade no mundo aumentou de 857 milhões em 1980 para 2,1 bilhões em 2013 (NG *et al.*, 2014). Tal distúrbio está associado a um aumento do risco de diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer e mortalidade (GLOY *et al.*, 2013). Processos patológicos complexos encontram-se na sua origem e refletem interações genéticas e ambientais (HASLAM & JAMES, 2005).

Atualmente o tratamento mais eficaz para a obesidade mórbida é a cirurgia bariátrica, a qual promove uma substancial perda de peso e melhora das comorbidades (MAGGARD *et al.*, 2005; BUCHWALD & OIEN, 2013). A gastroplastia vertical com derivação gastro-jejunal em Y de Roux é considerada técnica de referência em diversos países (HNG & ANG, 2012).

Embora os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica obtenham sucesso no emagrecimento, mais de 90% desenvolvem deformidades no contorno corporal causadas por excessos de pele e adiposidades residuais, induzindo-os a procura de cirurgias plásticas para tratamento (GIORDANO *et al.*, 2013). Um total de 50.165 cirurgias plásticas pós-bariátricas foram realizadas nos Estados Unidos em 2015, um aumento de 12% em relação a 2014 (AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS, 2016).

Contudo, os pacientes pós-bariátricos apresentam um risco de complicações com cirurgias plásticas aumentado em 60 a 87% quando

comparados aos pacientes que perderam peso por meio de dieta e/ou atividade física (HASANBEGOVIC & SØRENSEN, 2014). As deficiências nutricionais são comuns, sendo que 51,3% dos pacientes apresentam deficiência de ferro e 36% anemia (CABLE *et al.*, 2011; OBINWANNE *et al.*, 2014). As causas principais destas alterações são a diminuição da ingestão de ferro, da secreção de ácido gástrico e do contato dos alimentos com a área absorptiva de ferro dos segmentos de duodeno e jejuno desviados do trato gastrointestinal na cirurgia bariátrica (LOVE & BILLET, 2008).

Durante as cirurgias plásticas de contorno corporal, como a abdominoplastia pós-bariátrica, grandes áreas altamente vascularizadas de tecido subcutâneo são removidas, podendo acarretar uma considerável perda de sangue (COLWELL & BORUD, 2008). Dois meses após esta cirurgia, os pacientes ainda não recuperam os níveis de hemoglobina (Hb) pré-operatórios e 45% evoluem com deficiência de ferro definida por ferritina inferior a 11 ng/mL (MONTANO-PEDROSO *et al.*, 2013).

A anemia é a segunda complicação mais frequente da abdominoplastia pós-bariátrica (FRACCALVIERI *et al.*, 2007). Quando comparados a outros tipos de pacientes, os pacientes pós-bariátricos apresentam maior risco de indicação de transfusão de sangue (DAVISON & CLEMENS, 2008). Entretanto, estudos observacionais demonstraram uma associação entre transfusão de sangue e maior mortalidade (MARIK & CORWIN, 2008). Em pacientes submetidos a abdominoplastia pós-bariátrica, a transfusão está associada a uma taxa de complicações duas vezes maior e maior tempo de internação hospitalar (MASOOMI *et al.*, 2015).

A restauração dos níveis de Hb é considerada um importante fator na recuperação pós-operatória dos pacientes, notadamente nos pacientes pós-

bariátricos, uma vez que eles são frequentemente submetidos a outros procedimentos cirúrgicos para tratamento de deformidades das mamas, coxas e braços em curto intervalo de tempo (CARSON, TERRIN, JAY, 2003; WALLACH, 2005). Além disso, vários estudos observaram que a deficiência de ferro, mesmo em pacientes não anêmicos, pode causar sintomas de fadiga e a correção desta deficiência promove uma melhora deste sintoma (VERDON *et al.*, 2003; KRAYENBUEHL *et al.*, 2011).

A suplementação de ferro pode ser realizada tanto por via oral como parenteral. (KLEINERT *et al.*, 2010). Uma revisão narrativa analisou os resultados de quatro ensaios clínicos aleatórios que avaliaram o impacto do uso do ferro por via endovenosa no perioperatório de cirurgia cardíaca e ortopédica e verificou que não houve benefícios na recuperação dos níveis de Hb ou na redução de transfusão de sangue (BEGUIN & JASPERS, 2014). Já uma revisão sistemática que avaliou o efeito do ferro em pacientes anêmicos sem doença renal crônica observou maiores níveis de Hb com administração de ferro por via endovenosa em relação à via oral, porém sem benefícios clínicos em termos de redução de transfusão de sangue ou melhora na qualidade de vida (GURUSAMY *et al.*, 2014). Entretanto, nenhuma destas revisões abrangia pacientes submetidos a cirurgias plásticas pós-bariátricas.

Devido a dificuldade de absorção de ferro por via oral deste tipo de paciente e seu baixo nível de ferro estocado, existe a hipótese de que a suplementação pós-operatória de ferro por via endovenosa possa promover uma melhor recuperação dos níveis de Hb, diminuir a deficiência de ferro e, por consequência, melhorar a qualidade de vida (VARMA *et al.*, 2008; DEFILIPP *et al.*, 2013; MALONE *et al.*, 2013a; MONTANO-PEDROSO *et al.*, 2013).

OBJETIVO

2. OBJETIVO

Avaliar a eficácia da administração de ferro por via endovenosa *versus* via oral na recuperação das variáveis hematológicas e na qualidade de vida de pacientes submetidas à abdominoplastia pós-bariátrica.

LITERATURA

3. LITERATURA

BROLIN *et al.* (1998) publicaram ensaio clínico randomizado duplo-cego para avaliar a eficácia da suplementação de ferro por via oral na redução da incidência de anemia e deficiência de ferro em pacientes pós-bariátricas. Um total de 29 mulheres receberam 320 mg de sulfato ferroso diariamente e 27 mulheres receberam placebo iniciando um mês após a cirurgia bariátrica e com um tempo de seguimento de 2 anos. Os níveis de ferritina se mantiveram constantes no grupo que recebeu o ferro por via oral, enquanto que o grupo controle apresentou uma queda estatisticamente significativa dos níveis de ferritina após 2 anos de cirurgia. A incidência de anemia foi de 22% um ano após a cirurgia e não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os autores concluíram que em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica a suplementação de ferro por via oral profilática foi eficaz em prevenir a deficiência de ferro, porém não a incidência de anemia.

CHANDLER, HARCHOWAL, MACDOUGALL (2001) pesquisaram, através de estudo prospectivo, a dose máxima segura da administração por via endovenosa de uma nova formulação de ferro, o sacarato de hidróxido de ferro (*iron sucrose*), comercializado através dos nomes Venofer® nos Estados-Unidos e Noripurum® no Brasil. Após vários anos de uso em diversos países europeus, esta formulação de ferro foi introduzida nos Estados-Unidos em 2000. Entretanto, segundo os autores, a dose máxima segura ainda não havia sido estabelecida para este produto. Um total de 335 aplicações foram administradas em 249 pacientes

com insuficiência renal. Na primeira fase, 89 pacientes receberam uma dose de 200 mg e nenhum evento adverso foi observado. Na segunda fase, empregou-se uma dose de 500 mg que foi posteriormente abandonada após a ocorrência de eventos adversos como tontura, hipotensão e náusea em 8 de 22 pacientes. Na terceira fase do estudo a dose foi reduzida para 300 mg e aplicada em 189 pacientes sem a ocorrência de eventos adversos. Na última fase, 400 mg foram administrados em 35 pacientes, sendo observado reações adversas como hipotensão, náusea e dor salga em 2 pacientes. As limitações deste estudo foram a casuística considerada pequena para uma avaliação de efeitos adversos assim como a ausência de um controle. Segundo os autores, os resultados deste estudo prospectivo sugerem que a administração de 200 a 300 mg de sacarato de hidróxido de ferro é a dose máxima segura.

WALLIS *et al.* (2005) publicaram estudo prospectivo com o objetivo de estimar a resposta hematológica na anemia pós-operatória e determinar a utilidade de instrumentos de qualidade de vida em avaliar o impacto da anemia pós-operatória. Trinta pacientes consecutivos (10 homens e 20 mulheres), com média de idade de 67 anos foram submetidos à artroplastia unilateral do quadril. Os pacientes colheram exames laboratoriais e responderam a questionários de qualidade de vida no pré-operatório e com 7, 28 e 56 dias de pós-operatório. Os questionários de qualidade de vida administrados foram o SF-36 e um questionário próprio de escala linear para avaliar a energia mental, física e qualidade de vida geral. Aproximadamente dois terços do déficit pós-operatório de hemoglobina (Hb) foram corrigidos com 28 dias de pós-operatório. Houve evidência de deficiência de ferro com 56 dias de pós-operatório em quatro pacientes. Tais pacientes também apresentaram os maiores déficits de Hb. Segundo os

autores, o desenvolvimento de uma deficiência de ferro no pós-operatório poderia ter limitado a capacidade de recuperação dos níveis de Hb destes pacientes. Os escores dos questionários de qualidade de vida não demonstraram nenhuma correlação com os níveis de Hb pós-operatórios.

MUÑOZ *et al.* (2006) publicaram revisão narrativa da literatura para discutir o papel da administração do ferro por via endovenosa no perioperatório de pacientes submetidos a cirurgia do trauma ou cirurgia ortopédica. Segundo os autores, embora a suplementação por via oral seja a via de eleição para a suplementação de ferro, trata-se de um processo demorado. Um indivíduo com uma Hb de 8,5 g/dL pesando 70 Kg teria um déficit de 1.700 g de ferro. Mesmo com a máxima capacidade de absorção do ferro pela via oral na vigência de deficiência de ferro, seis meses de tratamento seriam necessários para a correção da deficiência de ferro. Por outro lado, a suplementação de ferro pela via endovenosa seria capaz de aumentar os níveis de Hb de 7 g/dL para 12 g/dL em cerca de uma a duas semanas. Os autores citam uma série de estudos observacionais em que o uso do ferro por via endovenosa no perioperatório propiciou menor uso de transfusão de sangue, menor tempo de internação hospitalar e mais rápida recuperação da anemia pós-operatória. Entretanto, os autores concluem afirmando que tais resultados não são definitivos devido aos riscos de vieses provenientes dos estudos observacionais.

FRACCALVIERI *et al.* (2007) publicaram estudo retrospectivo de uma série de 117 pacientes submetidos a abdominoplastia após grande perda ponderal em um período de quatro anos, sendo 101 mulheres e 16 homens. A maioria dos pacientes apresentava emagrecimento após a

realização da cirurgia bariátrica. As técnicas cirúrgicas de abdominoplastia empregadas envolveram tanto a abdominoplastia convencional como a abdominoplastia em âncora, esta última realizada em sete casos. A quantidade de tecido retirado variou de 400 g a 10.500 g, com uma média de 2.276,5 g. Os autores observaram que as duas complicações mais frequentes foram o seroma e a anemia aguda, em cerca de 17% e 15% dos casos, respectivamente.

CRITCHLEY & DUNDAR (2007) publicaram revisão sistemática da literatura para avaliar a frequência de efeitos adversos associados com diferentes formulações de ferro por via endovenosa, especialmente o ferro dextran de baixo peso molecular (INFeD®) e o ferro sacarato (Venofer®). A estratégia de busca incluiu as bases de dados MEDLINE, EMBASE, *Science Citation Index* e a *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* no período de 1990 a 2004. Os estudos poderiam ser ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais. Um total de 60 estudos foram incluídos. Os autores observaram que, com exceção do ferro dextran de alto peso molecular, efeitos adversos graves foram raros. Em relação ao ferro sacarato, apenas 4 de 43 estudos, englobando mais de 4 mil pacientes, relataram efeitos adversos graves. Em um destes estudos, efeitos adversos graves foram observados apenas com altas doses de ferro sacarato (400 a 500 mg). Os autores concluíram que os efeitos adversos provenientes da suplementação de ferro dextran de baixo peso molecular e do ferro sacarato aparentam serem raros, embora o tamanho da casuística dos estudos tenha sido pequeno para conclusões mais confiáveis.

WESTAD *et al.* (2008) compararam, em ensaio clínico randomizado aberto, o efeito do ferro sacarato por via endovenosa com o ferro sulfato via oral nos parâmetros hematológicos e na qualidade de vida de mulheres com anemia pós-parto. Participaram do estudo 128 mulheres com anemia hemorrágica pós-parto provenientes de cinco departamentos de obstetrícia da Noruega. O grupo intervenção recebeu 600 mg de ferro sacarato por via endovenosa administrados diariamente em doses de 200 mg/dia, seguido de 200 mg de sulfato de ferro diário via oral a partir da quinta semana. O grupo controle recebeu 200 mg de ferro sulfato diário via oral. As pacientes foram avaliadas com 4, 8 e 12 semanas pós-parto. Após quatro semanas os níveis de Hb entre os dois grupos foram similares (11,9 g/dL e 12,3 g/dL, $p = 0,89$). A média de ferritina sérica após quatro semanas foi maior no grupo intervenção (13,7 ng/mL *versus* 4,2 ng/mL, $p < 0,001$). O escore total de fadiga apresentou melhora no grupo intervenção em relação ao controle. Os autores concluíram que mulheres que receberam 600 mg de ferro sacarato por via endovenosa seguido por ferro via oral após quatro semanas recuperaram seus estoques de ferro mais rapidamente e apresentaram menor sintoma de fadiga que o grupo do ferro via oral.

BERIS *et al.* (2008) realizaram uma revisão da literatura sobre a eficácia e segurança da administração do ferro por via endovenosa para aumentar os níveis de Hb e reduzir as transfusões de sangue em pacientes cirúrgicos. Após a realização da revisão de literatura na base de dados MEDLINE, uma avaliação crítica da evidência da literatura foi conduzida por um grupo de especialistas. Dois ensaios clínicos randomizados controlados e seis estudos observacionais de cirurgia ortopédica e cardíaca foram avaliados. A suplementação com ferro por via endovenosa reduziu a proporção de pacientes que requeriam transfusões em estudos

observacionais de cirurgia ortopédica, porém não de cirurgia cardíaca. Os dois ensaios clínicos randomizados não demonstraram aumento dos níveis de Hb com a suplementação de ferro por via endovenosa. Contudo, tais ensaios clínicos apresentaram sérias limitações metodológicas. O grupo de especialistas recomendou que novos ensaios clínicos randomizados fossem realizados, a fim de estabelecer de forma adequada a segurança e eficácia do uso do ferro por via endovenosa em pacientes cirúrgicos.

AGHA-MOHAMMADI & HURWITZ (2008) publicaram artigo de revisão sobre os possíveis impactos das deficiências nutricionais dos pacientes pós-bariátricos nas cirurgias plásticas de contorno corporal. Em relação à deficiência de ferro, os autores mencionaram que ela acomete 30 a 50% dos pacientes pós-bariátricos, mesmo sob a recomendação de suplementação com multivitamínicos, podendo causar um quadro de anemia. A fadiga e o cansaço relacionados à anemia poderiam exacerbar a imobilização dos pacientes no período pós-operatório, o que, por sua vez, ocasionaria um aumento no risco de trombose venosa profunda. Quanto à cicatrização, uma deficiência de ferro grave poderia prejudicar a produção de colágeno. Além disso, dado que os pacientes pós-bariátricos submetidos a cirurgias plásticas de contorno corporal podem perder uma quantidade significativa de sangue durante os procedimentos cirúrgicos, recomendou-se a otimização dos níveis de Hb e hematócrito no pré-operatório através de uma suplementação pré-operatória de ferro por via oral.

VARMA *et al.* (2008) realizaram estudo retrospectivo com o objetivo de identificar as características dos pacientes pós-bariátricos que apresentam alto risco para necessidade de tratamento com ferro por via

endovenosa. Levantamento dos prontuários foi realizado numa única instituição dos Estados-Unidos para identificar todos os pacientes que receberam ferro sacarato por via endovenosa. Um total de 165 pacientes foram selecionados, sendo 42 pacientes pós-bariátricos. Destes 42 pacientes, 40 eram do sexo feminino. Das 40 mulheres, 32 encontravam-se na pré-menopausa. As doses totais de ferro fornecidas foram de 1 a 2 gramas. A fadiga grave foi o sintoma mais prevalente. Todas os pacientes apresentaram correção completa da anemia com o tratamento. Os autores concluíram que pacientes pós-bariátricos, em especial mulheres na pré-menopausa, necessitam ser monitoradas quanto a deficiência de ferro e submetidas a tratamento com ferro por via endovenosa de forma precoce caso haja falha do tratamento via oral.

AUERBACH & BALLARD (2010) publicaram revisão narrativa da literatura sobre o histórico, a farmacologia, a eficácia e a segurança da administração de ferro por via endovenosa. Em 1991 a formulação original do ferro dextran de alto peso molecular (Imferon®) foi removida do mercado americano. Em 1996 uma nova formulação de ferro dextran de alto peso molecular (Dexferrum®) foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA). Tanto esta nova formulação de ferro dextran como o ferro dextran de baixo peso molecular (INFeD®) eram comercializados com uma tarja preta e necessitavam de uma dose teste antes de sua administração. Já o ferro gluconato e o ferro sacarato eram comercializados sem uma tarja preta e nenhum deles necessitava de uma dose teste. Entre 2004 e 2009, 11 estudos foram publicados avaliando a eficácia do ferro sacarato em pacientes cirúrgicos. Entretanto, 6 dos 11 estudos não eram randomizados e outros 3 sequer tinham grupo controle. Os autores concluíram que diante das evidências da segurança e eficácia do ferro por

via endovenosa em várias situações clínicas, o paradigma atual da administração de ferro por via oral ser a via preferencial deve ser reconsiderado.

DANGSUWAN & MANCHANA (2010) realizaram ensaio clínico randomizado para comparar a eficácia do ferro por via endovenosa frente ao ferro via oral na redução de transfusão de sangue em pacientes anêmicas com câncer ginecológico em tratamento quimioterápico. Um total de 44 pacientes foram avaliadas. O grupo estudo recebeu 200 mg de ferro sacarato por via endovenosa e o grupo controle 600 mg/dia de ferro por via oral. A qualidade de vida foi avaliada através do instrumento *Functional Assessment of Cancer Therapy - anemia* (FACT-An). Cinco pacientes no grupo estudo (22,7%) e 14 pacientes no grupo controle (63,6%) foram transfundidas no ciclo consecutivo de quimioterapia ($p = 0,01$). A média dos níveis de Hb foi estatisticamente maior no grupo estudo (10 g/dL) que no grupo controle (9,5 g/dL). Nenhuma mudança estatisticamente significativa no escore do FACT-An foi observada entre os grupos. Nenhum efeito adverso importante foi relatado. Os autores concluíram que o uso do ferro por via endovenosa pode ser uma alternativa para o tratamento da anemia em pacientes anêmicas com câncer ginecológico.

CANÇADO, LOBO, FRIEDRICH (2010a) publicaram revisão narrativa sobre uso do ferro via oral para o tratamento da anemia ferropriva. Segundo os autores, os principais suplementos de ferro disponíveis por via oral são: sais ferrosos, sais férricos, ferro aminoquelado, ferro carbonila e ferro polimaltosado (ferripolimaltose). A dose terapêutica recomendada é de 3 a 5 mg/kg/dia. Doses diárias

superiores a 200 mg não são recomendadas. A ferripolimaltose (Noripurum®), ao contrário de outras formulações, pode ser administrada antes ou após as refeições e apresenta uma menor frequência de eventos adversos (0 a 15%). Os autores concluíram que, embora todos os compostos com ferro apresentem eficácia semelhante na correção dos níveis de Hb, a menor ocorrência de efeitos adversos com a ferripolimaltose torna esta formulação a preferencial para a suplementação de ferro por via oral.

CANÇADO, LOBO, FRIEDRICH (2010b) realizaram revisão narrativa sobre uso do ferro parenteral para o tratamento da anemia ferropriva. Segundo os autores, os principais medicamentos para uso por via parenteral são: ferro dextran, ferro gluconato, ferro sacarato e carboximaltose férrica. Na época da publicação do artigo, o ferro sacarato (Noripurum®) era o único produto disponível no Brasil para administração tanto por via intramuscular como por via endovenosa. A suplementação endovenosa de ferro sacarato pode ser realizada em pacientes em programação de cirurgias eletivas de médio ou grande porte, sendo recomendada a administração de duas doses de 200 mg de ferro sacarato, uma dose um dia antes da cirurgia e uma dose após. Os autores concluíram que a correção da anemia melhora as condições gerais do paciente, diminui os riscos de complicações perioperatórias e reduz a indicação de transfusão de sangue.

YANG *et al.* (2011) publicaram revisão sistemática com metanálise para avaliar eficácia e segurança da suplementação de ferro em pacientes idosos submetidos a cirurgia de quadril ou joelho. Os autores fizeram uma

busca de todos os ensaios clínicos randomizados que avaliavam a suplementação de ferro neste grupo de pacientes de 1967 a 2011 nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane. A estratégia de busca resultou em seis ensaios clínicos randomizados envolvendo 855 pacientes. Em cinco estudos a suplementação foi feita via oral e em um estudo a suplementação foi por via endovenosa. A metanálise demonstrou um aumento significativo nos níveis de Hb nos pacientes que receberam a suplementação de ferro (diferença de Hb = 2,81; IC 95%: 0,7 a 4,91; $p = 0,009$). Os autores concluíram que a suplementação de ferro foi eficaz e segura no tratamento da anemia em pacientes idosos submetidos a cirurgia de quadril ou joelho.

DEFILIPP *et al.* (2013) publicaram estudo retrospectivo para avaliar a eficácia e a segurança da suplementação de 2 g de ferro dextran por via endovenosa em pacientes pós-bariátricos com deficiência de ferro. Os autores não mencionaram se o ferro dextran usado foi de alto ou baixo peso molecular. Foram incluídos pacientes da instituição dos autores que haviam recebido ferro dextran por via endovenosa devido a anemia por deficiência de ferro pós-bariátrica. Pacientes que não apresentassem resultados laboratoriais por mais de 100 dias após a infusão foram excluídos. Um total de 23 pacientes do sexo feminino fizeram parte do estudo. Antes do tratamento, todas as 23 pacientes apresentavam deficiência de ferro (média de ferritina de 6 ng/mL) e anemia (média de Hb de 9,4 g/dL). Três meses após o tratamento, as médias de ferritina e Hb haviam aumentado para 269 ng/mL e 12,3 g/dL respectivamente. Apenas um paciente necessitou de compressas quentes para o tratamento de uma flebite superficial. Para os autores, os resultados obtidos sugerem que a suplementação de 2 g de ferro dextran corrige a anemia e preenche adequadamente os estoques de ferro

por até um ano em pacientes pós-bariátricas com anemia e deficiência de ferro.

MALONE *et al.* (2013a) realizaram estudo observacional sobre o tratamento da deficiência de ferro e da anemia em pacientes submetidos a gastroplastia com derivação em Y de Roux. Foram avaliados os prontuários médicos dos pacientes pós-bariátricos entre janeiro de 2008 e fevereiro de 2010 que evoluíram com anemia ou com deficiência de ferro. Um total de 125 pacientes foram incluídos, sendo 89% do sexo feminino. Após um tempo de seguimento médio de 45,7 meses de pós-operatório, ferro por via oral ou pela via endovenosa foi prescrito para 42,4% dos pacientes, sendo que 25,6% dos pacientes receberam múltiplas transfusões de sangue. Um novo protocolo de administração de ferro por via endovenosa foi instituído e aplicado em 9 pacientes, os quais evoluíram com aumentos nos níveis de Hb (1,8 g/dL; $p < 0,05$) e ferritina (31,8 ng/mL; $p < 0,002$). Os autores concluíram que o tratamento da anemia sugeriu ser inicialmente inadequado, uma vez que poucos pacientes receberam ferro por via endovenosa e houve um uso excessivo de transfusão de sangue.

MALONE *et al.* (2013b) avaliaram a segurança e eficácia da carboximaltose férrica por via endovenosa na melhora dos níveis de Hb e ferritina em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Pacientes que foram submetidos previamente a cirurgia bariátrica e que participaram de cinco ensaios clínicos realizados para avaliar a segurança e eficácia da carboximaltose férrica foram retrospectivamente selecionados nas bases de dados de cada um destes estudos. Foram incluídos 281 pacientes. A carboximaltose férrica apresentou eficácia similar ou superior no aumento

dos níveis de Hb e ferritina quando comparada a outros tipos de suplementação de ferro. Os efeitos adversos também foram similares em ambos os grupos, com exceção de uma hipofosfatenemia transitória e assintomática em pacientes que receberam a carboximaltose férrica. Os autores concluíram que a carboximaltose férrica é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da deficiência de ferro em pacientes pós-bariátricos.

SAHEBZAMANI, BERARDUCCI, MURR (2013) publicaram revisão narrativa da literatura sobre o uso da suplementação de ferro no manejo de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica tipo gastroplastia com derivação em Y de Roux. Os autores mencionaram que pacientes pós-bariátricos necessitam de suplementação de ferro contínua permanente. Embora não exista um consenso quanto a maneira de realizar a suplementação, as recomendações atuais para o tratamento da deficiência de ferro incluem 65 mg de ferro elementar sob a forma de sulfato de ferro duas vezes ao dia. Embora a suplementação com ferro por via endovenosa possa ser necessária em alguns casos, as preocupações quanto aos efeitos adversos da administração endovenosa e a dificuldade de acesso aos locais que realizam a administração endovenosa podem ser fatores limitantes. Por outro lado, os efeitos colaterais do ferro por via oral, tais como a constipação e a dispepsia, podem diminuir a aderência ao tratamento.

LITTON, XIAO, HO (2013) avaliaram a eficácia (efeito nos níveis de Hb e taxa de transfusões de sangue) e a segurança (risco de infecção) da suplementação de ferro por via endovenosa através de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. A busca da literatura

envolveu as bases de dados MEDLINE, EMBASE e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* de 1966 a 2013. Os estudos foram conduzidos em uma grande variedade de situações clínicas. Um total de 75 estudos foram incluídos, contabilizando 10.605 pacientes. O risco de viés foi considerado baixo para 18 estudos e alto para 57 estudos. A suplementação com ferro por via endovenosa foi associada a um aumento dos níveis de Hb (diferença média padronizada de 6,5 g/dL, IC 95%: 5,1 a 7,9 g/dL) e uma redução das indicações de transfusões de sangue (RR = 0,74; IC 95%: 0,62 a 0,88). O ferro por via endovenosa esteve, contudo, associado a um aumento do risco de infecção (RR = 1,33; IC 95%: 1,10 a 1,64). Os autores concluíram que o ferro por via endovenosa é eficaz em aumentar os níveis de Hb e reduzir as transfusões de sangue. Tais benefícios devem ser avaliados frente a um possível risco aumentado de infecção.

FROESSLER *et al.* (2013) compararam, em um ensaio clínico randomizado, a eficácia do ferro por via oral com a suplementação de ferro por via endovenosa para tratar a deficiência de ferro em mulheres na gravidez tardia ou após o parto. Um total de 271 mulheres com nível de Hb inferior a 11 g/dL foram alocadas para receber dois comprimidos de ferro sulfato com ácido fólico ou 400 mg de ferro sacarato por via endovenosa com 600 µg de ácido fólico. Os níveis de Hb e ferritina foram mensurados com 1, 14 e 42 dias após o parto. Ambas as formas de suplementação de ferro levaram a um aumento dos níveis de Hb e ferritina, entretanto, os níveis de ferritina foram maiores no grupo da suplementação por via endovenosa ($p = 0,004$). Os autores concluíram que tanto a suplementação por via endovenosa como a por via oral foram eficazes na correção da anemia pós-parto, embora a suplementação por via endovenosa tenha restaurado os estoques de ferro mais rapidamente.

MONTANO-PEDROSO *et al.* (2013) publicaram estudo prospectivo controlado com o objetivo de avaliar a evolução da anemia pós-operatória em pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica. Os valores de Hb, reticulócitos, ferro, ferritina, e índice de saturação da transferrina foram mensurados na véspera da abdominoplastia e na primeira, quarta e oitava semana de pós-operatório. A Hb também foi mensurada com 48 h de pós-operatório. Vinte mulheres adultas foram operadas e tiveram seus dados comparados com 12 controles. Os níveis de Hb caíram, em média, de 12,98 g/dL para 10,8 g/dL com 48 h. Na oitava semana de pós-operatório os níveis de Hb não haviam recuperado os níveis pré-operatórios. Ao término do seguimento, 45% das pacientes desenvolveram deficiência de ferro (ferritina < 11 ng/mL) e apresentaram déficit de Hb maior que as pacientes que mantiveram estoques de ferro normais. Os autores mencionaram que a administração perioperatória de ferro por via endovenosa poderia ser útil para evitar a depleção dos estoques de ferro e acelerar a recuperação pós-operatória dos níveis de Hb.

OBINWANNE *et al.* (2014) publicaram estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a incidência da deficiência de ferro e a frequência do tratamento com ferro por via endovenosa em pacientes submetidos a gastroplastia com derivação em Y de Roux pela via laparoscópica. Os prontuários médicos dos pacientes que foram submetidos a esta cirurgia de setembro de 2001 a dezembro de 2011 foram avaliados. Um total de 959 pacientes foram incluídos. Foram consideradas com deficiência de ferro 51,3% das pacientes. Ferro por via endovenosa foi administrado em 6,7% das pacientes, sendo que 53% obtiveram melhora nos níveis de Hb e

ferritina após o tratamento. Os autores concluíram que pacientes submetidos a este tipo de cirurgia bariátrica devem ter seu perfil de ferro monitorado e devem receber o tratamento adequado, o qual pode incluir a administração de ferro por via endovenosa.

AUERBACH & MACDOUGALL (2014) publicaram revisão narrativa da literatura com o objetivo de desmistificar os fatos dos mitos envolvendo a segurança da suplementação de ferro por via endovenosa. Os autores mencionaram que o uso inadequado de anti-histamínicos para o tratamento de reações agudas leves pode causar hipotensão e taquicardia, induzindo os médicos a atribuírem esta reação mais grave ao próprio ferro por via endovenosa de forma equivocada. Em relação aos estudos que indicam uma associação do ferro por via endovenosa com aumento da infecção, os autores argumentaram que tal associação pode ser fruto de fatores de confusão, uma vez que estudos prospectivos com grande número de pacientes apontaram que o uso de acessos venosos centrais, fístulas arteriovenosas e imunossupressão estariam associados ao aumento da infecção, mas não o uso do ferro por via endovenosa.

FAVRAT *et al.* (2014) avaliaram a eficácia e segurança da suplementação de ferro carboximaltose por via endovenosa na melhora da fadiga em mulheres pré-menopausa com deficiência de ferro sem anemia e fadiga inexplicável. Um total de 290 pacientes foram mascaradas quanto a intervenção e foram randomizadas para a administração de 1000 mg de ferro carboximaltose por via endovenosa em dose única ou solução salina (placebo). A fadiga, avaliada através do *Piper Fatigue Scale* no 56º dia, foi reduzida em 65,3% no grupo intervenção e 52,7% no controle ($p = 0,03$).

No 56° dia, 100% das pacientes do grupo tratamento apresentavam Hb acima de 12 g/dL (*versus* 87% no início do estudo), enquanto que no grupo controle o percentual reduziu de 86% no início do estudo para 81% no 56° dia. Os autores concluíram que uma única dose de ferro carboximaltose por via endovenosa melhorou a fadiga, a qualidade de vida e a eritropoese em mulheres com deficiência de ferro sem anemia.

BEGUIN & JASPERS (2014) realizaram revisão narrativa da literatura com o objetivo de avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e segurança do ferro sacarato por via endovenosa. Segundo os autores, a eficácia do ferro sacarato por via endovenosa e o tempo de resposta são superiores ao do ferro por via oral. Uma vez que o ferro por via endovenosa é captado diretamente pelo sistema reticulo endotelial, ele pode superar uma baixa absorção intestinal assim como os efeitos adversos gastrointestinais comuns no ferro por via oral. Os autores identificaram quatro ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia do ferro por via endovenosa no tratamento perioperatório. Entretanto, os ensaios clínicos não mostraram benefício do ferro por via endovenosa.

GURUSAMY *et al.* (2014) avaliaram, através de revisão sistemática da literatura com metanálise realizada com a colaboração Cochrane, a eficácia e segurança da suplementação de ferro em pacientes adultos anêmicos sem insuficiência renal. Uma busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Institute for Scientific Information Web of Science* (ISI WOS), *Conference Proceedings Citation Index* (CPCI)

– *Science, Clinicaltrials.gov*. Foram incluídos na revisão 4.745 pacientes que foram randomizados em 21 ensaios clínicos. As situações clínicas dos ensaios eram variadas e incluíram hemorragias, câncer, anemia pré-operatória, insuficiência cardíaca, entre outros. A suplementação de ferro por via endovenosa promoveu maiores níveis de Hb que a suplementação por via oral (0,5 g/dL; IC 95%: 0,73 a 0,27), porém não apresentou diferenças quanto a redução da mortalidade, indicação de transfusão de sangue ou melhora da qualidade de vida.

MASOOMI *et al.* (2015) publicaram estudo retrospectivo para avaliar a frequência, os efeitos e fatores de risco da transfusão de sangue em pacientes submetidos a abdominoplastia pós-bariátrica. Os autores analisaram a base de dados do *Nationwide Inpatient Sample*. Uma análise de regressão logística multivariada foi usada para identificar fatores de risco para a transfusão. Um total de 20.130 pacientes foram submetidos a abdominoplastia neste período. Destes, 1.871 (9,3%) receberam transfusão de sangue. Os pacientes transfundidos apresentaram maior taxa de complicações (10,1% *versus* 4,8%, $p < 0,01$) e maior tempo de internação hospitalar (4 dias *versus* 2,4 dias, $p < 0,01$). Os autores concluíram que existe uma associação entre transfusão e maior índice de complicações em pacientes submetidos a abdominoplastia pós-bariátrica, embora a natureza retrospectiva do estudo não permita inferir causalidade.

WENG *et al.* (2015) publicaram revisão sistemática da literatura com metanálise para avaliar o risco de desenvolvimento de anemia e deficiências nutricionais capazes de afetar a eritropoese de pacientes submetidos a gastroplastia vertical com Y de Roux. Um total de 6 estudos

prospectivos e 9 estudos retrospectivos foram incluídos, resultando em 5.909 pacientes. A proporção de pacientes com anemia era de 12,2% no pré-operatório e aumentou para 25,9% com 24 meses de pós-operatório. A frequência de pacientes com deficiência de ferro avaliada através dos baixos níveis de ferritina aumentou de 7,9% no período pré-operatório para 23% com 24 meses de pós-operatório. A deficiência de vitamina B12 aumentou de 2,3% no período pré-operatório para 6,5% com 12 meses de pós-operatório. Não houve alteração na deficiência de folato. Os autores concluíram que a anemia e as deficiências de ferro e vitamina B12 estão associadas com a cirurgia bariátrica tipo gastroplastia vertical com Y de Roux, porém não a deficiência do folato.

WANG *et al.* (2015) compararam o risco de reação anafilática entre diferentes formulações de ferro para aplicação por via endovenosa em uma grande população de pacientes não dialíticos. Uma coorte retrospectiva de 688.183 pacientes submetidos a suplementação de ferro por via endovenosa através do programa americano *Medicare* entre janeiro de 2003 e dezembro de 2013 foi avaliada. O risco de anafilaxia na primeira exposição ao ferro por via endovenosa foi 68 por 100.000 pessoas para o ferro dextrans e 24 por 100.000 pessoas para todas as demais formulações de ferro por via endovenosa combinadas (ferro sacarato, ferro gluconato e ferumoxitol). Os autores concluíram que, entre os pacientes não dialíticos da população americana usuária do *Medicare*, o risco de anafilaxia com ferro por via endovenosa é maior com uso do ferro dextrans e menor com o ferro sacarato.

AVNI *et al.* (2015) realizaram revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise para avaliar a eficácia e segurança da administração de ferro por via endovenosa. Todas as bases de dados eletrônicas até janeiro de 2014 foram utilizadas na estratégia de busca. O desfecho primário foi a ocorrência de efeitos adversos graves. Um total de 103 ensaios clínicos de 1965 até 2013 foram incluídos. Não houve aumento de risco de efeitos adversos graves (RR = 1,04; IC 95%: 0,93 a 1,17) ou aumento do risco de infecção com o ferro por via endovenosa. Os autores concluíram que, embora a ocorrência de reações de infusão seja mais comum com o ferro por via endovenosa, a administração de ferro por via endovenosa não está associada ao aumento de efeitos adversos graves ou infecção.

LOW *et al.* (2016) publicaram revisão sistemática da literatura com metanálise através da colaboração Cochrane com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da suplementação do ferro por via oral no tratamento da anemia e deficiência de ferro. Um total de 67 ensaios clínicos randomizados e quasi-randomizados foram incluídos, contemplando 8.506 mulheres. A suplementação de ferro por via oral reduziu o risco de anemia (RR = 0,39; IC 95% 0,25 a 0,60) e deficiência de ferro (RR = 0,62; IC 95%: 0,50 a 0,76). Embora sete estudos não tenham encontrado aumento da incidência de eventos adversos, cinco estudos observaram aumento da incidência de eventos adversos gastrointestinais (RR = 1,99). Os autores concluíram que a suplementação de ferro por via oral é eficaz em reduzir a prevalência de anemia e deficiência de ferro à custa de um aumento de efeitos adversos gastrointestinais.

FROESSLER *et al.* (2016) avaliaram a eficácia do uso de ferro por via endovenosa *versus* tratamento padrão na redução do uso de transfusão de sangue em 72 pacientes submetidos a cirurgia abdominal de grande porte através de ensaio clínico randomizado. Os pacientes do grupo Estudo receberam uma única dose (15 mg/kg até o máximo de 1000 mg) por via endovenosa de carboximaltose férrica antes da cirurgia e, dois dias após a cirurgia, uma dose de 0,5 mg de carboximaltose férrica por mL de perda sanguínea intraoperatória se esta perda fosse superior a 100 mL. O tratamento padrão oferecido ao grupo Controle incluiu observação clínica, suplementação de ferro por via oral ou transfusão de sangue. Uma redução no uso de transfusão de sangue foi observada no grupo Estudo em comparação com o grupo Controle (12,5% *versus* 31,25%). O grupo Estudo apresentou maiores níveis de Hb que o grupo Controle (1,9 *versus* 0,9 g/dL, $p = 0,01$), assim como menor tempo de internação hospitalar (7 *versus* 9,7 dias, $p = 0,026$).

KHALAFALLAH *et al.* (2016) avaliaram, através de ensaio clínico randomizado, a eficácia da administração pós-operatória de ferro carboximaltose nos níveis de Hb, nos estoques de ferro e complicações pós-operatórias. Um total de 201 pacientes de cirurgias eletivas como grandes cirurgias ortopédicas, abdominais e geniturinárias foram randomizados para suplementação para uma dose de 1000 mg de carboximaltose férrica ou tratamento padrão (observação). As médias iniciais de Hb foram de 10,5 g/dL no grupo controle e 10,6 g/dL no grupo estudo, com aumento respectivo para 12,1 g/dL e 13 g/dL na quarta semana de pós-operatório ($p < 0,0001$). Os níveis de ferritina na quarta semana de pós-operatório foram maiores no grupo estudo (468 ng/mL, $p < 0,0001$). O número de bolsas de sangue transfundidas no grupo estudo (<1%) foi

menor que no grupo controle (5%) ($p = 0,035$). Não foram observados efeitos adversos com o uso de ferro por via endovenosa. Os autores concluíram que o uso pós-operatório da administração de carboximaltose férrica é eficaz no tratamento da anemia pós-operatória.

MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 DESENHO DE PESQUISA

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado de superioridade, paralelo e multicêntrico, com razão de alocação 1:1. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número 11904213.3.1001.5505 (Apêndice 1), o estudo foi registrado nas plataformas *clinicaltrials.gov* sob o identificador NCT01857011 (Apêndice 2) e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob o identificador RBR-2JGRKQ (Apêndice 3). O protocolo foi publicado de acordo com as recomendações do *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT) (CHAN *et al.*, 2013; MONTANO-PEDROSO *et al.*, 2016) (Anexo 1). O relato do ensaio clínico seguiu as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) *statement* (MOHER *et al.*, 2012) (Anexo 2). O projeto obteve fomento da FAPESP através de auxílio regular a pesquisa (2014/07710-6) (Apêndice 4).

4.2 CASUÍSTICA

De abril de 2014 a junho de 2016 foram selecionadas 56 pacientes pós-bariátricas, do sexo feminino, provenientes do ambulatório de Cirurgia Plástica do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual

(IAMSPE) e do setor de Cirurgia Plástica Pós-bariátrica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Todas as pacientes selecionadas leram a Carta de Informação e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 5), assim como responderam ao formulário de variáveis demográficas (Apêndice 6) na primeira avaliação.

Cálculo do tamanho da casuística

O tamanho da casuística de 56 pacientes (28 por grupo) foi calculado assumindo-se um poder de teste de 80% para detectar uma diferença mínima nos níveis de hemoglobina (Hb) de 1,5 g/dL, considerando-se um desvio padrão para os níveis de Hb de 1,84 g/dL (SULJEVIĆ *et al.*, 2003), um nível de significância de 0,05 com teste bicaudal e uma perda de seguimento de 10% (ENG, 2003; NOORDZIJ *et al.*, 2011) (Apêndice 7). Uma vez que cada aumento em 1 g/dL de Hb promove aumento de 1,2 a 7,4 no domínio vitalidade do questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey* (SF-36) e a diferença mínima clinicamente importante do domínio vitalidade do SF-36 é de cinco pontos, a diferença de 1,5 g/dL nos níveis de Hb foi considerada clinicamente relevante (GANDRA *et al.*, 2010; BJORNER *et al.*, 2007).

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão no estudo foram: sexo feminino, idade entre 18 e 55 anos, ex-obesas tratadas com cirurgia bariátrica pela técnica de gastroplastia vertical com derivação gastrojejunal em Y de Roux por

laparotomia, presença de deformidade da parede abdominal grau III na escala de Pittsburgh (SONG *et al.*, 2005), IMC pós-bariátrica abaixo de 32 kg/m², estabilizado há no mínimo seis meses.

Foram critérios de não inclusão: analfabetismo, tabagismo definido pelo fumo de cinco cigarros ou mais nos últimos 12 meses segundo os critérios de Russel (WEST *et al.*, 2005), coledolitíase evidenciada por ultrassonografia, hérnia incisional evidenciada por ultrassonografia, doenças sistêmicas não controladas, doenças da medula óssea, distúrbios hematológicos, presença de insuficiência renal ou hepática, infecção aguda, abdominoplastia prévia, uso de ferro por via endovenosa ou via oral nos últimos três meses, história de reação anafilática ao uso do ferro por via endovenosa, nível de Hb inferior a 11,5 g/dL, nível de ferritina inferior a 11 ng/mL ou superior a 100 ng/mL, índice de saturação de transferrina superior a 50% ou inferior a 16%, nível de vitamina B12 inferior a 210 pg/mL, nível de ácido fólico inferior a 3,3 ng/ml, nível de albumina inferior a 3 g/dL, proteína C reativa ultrasensível superior a 5 mg/L, volume corpuscular médio inferior a 80 fL, recusa a participar da pesquisa.

Foram critérios de exclusão: uso de ferro por via endovenosa ou via oral no período entre a inclusão da paciente no estudo e a realização da cirurgia, hemorragias no pós-operatório imediato com instabilidade hemodinâmica ou formação de hematomas com necessidade de drenagem no centro cirúrgico.

Randomização e Sigilo de Alocação

A geração da sequência aleatória foi realizada por um secretário que não estava envolvido no tratamento e na avaliação das pacientes, por meio do *web site* randomization.com (<http://www.randomization.com>). A

randomização foi fixa restritiva por blocos (Apêndice 8). O tamanho dos blocos (de quatro elementos) foi mantido em sigilo até o término da pesquisa. O sigilo de alocação foi assegurado por meio de envelopes selados, opacos e numerados contendo um papel carbono e alumínio no seu interior. Os envelopes foram abertos pelo cirurgião principal no pós-operatório imediato de acordo com sua sequência numérica, determinando a qual grupo a paciente seria alocada. Antes da abertura do envelope o cirurgião escrevia o nome da paciente sobre o envelope. Devido à presença do papel carbono no interior do envelope, o nome da paciente ficava escrito no papel que continha o grupo de alocação antes mesmo da abertura do envelope, preservando assim a alocação da paciente definida pela randomização (SCHULZ & GRIMES, 2002).

4.3 ETAPAS EXPERIMENTAIS

As descrições dos procedimentos e intervenções seguiram as recomendações do *Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist* (HOFFMANN *et al.*, 2014).

Abdominoplastia Pós-Bariátrica

As pacientes do grupo Estudo e do grupo Controle foram submetidas à abdominoplastia dita mista, também chamada de abdominoplastia em âncora (COSTA, LANDECKER, MANTA, 2004). A demarcação do excedente de pele a ser ressecado foi feita pela equipe cirúrgica na véspera da cirurgia, com a paciente em pé e por manobras bimanuais para o cálculo das dimensões dos fusos vertical mediano e horizontal suprapúbico. A

marcação da incisão foi guiada pela estimativa do tamanho da peça a se ressecar visando evitar a necessidade intraoperatória de descolar o retalho ou suturar a pele com tensão. As margens poderiam ser ampliadas no intraoperatório conforme o julgamento da equipe cirúrgica.

Todas as abdominoplastias foram feitas sob anestesia geral, com sondagem vesical, meias antitrombose e compressão pneumática intermitente nos membros inferiores. A quimioprofilaxia para eventos tromboembólicos foi indicada apenas em pacientes que apresentassem escore de Caprini superior a 8 pontos (DAVISON & CLEMENS, 2008; PANNUCCI *et al.*, 2016). Não foi realizada infiltração com substâncias vasoconstritoras. A cirurgia foi iniciada pela ressecção do fuso vertical e depois pelo fuso horizontal. A incisão da pele foi feita a bisturi e o restante da dissecação até a aponeurose assim como a remoção da peça com eletrocautério. As pacientes receberam infusão de solução salina fisiológica no intraoperatório de manutenção (1,5mL por kg por hora) (GRATHWOHL *et al.*, 1996). A quantidade de solução salina infundida durante o ato cirúrgico foi contabilizada para cada paciente.

Após pesagem da peça cirúrgica e revisão de hemostasia com eletrocautério e ligaduras quando necessário, procedeu-se à correção da diástase abdominal, com plicatura mediana da margem medial da lâmina anterior da aponeurose dos músculos retos do abdome, com fio inabsorvível monofilamentar de nylon 2-0. O umbigo foi reconstituído com dois retalhos cutâneos retangulares suturados na aponeurose com fio de nylon 3-0.

Realizaram-se pontos de adesão com fio de poliglactina 3-0 entre a aponeurose anterior dos músculos retos e transversos do abdome e a camada adiposa dos retalhos, seis no componente vertical da área cruenta e seis a dez no componente horizontal. Dois drenos de sucção a vácuo de 4,8

mm de diâmetro foram inseridos e permaneceram entre a aponeurose anterior dos músculos retos e transversos do abdome e a camada adiposa dos retalhos, sendo exteriorizados na região púbica.

Realizou-se sutura do plano adiposo, entre as margens dos retalhos, com pontos separados de fio monofilamentar de nylon 3-0, subdérmicos com fio de poliglecaprona 4-0 e sutura contínua com fio de poliglecaprona 4-0 em plano intradérmico (Figura 1).

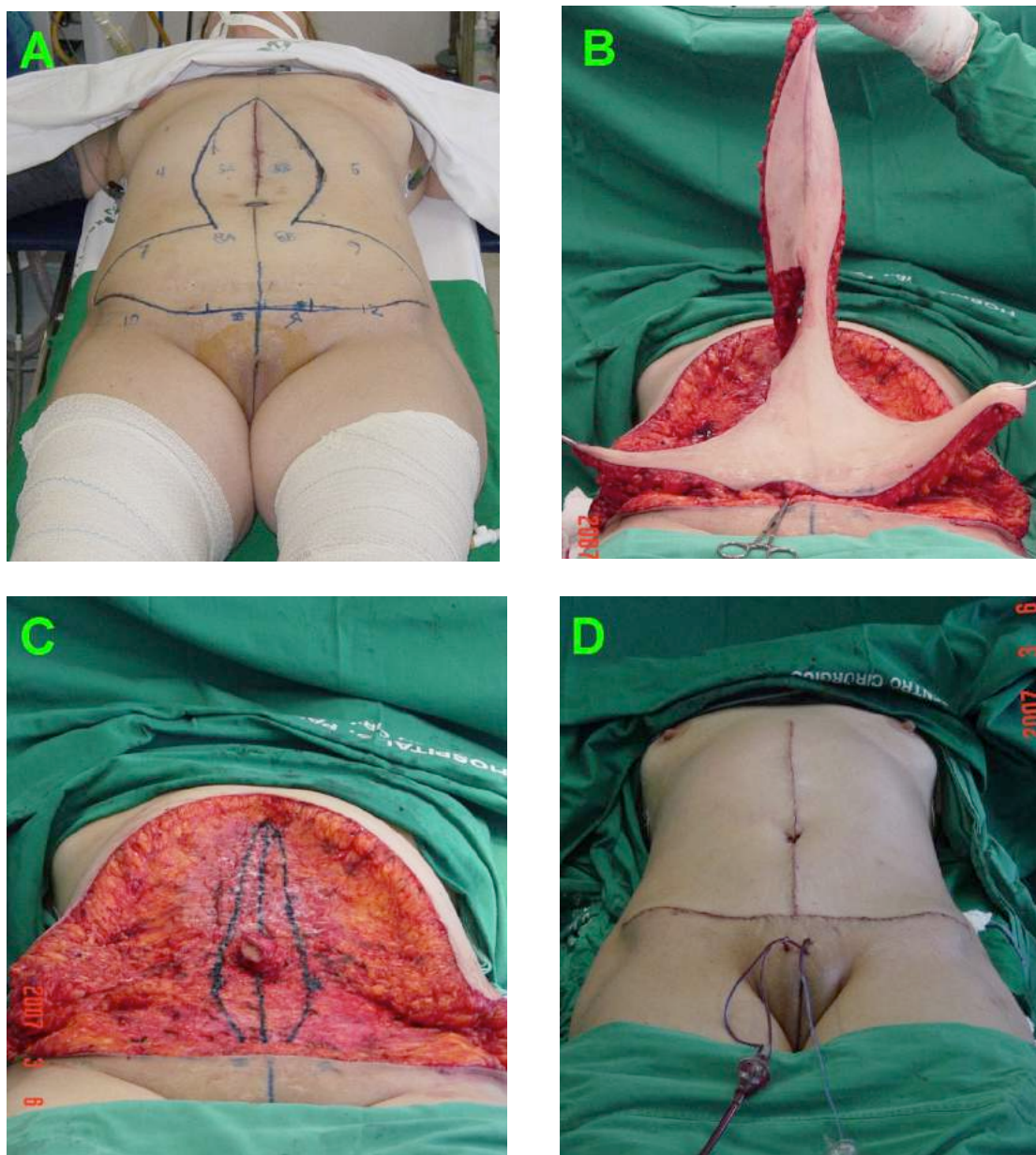


FIGURA 1 – Etapas da abdominoplastia pós-bariátrica: A) Paciente previamente demarcada, sob anestesia geral, em decúbito dorsal na mesa de operação. B) Ressecção da peça em monobloco. C) Área cruenta pós-hemostasia. Demarcação da área de plicatura dos músculos reto do abdome. D) Sutura e dreno.

As cirurgias foram realizadas pelas equipes do Setor de Cirurgia Plástica do IAMSPE e do Setor de Cirurgia Plástica Pós-Bariátrica da Disciplina de Cirurgia Plástica da UNIFESP, com participação do autor deste estudo em todos os procedimentos.

A operação produziu cicatriz em “âncora” na parede anterior do abdome. O limite cranial da cicatriz mediana foi a projeção superficial do processo xifoide do esterno e o caudal foi de sete centímetros acima da junção dos grandes lábios da vulva. A cicatriz horizontal teve como limites laterais máximos a projeção da linha axilar posterior direita e esquerda, sempre abaixo da projeção das cristas ilíacas (Figura 2).

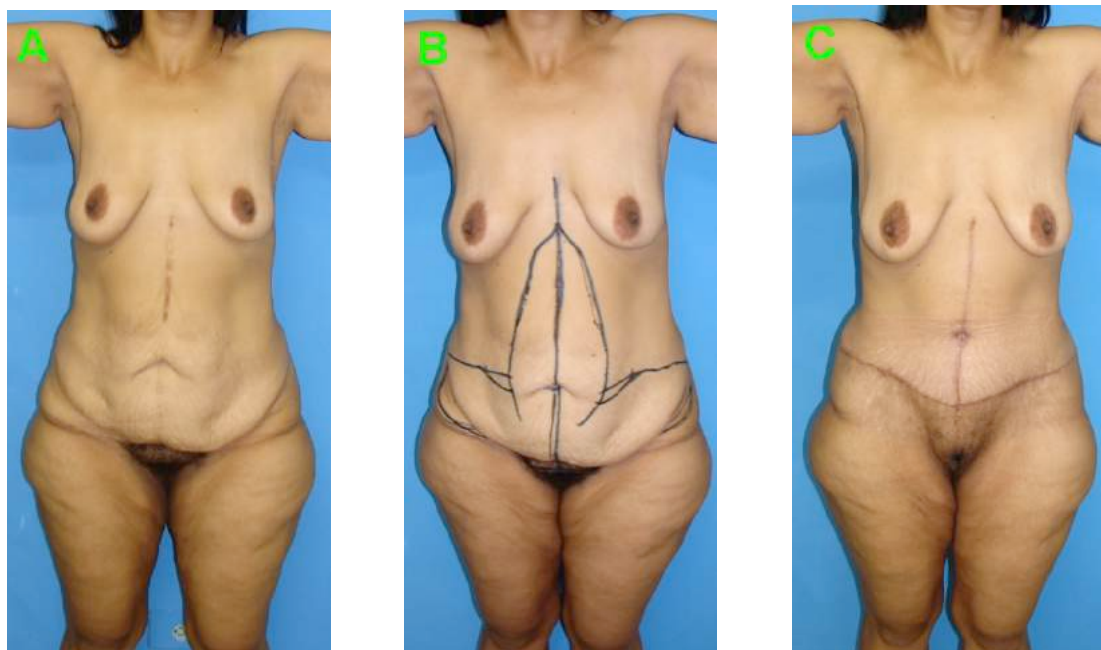


FIGURA 2 - A) Pré-operatório demonstrando cicatriz mediana prévia e flacidez na região supraumbilical. B) Demarcação pré-operatória. C) Pós-operatório de quatro semanas demonstrando cicatriz final.

Suplementação de Ferro

As pacientes do grupo Estudo receberam, no pós-operatório imediato, 200 mg de ferro sacarato por via endovenosa (TAKEDA PHARMA LTDA.) diluído em 200 mL de soro fisiológico em 60 minutos (Anexos 3 e 4). Nesta formulação não é necessária uma dose teste (AUERBACH & BALLARD, 2010). A mesma dose foi administrada no primeiro dia pós-operatório da abdominoplastia pós-bariátrica, totalizando 400 mg de suplementação de ferro por via endovenosa para cada paciente do grupo Estudo. A administração foi realizada pela equipe de enfermagem de acordo com as especificações recomendadas para administração do ferro por via endovenosa, com monitoramento dos sinais vitais e de possíveis reações adversas (FIGUEIREDO, 2010).

As pacientes do grupo Controle receberam no pós-operatório suplementação adicional de ferro por via oral, com ingestão de um comprimido de 100 mg de ferripolimaltose (TAKEDA PHARMA LTDA) após o jantar e um comprimido após o almoço (Anexos 3 e 5). As pacientes do grupo Controle foram orientadas a manter esta suplementação adicional de ferro por via oral durante todo o seguimento do estudo.

Cuidados Concomitantes

Após o término da cirurgia, as pacientes permaneciam na sala de recuperação pós-anestésica e eram posteriormente encaminhadas ao leito hospitalar, tendo recebido solução salina de manutenção nas primeiras 12h de pós-operatório. A sondagem vesical foi retirada com 24h de pós-

operatório e a deambulação precoce foi estimulada. Todas as pacientes receberam alta hospitalar no segundo dia pós-operatório com prescrição de antibióticos (cefadroxila 500 mg via oral de 12/12 h), analgésicos (dipirona sódica 1000 mg via oral de 6/6 h) e anti-inflamatórios (celecoxibe 200 mg via oral de 12/12 h) para uso durante a primeira semana de pós-operatório.

Os drenos de sucção foram retirados quando seu débito era inferior a 50 mL em 24h (JANIS, KHANSA, KHANSA, 2016). Adotou-se uma prática restritiva de transfusão de sangue, em que nenhuma paciente receberia transfusão de sangue enquanto seus níveis de Hb permanecessem acima de 7 g/dL (CARSON *et al.*, 2016).

Tanto para o grupo Estudo como o grupo Controle foi orientada a manutenção, no pós-operatório, da suplementação de vitaminas e minerais de rotina para as pacientes pós-bariátricas, sob a forma de uso diário do suplemento pré-natal (Materna® - laboratório Wyeth), o qual contém, entre outros elementos, 60 mg de ferro, 1 mg de ácido fólico e 12 µg de vitamina B12 (DALCANALE *et al.*, 2010).

Todas as pacientes receberam uma lista com orientações nutricionais em que foram aconselhadas a comer seis vezes por dia, mastigar bem os alimentos, evitar alimentos gordurosos e doces e incluir frutas e vegetais na dieta (Apêndice 9). Não foi permitido o uso de outros suplementos alimentares ou vitamínicos além dos recomendados na pesquisa durante o seguimento do estudo.

Aderência

Sessões de lembretes da importância da aderência:

Sessões de lembretes face a face quanto a importância da aderência ao tratamento foram realizadas na véspera da cirurgia e em cada retorno pós-operatório pelo pesquisador principal (NIEUWLAAT *et al.*, 2014). Tais sessões incluíram:

- A importância de seguir as recomendações médicas quanto ao uso dos medicamentos. Além disso, para facilitar a aderência, a ingestão dos medicamentos foi associada a atividades diárias dos pacientes, no caso, a tomada de refeições.
- Instruções claras, na forma verbal, foram fornecidas para todas as prescrições e, após questionar se a paciente tinha dúvidas, solicitava-se que ela repetisse as instruções em suas próprias palavras.

Avaliação da aderência:

Dois métodos indiretos para medir a adesão do paciente ao uso da medicação foram utilizados: o teste de Morisky-Green e o teste de Haynes-Sackett (HAYNES *et al.*, 1980; MORISKY, GREEN, LEVINE, 1986; SANTA HELENA, NEMES, ELUF-NETO, 2008; BEN, NEUMANN, MENGUE, 2012; STEWART, MC NAMARA, GEORGE, 2014). O teste de Morisky-Green consiste em quatro perguntas: 1) “Você alguma vez se esqueceu de tomar seu remédio?”; 2) “Você às vezes é descuidado para tomar seu remédio?”; 3) “Quando você se sente melhor, às vezes você para de tomar seu remédio?”; 4) “Às vezes, se você se sente pior quando toma o

remédio, você para de tomá-lo?”. Uma resposta afirmativa a qualquer uma dessas perguntas classificava o indivíduo como não-aderente. O teste de Haynes-Sackett consiste na seguinte afirmação e questão: “Muitas pessoas têm algum tipo de problema para tomar seus remédios. Nos últimos 30 dias, o(a) Sr.(a) teve dificuldades para tomar seus remédios?”. A resposta afirmativa classificava o indivíduo como não-aderente. Ambos os métodos foram utilizados pelo pesquisador em cada retorno do paciente para quantificar a aderência ao tratamento, onde a resposta afirmativa em qualquer um dos dois métodos classificava o paciente como não-aderente (Apêndice 6).

4.4 DESFECHOS

O desfecho primário foi a detecção de uma diferença mínima de 1,5 g/dL das médias dos níveis de Hb na oitava semana de pós-operatório entre o grupo Estudo e o grupo Controle. Os desfechos secundários foram: variáveis laboratoriais (hematológicas, perfil do ferro e atividade inflamatória), qualidade de vida, efeitos adversos e complicações cirúrgicas.

Variáveis Laboratoriais

Além das coletas dos exames laboratoriais pré-operatórios para programação do procedimento cirúrgico e para utilização nos critérios de inclusão/não-inclusão, as pacientes do grupo Estudo e do grupo Controle foram submetidas a exames laboratoriais para avaliação dos níveis de Hb, contagem de reticulócitos, perfil do ferro (ferritina, índice de saturação de transferrina, ferro) e atividade inflamatória (proteína C reativa) em quatro

momentos: na véspera da cirurgia e com uma semana, quatro semanas e oito semanas após a abdominoplastia pós-bariátrica. As pacientes também foram submetidas a exames laboratoriais para avaliação dos níveis de Hb no segundo dia pós-operatório, momento em que receberam alta hospitalar. As pacientes foram contatadas por telefone para confirmar sua presença para realização dos exames laboratoriais na véspera da coleta (THOMA *et al.*, 2008a).

As amostras para os exames laboratoriais foram colhidas no laboratório do IAMSPE e no laboratório do Hospital São Paulo (hospital escola da UNIFESP), seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial. Todas as pacientes receberam instrução verbal pelo autor deste estudo, com orientações e recomendações sobre a coleta para os exames laboratoriais. As solicitações dos exames laboratoriais foram preenchidas pelo autor deste estudo para todas as pacientes. As pacientes realizaram as coletas pela manhã, após um período de oito horas de jejum (DALE, BURRITT, ZINSMEISTER, 2002).

Os níveis de Hb e reticulócitos foram mensurados no contador hematológico automatizado CELL-DYN 3700® (Abbott Diagnostic Division Cell-Dyn Systems, Santa Clara, Califórnia, EUA). A dosagem da Hb foi mensurada pelo método da cianometemoglobina, com leitura da absorbância da luz em 540 nm no espectrofotômetro. A contagem dos reticulócitos, em porcentagem dos eritrócitos, foi obtida através da coloração do ácido ribonucleico dos reticulócitos com novo azul-de-metileno e análise da dispersão da luz a 10° e 90° no canal óptico. Para obtenção da contagem absoluta de reticulócitos, multiplicou-se a contagem de reticulócitos em porcentagem pela contagem absoluta de eritrócitos também obtida no contador hematológico.

Os níveis de ferro sérico e transferrina foram mensurados no analisador bioquímico automatizado OLYMPUS AU600® (Diamond Diagnostics, Holliston, Massachusetts, EUA). Os níveis de ferro sérico foram determinados através do método colorimétrico tendo como reagente o cromógeno ferrozina. Para a mensuração da transferrina, empregou-se o sistema imunoturbidimétrico. Os valores da transferrina foram utilizados para cálculo do Índice da Saturação de Transferrina (IST). O valor do IST foi calculado usando-se a fórmula descrita por TURATI *et al.*, 1997 com base nos valores do ferro sérico e da transferrina: saturação de transferrina (%) = $[71,24 \times \text{ferro sérico } (\mu\text{g/dL}) / \text{transferrina } (\text{mg/dL})]$.

A ferritina teve seus valores mensurados no instrumento ACCESS® 2 (Beckman Coulter, Brea, Califórnia, EUA) por meio do método imunoenzimático por quimiluminescência. A proteína C reativa foi mensurada pelo método nefelométrico. Todos os instrumentos utilizados nesta pesquisa foram submetidos a controles internos (do fabricante) e externos pelo Programa de Excelência para Laboratórios Médicos ligado à Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial.

Qualidade de Vida

A qualidade de vida foi avaliada através de questionário genérico SF-36 (Anexo 6) e questionário específico para sintomas de fadiga relacionados a anemia: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue) (Anexo 7) (WARE & SHERBOURNE, 1992; YELLEN *et al.*, 1997; ACASTER *et al.*, 2015). Foi obtida uma licença para utilização do questionário FACIT-Fatigue para este ensaio clínico (Apêndice 10). Ambos os questionários foram traduzidos e validados para o português, sendo administrados na forma autoaplicada assistida na

véspera da cirurgia e com uma, quatro e oito semanas de pós-operatório (CICONELLI *et al.*, 1999; ISHIKAWA *et al.*, 2010) (Anexo 8). As pacientes inicialmente respondiam ao questionário específico FACIT-Fatigue e depois respondiam ao questionário genérico SF-36. O autor deste estudo manteve-se a disposição em sala adjacente para eventuais esclarecimentos. Os questionários foram pontuados conforme orientação dos autores dos questionários (Anexos 9 e 10).

Eventos Adversos

Os eventos adversos foram estimados através da mensuração da diferença entre os dois grupos na proporção de efeitos adversos leves (graus 1 e 2) e graves (graus 3, 4 e 5) que foram possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados ao uso da suplementação de ferro durante o seguimento do estudo. A versão 4 do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTAE v4.0) foi usada para graduar os efeitos adversos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2012).

Foram considerados efeitos adversos leves o desenvolvimento de rubor transitório, tontura, prurido, taquicardia, mialgia, tremores, dispepsia, constipação, diarreia, náuseas com melhora após suspensão da medicação ou tratamento sintomático. Foram considerados efeitos adversos graves a manutenção dos sintomas mesmo após interrupção da medicação e tratamento, necessidade de hospitalização, broncoespasmo, hipotensão, choque anafilático e morte (MACDOUGALL *et al.*, 2016).

A equipe de enfermagem responsável pela administração do ferro por via endovenosa foi orientada a avaliar a ocorrência de possíveis efeitos adversos leves ou graves durante a infusão da medicação e a contatar o pesquisador caso um efeito adverso fosse detectado. Uma lista padronizada

contendo os principais efeitos adversos foi utilizada pela equipe de enfermagem para registrar os possíveis efeitos adversos (Apêndice 6). No momento da alta hospitalar as pacientes também foram questionadas sobre a ocorrência de efeitos adversos durante a administração do ferro por via endovenosa.

A cada retorno ambulatorial, as pacientes foram indagadas sobre os efeitos adversos que apresentaram desde o retorno anterior. Uma lista padronizada contendo os efeitos adversos mais comuns da suplementação de ferro foi usada pelo autor da pesquisa (Apêndice 6). Os casos que necessitassem da interrupção definitiva da medicação seriam considerados como falha de tratamento.

Complicações cirúrgicas

As complicações pós-operatórias, classificadas em sistêmicas e locais, foram avaliadas nas oito semanas de seguimento pós-operatório e seus percentuais comparados entre os grupos Estudo e Controle. As complicações consideradas sistêmicas foram: necessidade de reinternação hospitalar, perda sanguínea pós-operatória com indicação de transfusão de sangue, trombose venosa profunda (diagnosticada em exame de ultrassom), tromboembolismo pulmonar (diagnosticada em exame de angiotomografia) e morte.

As complicações consideradas locais foram: seroma (acúmulo de líquido seroso no subcutâneo evidente no exame físico após a retirada do dreno e aspirado pelo menos uma vez), hematoma (acúmulo de líquido hemático no subcutâneo evidente no exame físico após a retirada do dreno e aspirado pelo menos uma vez), infecção de ferida (saída de secreção purulenta pela incisão ou presença de dor, rubor ou calor local com

abertura da linha de sutura, deiscência de ferida (definida como separação das margens da ferida com necessidade de tratamento clínico ou cirúrgico) e necrose (definida pela presença de tecido desvitalizado em toda a espessura da pele com necessidade de debridamento cirúrgico) (HORAN *et al.*, 1992; STANNARD *et al.*, 2012). As complicações locais foram avaliadas por cirurgiões plásticos especialistas pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica que foram mantidos cegos quanto ao grupo de alocação das pacientes.

Avaliações adicionais

Inquérito alimentar

Com a finalidade de verificar se houve diferença no consumo alimentar de ferro entre os dois grupos foi realizado um inquérito alimentar. Na oitava semana de pós-operatório, as pacientes responderam ao recordatório alimentar de 24 horas, no qual relataram o consumo de todos os alimentos e bebidas ingeridos durante o dia anterior, desde o jejum até o jantar (FREUDENHEIM, 1993). O recordatório foi aplicado por profissional nutricionista. O programa NutWin versão 3.0, desenvolvido e validado pela Universidade Federal de São Paulo, foi utilizado para calcular o aporte de ferro pela dieta (ANÇÃO *et al.*, 2002) (Anexo 11).

Menstruação

Uma vez que um sangramento menstrual prolongado superior a 7 dias pode repercutir nos níveis de Hb, todas as pacientes foram questionadas quanto a ocorrência de um sangramento menstrual superior a 7 dias durante o seguimento (SAVARIS & BRAUN, 2007). Além disso, um pictograma menstrual validado (Anexo 12) foi utilizado ao término do seguimento para quantificar a última perda sanguínea menstrual em mililitros (WYATT *et al.*, 2001). O pictograma contendo várias representações de absorventes e tampões com diferentes impregnações de sangue era apresentado para as pacientes, as quais indicavam os tipos de absorventes ou tampões que melhor representavam sua última menstruação e a quantidade de cada um deles. A fim de preservar a acurácia desta avaliação foi solicitado para todas as pacientes que, no seu período menstrual, utilizassem durante o seguimento do estudo a mesma marca de absorvente (Intimus®) ou tampão (Tampax®).

Mascaramento

O estudo foi aberto, sem o mascaramento dos pacientes ou dos pesquisadores quanto ao grupo de alocação (POTGIETER *et al.*, 2007). Entretanto, os cirurgiões que avaliaram a incidência de complicações locais (um cirurgião da equipe do Hospital São Paulo e outro cirurgião da equipe do Hospital do Servidor Público Estadual) foram mantidos cegos quanto ao grupo de alocação das pacientes. Tais cirurgiões, ambos com mais de cinco anos de formação cirúrgica em cirurgia plástica, foram informados do objetivo do estudo no início da pesquisa e avaliaram as pacientes no pós-operatório quanto a incidência de complicações conforme definições do

protocolo. Um instrumento padronizado de coleta de dados desprovido de informações sobre o grupo de alocação da paciente foi utilizado para estas avaliações (Apêndice 11). Foi solicitado para as pacientes que não mencionassem a qual grupo pertenciam para o cirurgião avaliador. Além disso, as pacientes não foram informadas quanto ao resultado de seus exames laboratoriais durante o seguimento do estudo (KALLICH *et al.*, 2006).

Análise Estatística

O relato da análise estatística realizada seguiu as recomendações do *Statistical Analyses and Methods in the Published Literature (SAMPL) Guidelines* (LANG & ALTMAN, 2015). Os dados foram analisados por intenção de tratar.

Os dados foram transpostos para o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0 (*Statistical Package for Social Sciences*, Inc., Chicago, Ill.) e Minitab 16 (Minitab Inc.). Os dados foram inicialmente avaliados descritivamente por meio de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, máximo).

Os grupos Estudo e Controle foram comparados em suas variáveis demográficas quantitativas (idade, índice de massa corporal, tempo de cirurgia bariátrica, peso da peça cirúrgica, reposição volêmica intraoperatória, inquérito alimentar, menstruação e variáveis laboratoriais) através do teste de análise de variâncias (ANOVA) (KIM, 2014). Já as variáveis qualitativas (história de anemia prévia, presença de comorbidades, uso prévio de ferro por via endovenosa, uso prévio de ferro via oral, transfusão de sangue prévia) foram avaliadas através do teste de igualdade de proporções (CHAN & ZHANG, 1999).

Para analisar o comportamento das variáveis quantitativas dependentes: Hb, reticulócitos, perfil de Ferro, PCR e qualidade de vida em momentos distintos, utilizou-se o modelo *General Linear Models* (GLM), modelo estatístico paramétrico mais abrangente que a ANOVA (SCOTT, FLAHERTY, CURRALL, 2014). Quando o modelo GLM sinalizava efeito de interação entre grupo e tempo, utilizou-se a comparação múltipla de Tukey (*post hoc*) para comparar todos os períodos analisados aos pares e identificar, com precisão, entre quais períodos ocorria a diferença (TUKEY, 1949). Não houve necessidade de testar a normalidade dos resíduos uma vez que, pela aplicação do Teorema do Limite Central, a quantidade de indivíduos presentes na casuística implica que a distribuição tende a uma distribuição Normal.

Para as variáveis de Hb e ferritina também foram realizadas análises ajustadas com o teste da análise de covariância (ANCOVA) levando em consideração os valores correspondentes ao tempo inicial (pré-operatório) para os grupos Estudo e Controle.

A variável Hb foi avaliada quanto ao seu déficit (*déficit de Hb = nível de Hb final – nível de Hb inicial*) nos grupos Estudo e Controle, assim como na sua eficiência de recuperação (
$$Eficiência = \frac{Nível\ de\ Hb\ final - Nível\ de\ Hb\ inicial}{Nível\ de\ Hb\ inicial} * 100$$
) para ambos os grupos. O nível de Hb final correspondeu ao nível de Hb na oitava semana de pós-operatório. A eficiência é uma medida relativa que reflete a capacidade de recuperação dos níveis de Hb. Para estas análises foi utilizado o teste de ANOVA.

Para análise das variáveis categóricas referentes a complicações cirúrgicas e efeitos adversos, utilizou-se o teste de igualdade de duas proporções. Este teste também foi utilizado para comparar as proporções das pacientes que permaneceram ao término do seguimento (oitava

semana) com anemia ($Hb < 12$ g/dL), com deficiência de ferro definida por ferritina < 30 ng/mL e com deficiência de ferro definida por ferritina < 11 g/dL entre os grupos Estudo e Controle. Tais comparações foram definidas *a priori*.

Os testes estatísticos foram bicaudais. Considerou-se um nível de significância (risco α) de 5% e intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Fluxograma dos participantes

De abril de 2014 a junho de 2016, 102 pacientes com grande perda ponderal após a cirurgia bariátrica foram inicialmente avaliados quanto aos critérios de elegibilidade para o estudo. Quarenta e seis pacientes não contemplaram os critérios de inclusão/não-inclusão. Os motivos que levaram tais pacientes a não serem incluídos são apresentados no diagrama do fluxo de pacientes, conforme recomendação do *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* (Figura 3).

Cinquenta e seis pacientes que contemplaram os critérios de elegibilidade foram randomizadas, sendo 28 alocadas no grupo Estudo e 28 no grupo Controle. Verificou-se, após realização do procedimento cirúrgico de uma paciente randomizada e alocada para o grupo Estudo, que a mesma apresentava um nível de ferritina colhido na véspera da cirurgia elevado (ferritina = 211 ng/mL). Quando questionada, tal paciente admitiu que havia sido submetida a suplementação de ferro por via endovenosa três dias antes da cirurgia, o que levou a sua exclusão da pesquisa (Figura 3). Não houve perdas de seguimento ou desvios do protocolo. Não houve encerramento do estudo antes do planejado.

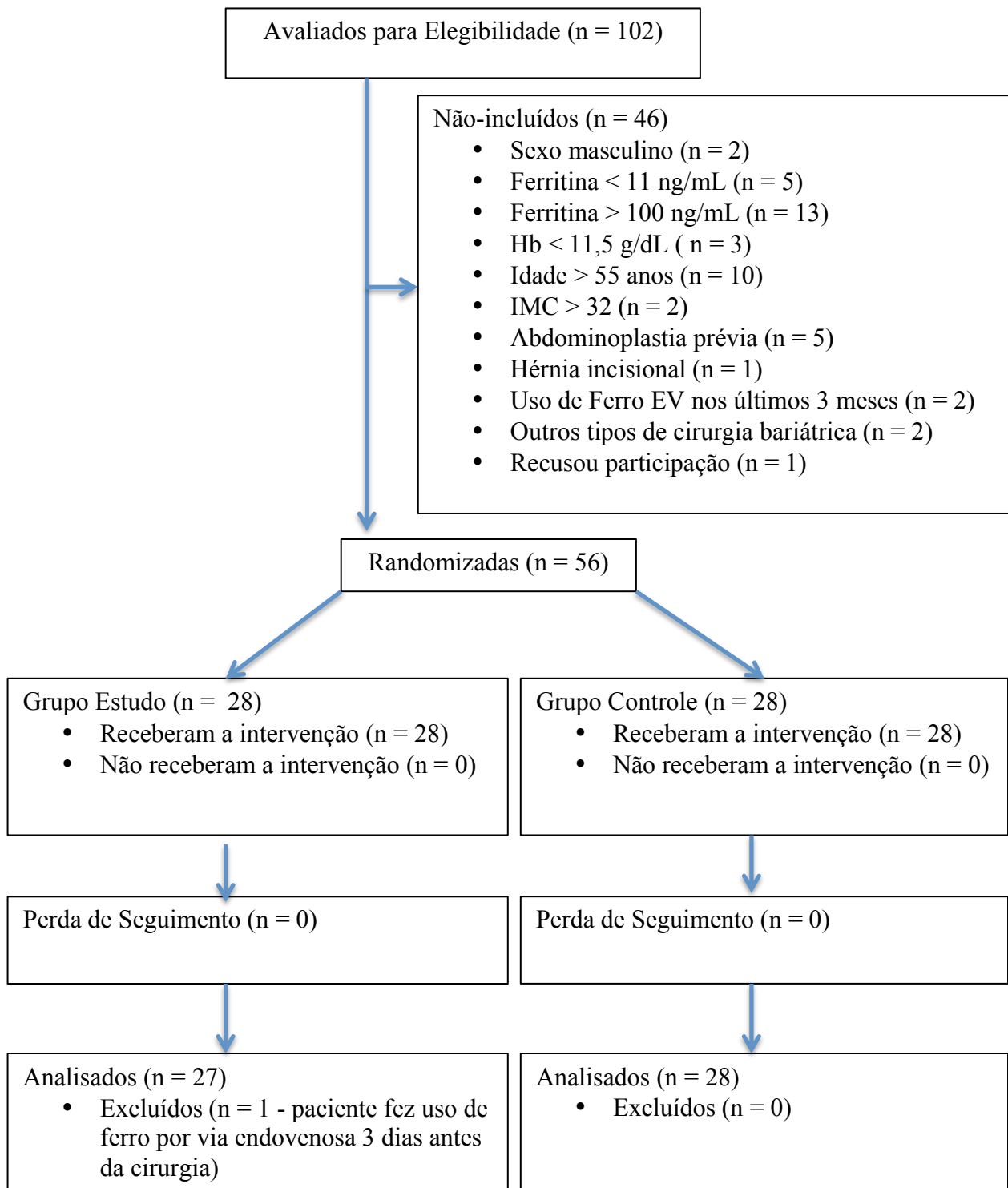


Fig. 3 Fluxograma do ensaio clínico conforme recomendação do CONSORT disponível em www.consort-statement.org

5.2 Características Basais

5.2.1 Variáveis demográficas e características clínicas quantitativas

As variáveis demográficas e características clínicas quantitativas (idade, índice de massa corporal, tempo de cirurgia bariátrica, quantidade de peso perdido após a cirurgia bariátrica) das 27 pacientes do grupo Estudo e 28 pacientes do grupo Controle, avaliadas através do teste de análise de variâncias (ANOVA), encontram-se na Tabela 1. A Tabela 2 contém as variáveis laboratoriais basais nos dois grupos.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos para todas as variáveis quantitativas ou laboratoriais, exceto quanto ao Índice de Massa Corporal (média de 25,96 kg/m² no grupo Controle e 27,54 kg/m² no grupo Estudo, p = 0,049).

Tabela 1 - Variáveis demográficas e características clínicas quantitativas basais nos grupos Estudo e Controle (teste de ANOVA)

Variáveis Demográficas		Média	Desvio Padrão	Min	Max	p
Idade (anos)	Controle	43,68	7,35	27,0	55,0	0,369
	Estudo	41,78	8,20	21,0	55,0	
IMC (kg/m ²)	Controle	25,96	3,01	21,5	31,5	0,049*
	Estudo	27,54	2,83	22,7	32,0	
Tempo de Bariátrica (meses)	Controle	54,19	33,99	19,0	130,0	0,917
	Estudo	53,28	30,31	15,0	121,0	
Perda de Peso (kg)	Controle	45,96	10,24	30,0	70,0	0,380
	Estudo	43,30	12,08	27,0	68,0	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IMC – Índice de Massa Corporal, * significância a 5%

Tabela 2 - Variáveis laboratoriais basais nos grupos Estudo e Controle (teste de ANOVA)

Variáveis Laboratoriais		Média	Desvio Padrão	Min	Max	p
Hb (g/dL)	Controle	12,71	1,06	11,5	14,5	0,871
	Estudo	12,24	1,09	11,5	14,4	
IST (%)	Controle	22,29	9,95	16,0	46,0	0,556
	Estudo	24,33	14,87	16,0	50,0	
Ferritina (ng/mL)	Controle	27,83	24,20	11,0	97,0	0,493
	Estudo	32,15	28,40	11,0	96,2	
PCR (mg/L)	Controle	0,42	1,03	0,0	5,0	0,630
	Estudo	0,63	1,99	0,0	5,0	
Albumina (g/dL)	Controle	4,13	0,25	3,5	4,5	0,884
	Estudo	4,15	0,37	3,5	4,8	
Ácido Fólico (ng/mL)	Controle	15,74	6,20	3,3	24,0	0,474
	Estudo	14,43	6,31	3,4	24,0	
Vitamina B12 (pg/mL)	Controle	411,91	244,72	210,0	1380	0,660
	Estudo	445,72	281,01	210,0	1000	
T4l (ng/dL)	Controle	1,43	1,60	0,8	9,3	0,285
	Estudo	1,09	0,25	0,7	1,9	
Contagem de reticulócitos	Controle	54.226	17.081	13.380	87.560	0,560
	Estudo	57.128	18.183	28.260	89.820	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, Hb – Hemoglobina, IST – Índice de saturação de transferrina, PCR – Proteína C Reativa, T4l – Tiroxina livre, * - significância a 5%

5.2.2 Características clínicas qualitativas

As características clínicas qualitativas (anemia pós-bariátrica prévia, uso prévio de ferro por via endovenosa, uso prévio de ferro por via oral, recebimento prévio de transfusão de sangue, presença de comorbidades) das 27 pacientes do grupo Estudo e 28 pacientes do grupo Controle, avaliadas através do teste de Igualdade de Duas Proporções, encontram-se na Tabela 3.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos para todas as variáveis qualitativas.

Tabela 3 - Características clínicas qualitativas basais nos grupos Estudo e Controle (teste de Igualdade de Duas Proporções)

Variável demográfica	Controle		Estudo		p
	n	%	n	%	
Anemia Pós-Bariátrica prévia	10	35,7%	14	51,9%	0,228
Comorbidades	8	28,6%	8	29,6%	0,931
Uso prévio de Ferro endovenoso	7	25,0%	12	44,4%	0,130
Uso prévio de Ferro VO	7	25,0%	13	48,1%	0,074
Transfusão de sangue prévia	1	3,6%	1	3,7%	0,979

5.2.3 Avaliações adicionais de variáveis quantitativas

Avaliações adicionais abrangendo: peso da peça cirúrgica, reposição volêmica intraoperatória, consumo alimentar de ferro (recordatório 24 h) e perda sanguínea menstrual encontram-se na Tabela 4.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos para todas as variáveis quantitativas adicionais. Além disso, nenhuma das pacientes participantes da pesquisa relatou ter apresentado menstruação superior a sete dias durante o seguimento do estudo.

Tabela 4 - Avaliações adicionais de variáveis quantitativas obtidas no intraoperatório e pós-operatório da abdominoplastia pós-bariátrica nos grupos Estudo e Controle (teste de ANOVA)

Variáveis Quantitativas		Média	Desvio Padrão	Min	Max	p
Peso da Peça cirúrgica (g)	Controle	1.507	581	548	2.450	0,369
	Estudo	1.700	961	450	4.320	
Reposição volêmica Intraoperatória (mL)	Controle	2.172	687	800	3.250	0,327
	Estudo	1.980	712	600	3.000	
Perda sanguínea menstrual (mL)	Controle	63,21	91,77	0,0	420,0	0,592
	Estudo	50,56	81,62	0,0	351,0	
Consumo alimentar de ferro (recordatório 24h) (mg)	Controle	7,86	2,88	2,2	15,4	0,815
	Estudo	7,67	2,45	4,5	11,8	

5.3 Hemoglobina

Os níveis de hemoglobina (Hb) ao longo do tempo nos grupos Estudo e Controle encontram-se na Tabela 5. A análise de covariância (ANCOVA) comparou os valores de Hb entre os grupos de forma ajustada, levando em consideração os valores de Hb pré-operatórios em ambos os grupos. Embora não houve diferenças estatisticamente significantes nos valores de Hb entre os grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos utilizando o teste de ANOVA, a análise ajustada (ANCOVA) detectou um aumento estatisticamente significativo dos valores de Hb na oitava semana de pós-operatório no grupo Estudo ($p = 0,009$). Como o menor valor de Hb observado durante a pesquisa foi de 7,9 g/dL, nenhuma paciente da casuística recebeu transfusão de sangue.

Tabela 5 – Níveis de Hemoglobina (g/dL) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA e ANCOVA)

Hemoglobina (g/dL)		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	P (ANOVA)	P (ANCOVA)
Hb – pré	Controle	12,71	1,06	11,5	14,5	0,39	0,871	_____
	Estudo	12,24	1,09	11,5	14,4	0,40		
Hb – 2 dias	Controle	10,96	1,35	7,9	13,9	0,50	0,371	0,777
	Estudo	10,67	1,00	8,6	12,6	0,38		
Hb – 1 semana	Controle	11,86	1,34	8,5	14,9	0,50	0,958	0,227
	Estudo	11,88	1,06	9,6	13,7	0,40		
Hb – 4 semanas	Controle	12,46	1,43	9,1	14,8	0,53	0,705	0,058
	Estudo	12,58	0,93	10,3	14,5	0,35		
Hb – 8 semanas	Controle	12,54	1,18	9,8	14,7	0,44	0,357	0,009*
	Estudo	12,80	0,81	10,2	14,1	0,31		

Hb – Hemoglobina, Min – valor mínimo, Max - valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%, * - significância a 5%

A proporção de pacientes nos grupos Estudo e Controle que permaneceram com anemia ($Hb < 12g/dL$) na oitava semana de pós-operatório, assim como a proporção de pacientes que recuperaram seus níveis de Hb pré-operatórios ao término do seguimento encontram-se na tabela 6. Não foram detectadas diferenças estatísticas entre os dois grupos ($p = 0,068$ e $p = 0,051$; respectivamente).

Tabela 6 – Percentual de pacientes com anemia (Hb < 12g/dL) ao término do seguimento e percentual de pacientes que recuperaram seus níveis de hemoglobina pré-operatórios nos Grupos Estudo e Controle (Teste de igualdade de duas proporções)

Hemoglobina	Controle	Estudo	p
Hb < 12 g/dL na 8 ^o semana	25,9%	7,4%	0,068
Recuperação do nível de Hb pré-operatório	48,1%	74,1%	0,051

Hb - hemoglobina

Os valores de déficit/ganho de Hb, representados pela diferença entre o valor de Hb final (8^o semana de pós-operatório) e o valor de Hb inicial (pré-operatório), nos grupos Estudo e Controle, encontram-se na Tabela 7. Os valores de eficiência de recuperação da Hb ($Eficiência = \frac{Nível\ de\ Hb\ final - Nível\ de\ Hb\ inicial}{Nível\ de\ Hb\ inicial} * 100$), nos grupos Estudo e Controle, também se encontram na Tabela 7. Tanto o déficit/ganho de Hb como a eficiência de recuperação foram superiores no grupo Estudo, com significância estatística ($p = 0,002$ para ambas as medidas).

Tabela 7. Déficit/ganho de hemoglobina (g/dL) e Eficiência de recuperação da hemoglobina (%) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Hemoglobina		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
Déficit /ganho de Hb na 8 ^o semana (g/dL)	Controle	-0,14	0,76	-1,90	1,10	0,29	0,002*
	Estudo	0,57	0,87	-1,10	2,60	0,33	
Eficiência da recuperação da Hb (%)	Controle	-1,0%	6,2%	-15,2%	9,9%	2,3%	0,002*
	Estudo	5,1%	7,8%	-8,1%	27,7%	2,9%	

Hb – Hemoglobina, Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%, * - significância a 5%

Os valores das médias dos níveis de Hb nos diferentes períodos, nos grupos Estudo e Controle, podem ser visualizados na Figura 4.

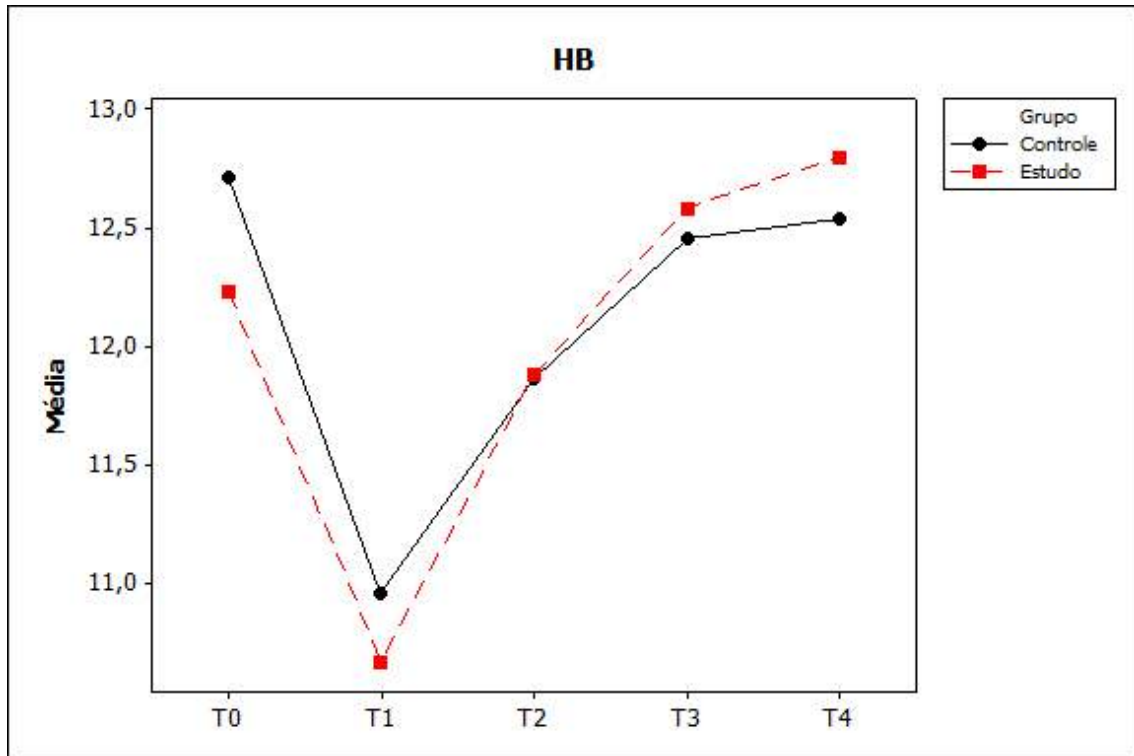


Figura 4 – Média dos níveis de hemoglobina (g/dL) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica)_

HB = Hemoglobina, T0 = pré-operatório, T1 = 2 dias, T2 = 1º semana, T3 = 4º semana, T4 = 8º semana

5.4 Perfil do Ferro

5.4.1 Ferritina

Os níveis de ferritina ao longo do tempo nos grupos Estudo e Controle encontram-se na Tabela 8. A análise de covariância (ANCOVA) comparou os valores de ferritina entre os grupos de forma ajustada, levando em consideração os valores de ferritina pré-operatórios em ambos os grupos. Os valores de ferritina foram superiores no grupo Estudo em relação ao grupo Controle na primeira ($p < 0,001$), quarta ($p = 0,007$) e

oitava ($p = 0,004$) semana de pós-operatório utilizando o teste de ANOVA. A análise ajustada (ANCOVA) também detectou um valor de ferritina superior no grupo Estudo em relação ao Controle estatisticamente significativo em todos os períodos pós-operatórios avaliados.

Tabela 8 – Níveis de ferritina (ng/mL) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA com comparação múltipla de Tukey e ANCOVA)

Ferritina (ng/mL)		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	P ANOVA	P ANCOVA
Ferritina – pré	Controle	27,83	24,20	11	97,0	8,96	0,493	—————
	Estudo	32,15	28,40	11	96,2	10,1		
Ferritina – 1 semana	Controle	46,50	31,60	11,3	153,9	11,70	0,001*	0,001*
	Estudo	210,12	95,29	35,4	433,4	35,94		
Ferritina – 4 semanas	Controle	42,53	37,56	7,9	153,0	14,17	0,008*	0,006*
	Estudo	95,96	90,89	18,4	459,0	34,28		
Ferritina – 8 semanas	Controle	21,08	14,92	7,0	57,2	5,63	0,004*	0,006*
	Estudo	46,09	42,49	5,6	175,9	16,03		

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%, * - significância a 5%

A proporção de pacientes nos grupos Estudo e Controle que permaneceram com deficiência de ferro definida por uma ferritina < 30 ng/mL e com deficiência de ferro definida por uma ferritina < 11 ng/mL na oitava semana de pós-operatório encontram-se na Tabela 9. Enquanto que no grupo Controle 81,5% das pacientes permaneceram com deficiência de ferro ao término do seguimento definida por ferritina < 30 ng/mL, apenas

40,7% das pacientes do grupo Estudo apresentaram o mesmo desfecho, uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$). Já a proporção de pacientes com deficiência de ferro definida por ferritina < 11 ng/mL ao término do seguimento nos grupos Controle (33,3%) e Estudo (14,8%) não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,111$).

Tabela 9 – Percentual de pacientes nos grupos Estudo e Controle com deficiência de ferro definida por ferritina < 30 ng/mL e deficiência de ferro definida por ferritina < 11 ng/mL ao término do seguimento (Teste de igualdade de duas proporções)

Ferritina	Controle	Estudo	p
Ferritina < 30 ng/mL	81,5%	40,7%	0,002*
Ferritina < 11 ng/mL	33,3%	14,8%	0,111

*significância a 5%

Os valores das médias dos níveis de ferritina nos diferentes períodos, nos grupos Estudo e Controle, podem ser visualizados na Figura 5.

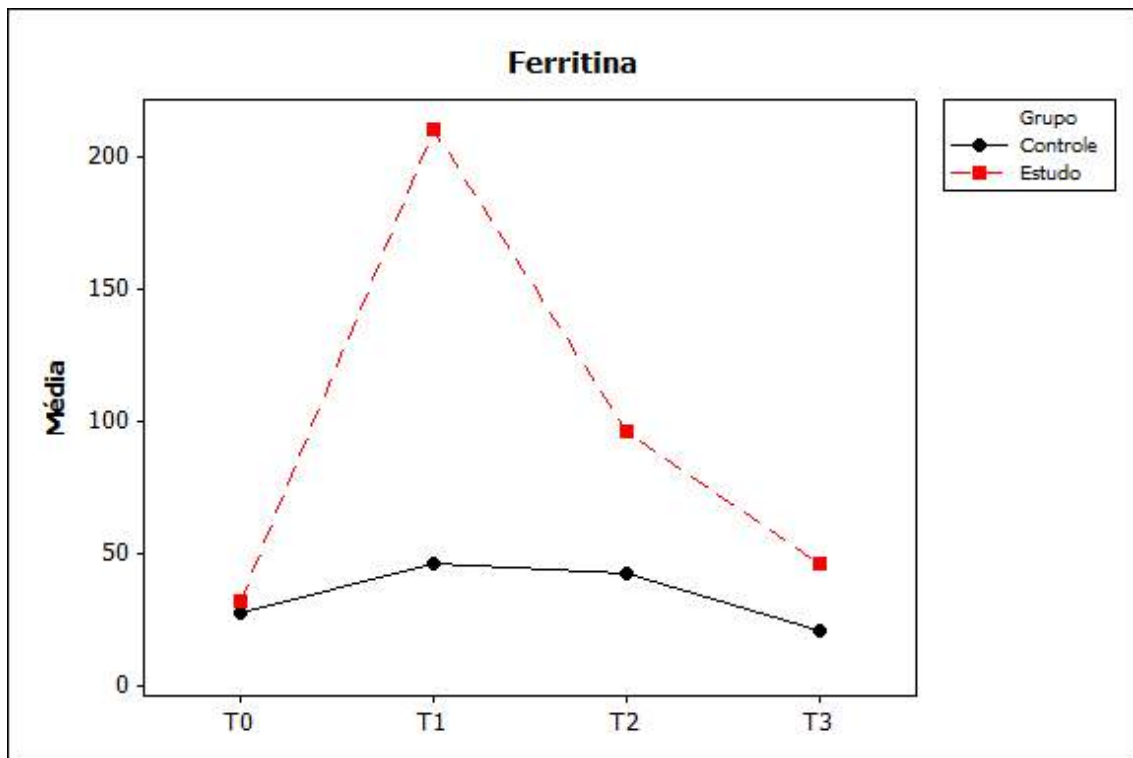


Figura 5 – Média dos níveis de ferritina (ng/mL) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) T0 = pré-operatório, T1 = 1^o semana, T2 = 4^o semana, T3 = 8^o semana

5.4.2 Ferro e Índice de Saturação de Transferrina (IST)

Os valores das médias do ferro e do Índice de Saturação de Transferrina (IST) nos diferentes períodos nos grupos Estudo e Controle encontram-se nas Tabelas 10 e 11. Não houve diferenças estatisticamente significantes nas médias dos níveis de Ferro e IST entre os grupos Controle e Estudo nos diferentes períodos.

Tabela 10 – Níveis de ferro ($\mu\text{g/dL}$) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Ferro ($\mu\text{g/dL}$)		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
Ferro – pré	Controle	83,68	32,79	18,0	156,0	12,15	0,733
	Estudo	85,41	53,90	10,0	232,0	20,33	
Ferro – 1 semana	Controle	60,00	29,06	14,0	137,0	10,76	1,000
	Estudo	65,17	26,08	16,0	138,0	9,84	
Ferro – 4 semanas	Controle	64,15	33,19	8,0	139,0	12,52	0,982
	Estudo	76,40	38,99	11,0	144,0	14,71	
Ferro – 8 semanas	Controle	95,93	93,17	20,0	474,0	35,14	0,792
	Estudo	76,01	40,81	7,0	161,0	15,39	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Tabela 11 – Índice de Saturação de Transferrina (IST) nos diferentes períodos (pré e pós abdo-minoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Índice de Saturação de Transferrina (%)		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
IST – pré	Controle	22,29	10,08	16,0	46,0	3,80	0,556
	Estudo	24,33	12,77	16,0	50,0	4,82	
IST – 1 semana	Controle	18,23	9,83	3,0	47,0	11,70	0,999
	Estudo	20,33	8,42	4,0	40,3	35,94	
IST – 4 semanas	Controle	16,88	8,98	2,0	36,8	14,17	0,804
	Estudo	21,97	11,46	3,0	45,0	34,28	
IST – 8 semanas	Controle	23,91	19,84	5,0	96,0	5,63	1,000
	Estudo	22,76	13,31	2,0	48,0	16,03	

IST – índice de Saturação de Transferrina, Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Os valores das médias dos níveis de ferro e IST nos diferentes períodos, nos grupos Estudo e Controle, podem ser visualizados nas Figuras 6 e 7.

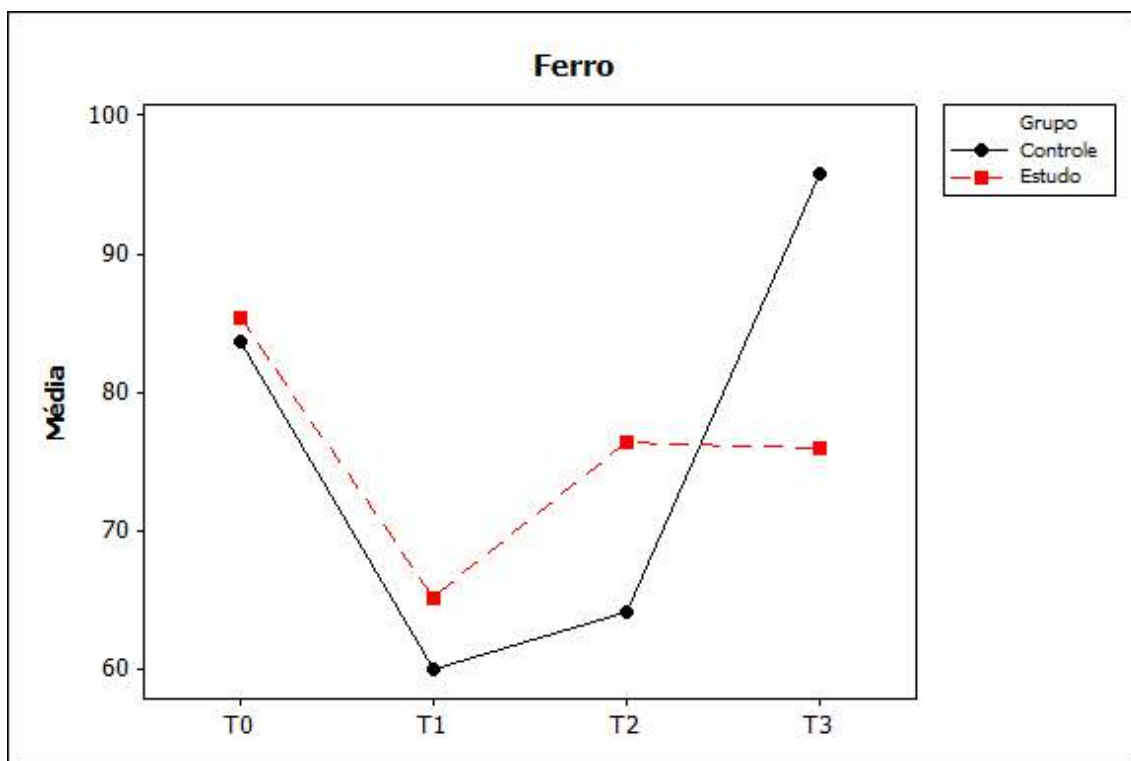


Figura 6 – Média dos níveis de ferro ($\mu\text{g/dL}$) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica)_
T0 = pré-operatório, T1 = 1^o semana, T2 = 4^o semana, T3 = 8^o semana

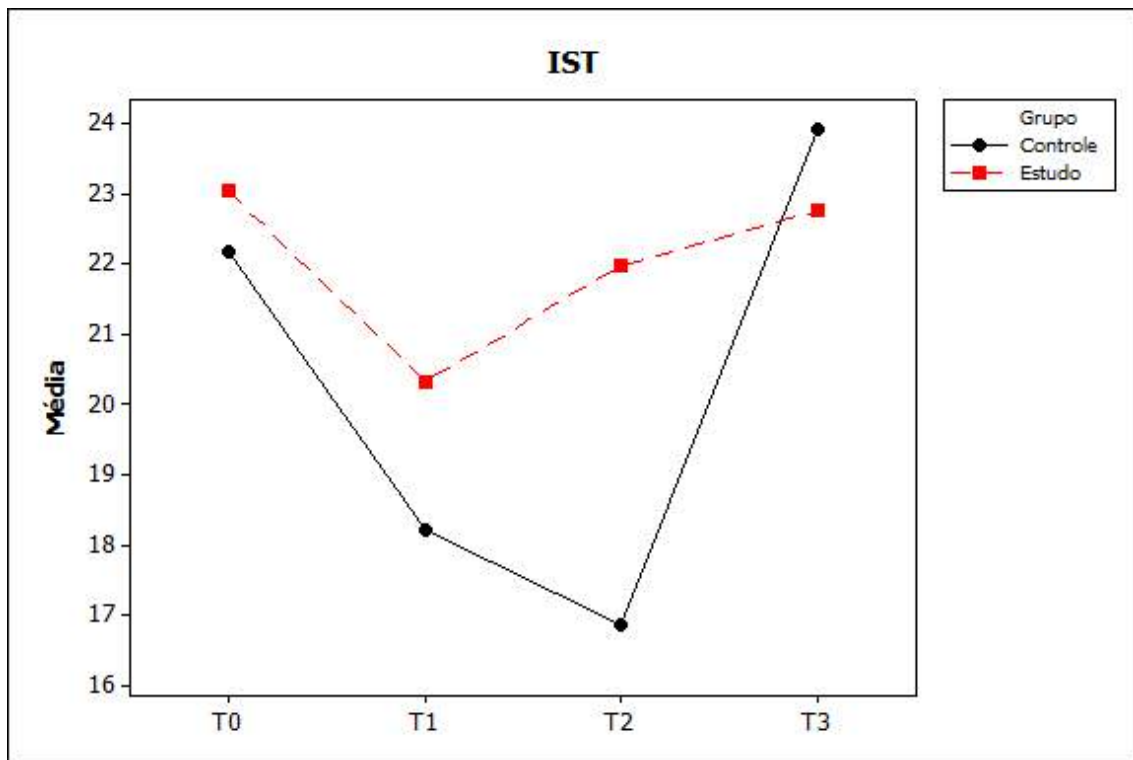


Figura 7 – Índice de Saturação de Transferrina (%) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana

5.5 Reticulócitos

As médias das contagens de reticulócitos nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos encontram-se na Tabela 12. Não houve diferenças estatisticamente significantes nas médias das contagens de reticulócitos entre os grupos Controle e Estudo nos diferentes períodos.

Tabela 12 – Média da contagem de reticulócitos (números absolutos) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Reticulócitos		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
Reticulócitos – pré	Controle	54226	17081	13380	87560	6696	0,560
	Estudo	57128	18183	28260	89820	6989	
Reticulócitos – 1 semana	Controle	86517	37916	38800	192780	14302	0,195
	Estudo	114170	84490	43100	479360	31869	
Reticulócitos – 4 semanas	Controle	78699	28861	27840	147000	10886	0,996
	Estudo	70737	26004	20350	120150	9996	
Reticulócitos – 8 semanas	Controle	70044	32853	10920	157030	12628	1,000
	Estudo	69177	31163	23800	138900	12467	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

As médias das contagens de reticulócitos, ao longo do tempo, nos grupos Estudo e Controle, podem ser visualizadas na Figura 8.

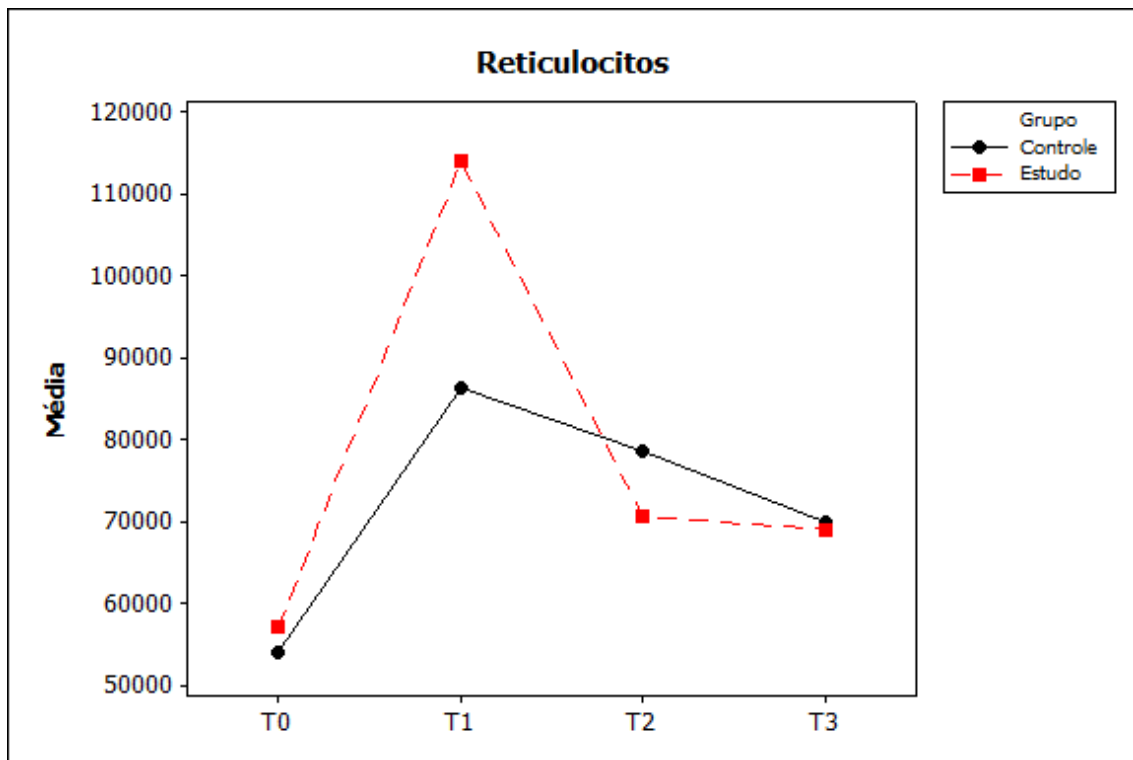


Figura 8 – Médias das contagens de reticulócitos (valores absolutos) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica)
T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana

5.6 Proteína C Reativa (PCR)

Os valores médios dos níveis de Proteína C Reativa nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos encontram-se na Tabela 13. Não houve diferenças estatisticamente significantes nos níveis de PCR entre os grupos Controle e Estudo nos diferentes períodos.

Tabela 13 – Média dos níveis de Proteína C Reativa (mg/L) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Proteína C Reativa (PCR)		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
PCR – pré	Controle	0,42	1,03	0,0	5,0	0,37	0,630
	Estudo	0,63	1,99	0,0	5,0	0,75	
PCR – 1 semana	Controle	8,86	19,83	0,0	78,1	7,48	1,000
	Estudo	7,39	14,77	0,0	51,0	5,57	
PCR – 4 semanas	Controle	5,97	22,66	0,0	118,6	8,55	0,871
	Estudo	1,39	3,24	0,0	14,6	1,24	
PCR – 8 semanas	Controle	1,72	4,67	0,0	21,3	1,8	1,000
	Estudo	0,86	1,66	0,0	7,6	0,65	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

As médias dos níveis de PCR ao longo do tempo, nos grupos Estudo e Controle, podem ser visualizadas na Figura 9.

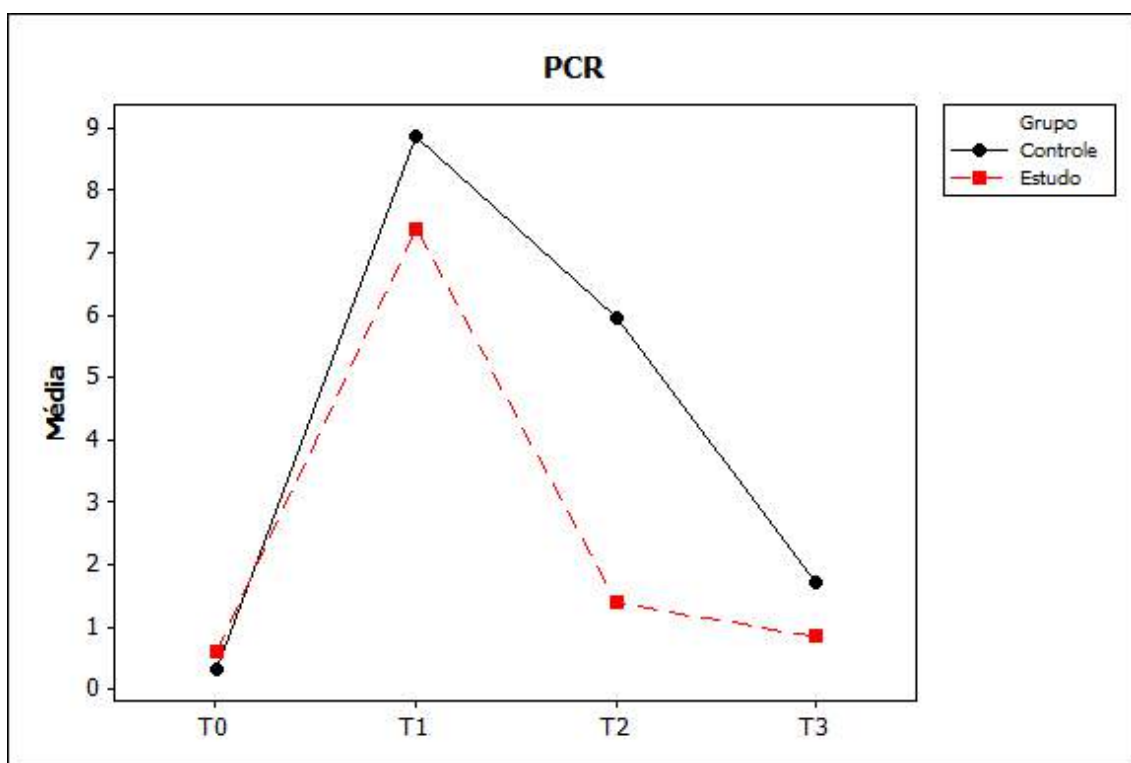


Figura 9 – Médias dos níveis de Proteína C Reativa (mg/L) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica)

PCR – Proteína C Reativa, T0 = pré-operatório, T1 = 1^o semana, T2 = 4^o semana, T3 = 8^o semana

5.7 Qualidade de Vida

5.7.1 Short-Form Health Survey (SF-36)

Os valores médios dos escores do questionário SF-36 nos seus oito domínios: vitalidade, capacidade funcional, aspectos físicos, dor, aspectos emocionais, aspectos sociais, saúde mental e estado geral de saúde, nos grupos Estudo e Controle, nos diferentes períodos, encontram-se nas Tabelas 14 a 21, respectivamente. Não houve diferenças estatisticamente significantes nas médias dos escores dos oito domínios do SF-36 entre os grupos Controle e Estudo nos diferentes períodos.

Tabela 14 – Média dos escores de Vitalidade do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Vitalidade		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
Vitalidade – pré	Controle	73,57	15,57	30	100	5,77	1,000
	Estudo	73,85	19,04	20	100	7,32	
Vitalidade – 1 semana	Controle	70,54	23,82	15	100	8,82	1,000
	Estudo	71,11	19,38	20	100	7,31	
Vitalidade – 4 semanas	Controle	71,25	24,37	20	100	9,03	1,000
	Estudo	72,50	23,80	10	100	9,15	
Vitalidade – 8 semanas	Controle	74,64	21,98	20	100	8,14	0,992
	Estudo	79,26	16,51	35	100	6,23	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Tabela 15 – Média dos escores de Capacidade Funcional (CF) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Capacidade funcional		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
CF – pré	Controle	88,04	14,61	30	100	5,41	0,973
	Estudo	80,93	20,52	10	100	7,74	
CF – 1 semana	Controle	67,50	33,32	5	100	12,34	0,830
	Estudo	57,22	32,06	0	100	12,09	
CF – 4 semanas	Controle	68,39	27,89	10	100	10,33	0,985
	Estudo	61,92	30,56	0	100	11,75	
CF – 8 semanas	Controle	80,71	22,22	30	100	8,23	0,999
	Estudo	76,30	22,27	15	100	8,59	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Tabela 16 – Média dos escores de Aspectos Físicos (AF) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Aspectos físicos		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
AF – pré	Controle	88,39	25,89	0	100	9,59	0,947
	Estudo	75,93	37,00	0	100	13,96	
AF – 1 semana	Controle	69,64	42,14	0	100	15,61	0,621
	Estudo	50,00	45,47	0	100	17,15	
AF – 4 semanas	Controle	41,96	46,17	0	100	17,10	1,000
	Estudo	37,00	42,78	0	100	16,44	
AF – 8 semanas	Controle	75,00	40,82	0	100	15,12	1,000
	Estudo	74,07	40,12	0	100	15,13	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Tabela 17 – Média dos escores de dor do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdo-minoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

dor		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
dor – pré	Controle	74,75	24,06	22,0	100	8,91	0,963
	Estudo	82,07	20,75	41,0	100	7,83	
dor – 1 semana	Controle	65,25	29,13	12,0	100	10,79	0,999
	Estudo	61,26	26,56	11,0	100	10,02	
dor – 4 semanas	Controle	60,11	25,22	0,0	100	9,34	0,999
	Estudo	64,08	25,94	12,0	100	9,97	
dor – 8 semanas	Controle	74,79	27,70	22,0	100	10,26	1,000
	Estudo	76,44	22,70	31,0	100	8,56	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Tabela 18 – Média dos escores dos Aspectos Emocionais (AE) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Aspectos Emocionais		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
AE – pré	Controle	76,19	38,34	0	100	14,20	1,000
	Estudo	80,77	37,92	0	100	14,57	
AE – 1 semana	Controle	71,43	42,28	0	100	15,66	1,000
	Estudo	76,54	35,58	0	100	13,42	
AE – 4 semanas	Controle	67,86	45,80	0	100	16,96	1,000
	Estudo	69,08	45,04	0	100	17,31	
AE – 8 semanas	Controle	70,24	39,90	0	100	14,78	0,479
	Estudo	91,36	21,86	0	100	8,25	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Tabela 19 – Média dos escores dos Aspectos Sociais (AS) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Aspectos Sociais		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
AS – pré	Controle	83,48	25,92	12,5	100	9,60	1,000
	Estudo	86,54	18,34	25,0	100	7,05	
AS – 1 semana	Controle	78,13	28,79	0	100	10,66	1,000
	Estudo	75,00	25,48	12,5	100	9,61	
AS – 4 semanas	Controle	76,34	27,71	12,5	100	10,26	0,997
	Estudo	71,63	31,73	0	100	12,20	
AS – 8 semanas	Controle	82,59	22,14	12,5	100	8,20	0,989
	Estudo	88,43	17,65	50	100	6,66	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Tabela 20 – Média dos escores da Saúde Mental (SM) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Saúde Mental		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
SM – pré	Controle	73,57	19,15	24,0	100	7,09	0,899
	Estudo	80,15	17,43	16,0	100	6,70	
SM – 1 semana	Controle	74,00	21,49	20,0	100	7,96	0,727
	Estudo	82,22	17,76	24,0	100	6,70	
SM – 4 semanas	Controle	77,57	17,80	32,0	100	6,59	0,970
	Estudo	82,77	18,13	20,0	100	6,97	
SM – 8 semanas	Controle	78,00	21,62	20,0	100	8,01	0,971
	Estudo	83,11	14,13	32,0	100	5,33	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Tabela 21 – Média dos escores do Estado Geral de Saúde (EGS) do SF-36 nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

Estado Geral de Saúde		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
EGS – pré	Controle	79,54	15,21	47,0	100	5,63	1,000
	Estudo	80,12	15,53	47,0	100	5,97	
EGS – 1 semana	Controle	81,71	18,99	30,0	100	7,03	1,000
	Estudo	80,26	15,26	52,0	100	5,76	
EGS – 4 semanas	Controle	86,36	14,71	47,0	100	5,45	0,997
	Estudo	83,92	15,78	52,0	100	6,06	
EGS – 8 semanas	Controle	84,43	14,10	52,0	100	5,22	0,989
	Estudo	84,52	14,35	52,0	100	5,41	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Os valores das médias dos escores de vitalidade do SF-36 nos diferentes períodos, nos grupos Estudo e Controle, podem ser visualizados na Figura 10. O domínio vitalidade foi usado para calcular o tamanho da casuística. Os gráficos dos demais domínios do SF-36 podem ser visualizados no Apêndice 12.

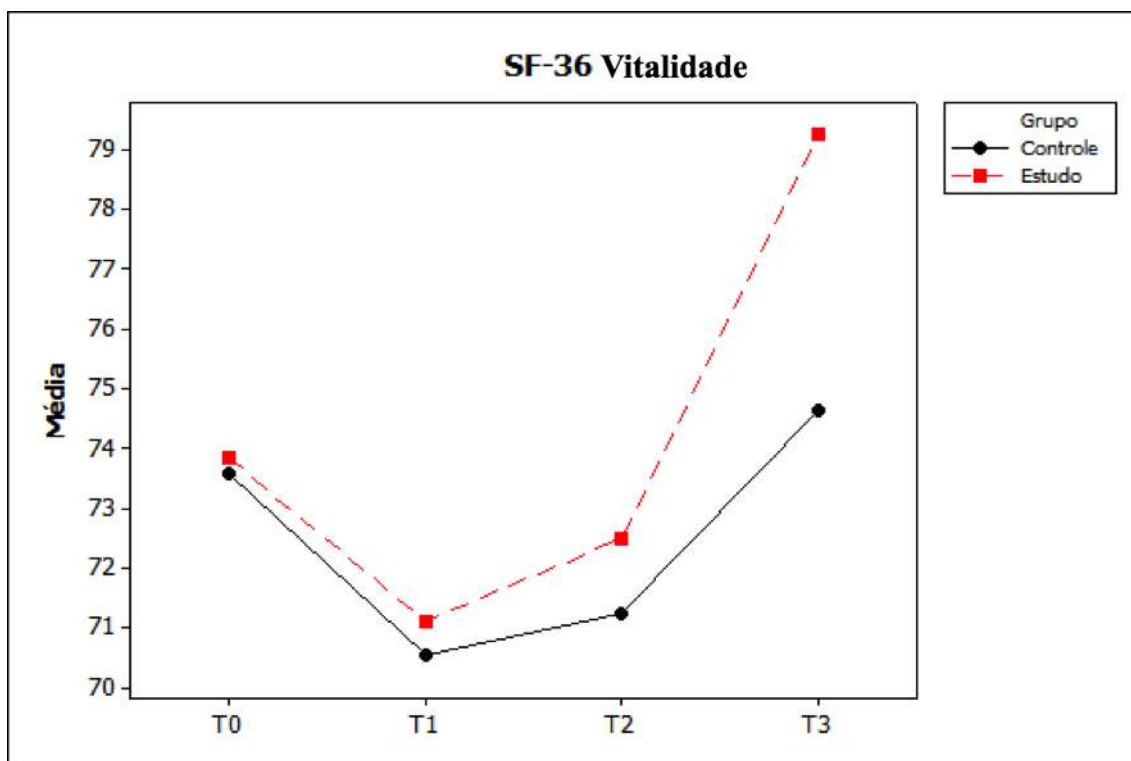


Figura 10 – Médias dos escores do domínio Vitalidade do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica)

T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana

5.7.2 *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue)

Os valores médios dos escores do questionário FACIT-Fatigue nos grupos Estudo e Controle, nos diferentes períodos, encontram-se na Tabela 22. Não houve diferenças estatisticamente significantes nas médias dos escores do FACIT-Fatigue entre os grupos Controle e Estudo nos diferentes períodos.

Tabela 22 – Média dos escores do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue) nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica) nos grupos Estudo e Controle (ANOVA)

FACIT-Fatigue		Média	Desvio Padrão	Min	Max	IC	p
FACIT-Fatigue – pré	Controle	45,61	6,63	26,0	52,0	2,46	1,000
	Estudo	45,19	5,89	30,0	52,0	2,22	
FACIT-Fatigue – 1 semana	Controle	40,82	9,58	8,0	52,0	3,55	1,000
	Estudo	41,15	7,31	19,0	52,0	2,76	
FACIT-Fatigue – 4 semanas	Controle	41,75	10,33	13,0	52,0	3,83	0,991
	Estudo	43,56	9,09	12,0	52,0	3,43	
FACIT-Fatigue – 8 semanas	Controle	44,64	8,70	14,0	52,0	3,22	1,000
	Estudo	45,26	5,71	33,0	52,0	2,16	

Min – valor mínimo, Max- valor máximo, IC – Intervalo de Confiança 95%

Os valores das médias dos escores do questionário FACIT-Fatigue nos diferentes períodos, nos grupos Estudo e Controle, podem ser visualizados na Figura 11.

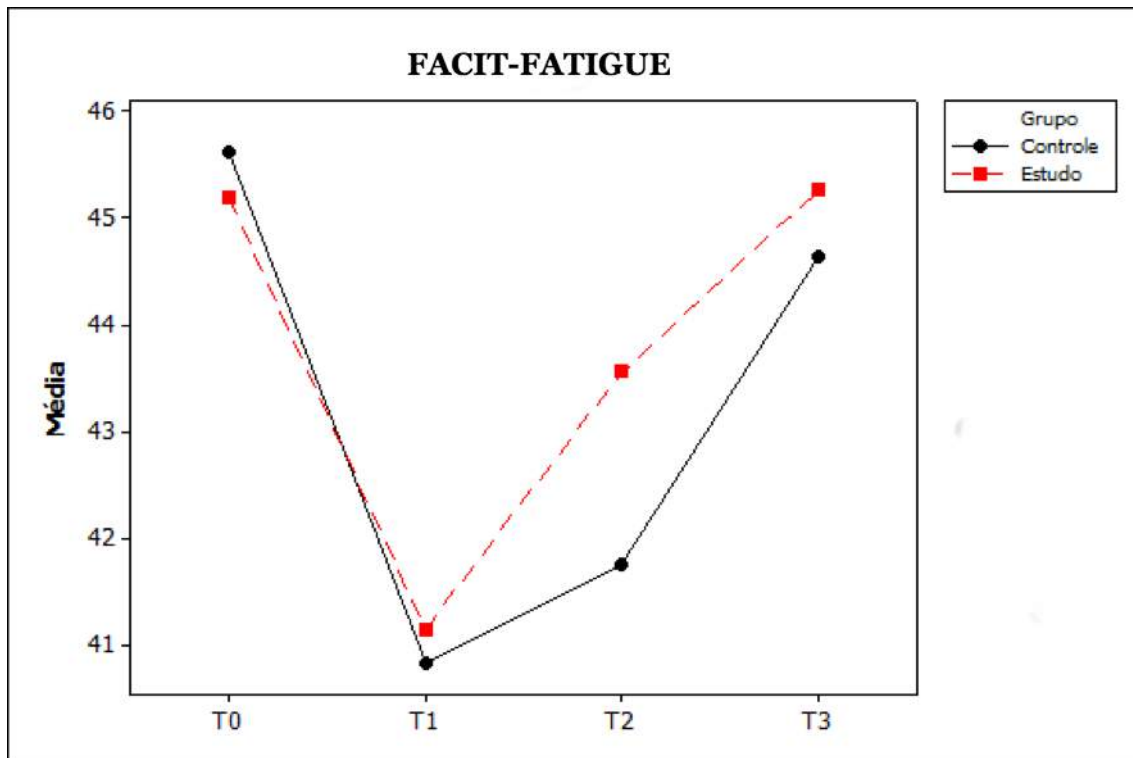


Figura 11 – Médias dos escores do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue) nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos (pré e pós abdominoplastia pós-bariátrica)
T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana

5.8 Complicações

As complicações locais observadas nos grupos Estudo e Controle foram: seroma, deiscência e infecção de ferida operatória. Nenhuma das pacientes da casuística apresentou hematoma, necrose ou complicações sistêmicas. Os percentuais de complicações nos grupos Estudo e Controle

podem ser observados na Tabela 23. Não houve diferenças estatisticamente significantes na incidência de complicações entre os grupos Estudo e Controle.

Tabela 23 – Percentuais de complicações observadas nos grupos Estudo e Controle após abdominoplastias pós bariátricas (Teste de igualdade de duas proporções)

Complicações	Controle		Estudo		p
	N	%	N	%	
Seroma	3	10,7%	2	7,4%	0,670
Deiscência	3	10,7%	2	7,4%	0,670
Infecção FO	2	7,1%	1	3,7%	0,564

5.9 Efeitos Adversos e Aderência

Efeitos adversos leves foram observados no grupo Controle: cinco pacientes apresentaram constipação, três pacientes apresentaram diarreia e uma paciente apresentou náusea. Os percentuais dos eventos adversos apresentados pelo grupo Controle podem ser observados na Tabela 24. Nenhuma das pacientes do grupo Estudo apresentou qualquer tipo de efeito adverso. Nenhum efeito adverso grave foi observado em toda a casuística durante o seguimento da pesquisa. Como não foram observados efeitos adversos no grupo Estudo, não foi realizada comparação estatística para este desfecho entre os grupos Estudo e Controle.

Tabela 24 – Percentuais dos efeitos adversos observados no grupo Controle (suplementação de ferro via oral)

Efeitos Adversos	Grupo Controle	
	N	%
Constipação	5	17,9%
Diarreia	3	10,7%
Náusea	1	3,6%

Quanto a avaliação da aderência realizada através dos instrumentos Morisky-Green e Haynes-Sackett, apenas uma paciente do grupo Controle foi classificada como não-aderente à administração do ferro por via oral.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Por séculos a anemia por deficiência de ferro foi comum em mulheres jovens após o início da puberdade. As suas faces empalidecidas tinham uma coloração esverdeada, fazendo com que recebessem o diagnóstico de “clorose” (GUGGENHEIM, 1995). Acredita-se que pinturas realizadas na época do renascimento, tais como a Ginevra de’Benci pintada por Leonardo da Vinci, representem mulheres com esta condição (CROSBY, 1987). Ao médico alemão Lange é atribuída a primeira descrição da anemia (LANGE, 1554; HADEN, 1938).

Tais jovens mulheres não tinham reserva de ferro suficiente para responder adequadamente ao aumento da demanda promovido pelo crescimento e pela perda sanguínea advinda da menstruação. Para Lange, porém, tratava-se de uma afecção psicossomática causada por uma sexualidade suprimida, a qual ele denominou “*de morbo virgineo*” e propôs como tratamento a cópula (LANGE, 1554; GUGGENHEIM, 1995). Embora o médico inglês Sydenham considerasse a clorose uma manifestação de histeria, coube a ele ter recomendado pela primeira vez a suplementação de ferro como tratamento (SYDENHAM, 1712; HADEN, 1938).

A suplementação de ferro continuou a ser usada como tratamento da clorose por décadas, entretanto, foi o médico francês Blaud quem começou a esclarecer o seu mecanismo de ação. Blaud mencionou que a clorose “surge a partir de uma formação defeituosa do sangue... a matéria corante é defeituosa por isso o sangue não é mais adequado para estimular o organismo”. Para Blaud, a suplementação de ferro teria a capacidade de

restaurar o princípio mais importante do sangue que havia sido perdido: a sua substância corante. O tratamento recomendado por ele era a suplementação com pílulas contendo altas doses de ferro (BLAUD, 1832; HADEN, 1938).

A despeito do tratamento proposto por Bland apresentar eficácia, médicos influentes, como Bunge, afirmaram que as pacientes estavam sendo sugestionadas a apresentar melhora clínica com a suplementação de ferro (BUNGE, 1889; CARPENTER, HARPER, OLSON, 1997). Além disso, Bunge afirmava que o ferro inorgânico não era absorvido por via oral. Coube a Stockman provar através de um engenhoso estudo que a teoria de Bunge estava errada e que o ferro inorgânico era absorvido pela via oral e utilizado na produção de hemoglobina (Hb) (STOCKMAN, 1893; CARPENTER, HARPER, OLSON, 1997). Outros autores, ao constatarem que a quantidade de ferro administrada por via parenteral correspondia a quantidade de ferro ganha na Hb circulatória, confirmaram o mecanismo de ação do ferro no tratamento do que ficou conhecido como anemia por deficiência de ferro (HEATH, STRAUSS, CASTLE, 1932). A partir da década de 30 o diagnóstico de clorose deixou de ser relatado (GUGGENHEIM, 1995).

Diferentes formulações de ferro passaram a ser desenvolvidas, inclusive para a administração por via endovenosa (AUERBACH & BALLARD, 2010). Na década de 40 utilizou-se o hidróxido de ferro coloidal por via endovenosa que, embora tenha sido eficaz no aumento dos níveis de Hb, induziu reações tóxicas como náuseas, hipertermia e hipotensão (GOETSCH, MOORE, MINNICH, 1946; NISSIM, 1947). Na década de 50 uma nova formulação de ferro para administração parenteral, o ferro dextran de alto peso molecular (Imferon®), foi introduzida, também apresentando associação com reações adversas (BAIRD & PODMORE, 1954). Estudo clínico envolvendo 471 pacientes e 10 prisioneiros

voluntários identificaram três reações anafiláticas e oito reações graves tardias com o uso do ferro dextran de alto peso molecular, levando os autores a recomendarem a suplementação por via endovenosa apenas diante da falha inequívoca do tratamento por via oral (HAMSTRA, BLOCK, SCHOCKET, 1980).

A década de 90 inaugurou uma nova era na suplementação de ferro por via endovenosa. A introdução da eritropoetina para o tratamento da anemia em pacientes renais crônicos levou a um aumento da demanda pela suplementação de ferro por via endovenosa, uma vez que a diminuição da biodisponibilidade do ferro limitava a eficácia da eritropoetina (FISHBANE *et al.*, 1996). Além disso, a comercialização nos Estados Unidos de novas formulações de ferro com perfil de segurança superior ao ferro dextran de alto peso molecular, tais como o ferro gluconato e o ferro sacarato, ampliaram as indicações da suplementação de ferro por via endovenosa (FISHBANE *et al.*, 1996; FAICH & STROBOS, 1999; CHANDLER, HARCHOWAL, MACDOUGALL, 2001; AUERBACH & BALLARD, 2010).

Dentre estas indicações encontra-se o uso da suplementação de ferro por via endovenosa para otimizar a recuperação da anemia pós-operatória (BERIS *et al.*, 2008). Assim como a suplementação de ferro é recomendada na gravidez para suprir uma maior demanda de ferro, o mesmo raciocínio terapêutico pode ser aplicado em outras situações clínicas que induzem um maior consumo de ferro devido ao aumento na produção de hemácias, tal como ocorre em cirurgias com potencial de perda sanguínea. Baseando-se neste princípio, PLOEM & BLOEM (1977) utilizaram o ferro sorbitol glucônico (Ferastral®) pré-operatório por via intramuscular em pacientes submetidas a mamoplastia redutora e observaram menor percentual de anemia pós-operatória nas pacientes que receberam a suplementação de ferro.

Ao estudar a fisiopatologia da anemia pós-operatória na artroplastia de quadril, WALLIS *et al.* (2005) observaram que pacientes que evoluíram com baixos níveis de ferritina pós-operatórios, indicando deficiência de ferro, também apresentavam os maiores déficits de Hb, levando a hipótese de que o desenvolvimento de deficiência de ferro no pós-operatório poderia limitar a recuperação dos níveis de Hb após a cirurgia. Hipótese similar foi levantada por MONTANO-PEDROSO *et al.* (2013) ao avaliarem a evolução da anemia e do perfil do ferro em pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica. Neste estudo prospectivo, 45% das pacientes desenvolveram deficiência de ferro definida por ferritina < 11 ng/mL e apresentaram déficit de Hb maior que as pacientes que mantiveram reservas de ferro normais.

Devido a dificuldade de absorção de ferro por via oral pelo paciente pós-bariátrico, seu baixo nível de ferro estocado e a perda sanguínea envolvida nas cirurgias plásticas pós-bariátricas, formulou-se a hipótese de que a suplementação pós-operatória de ferro por via endovenosa poderia promover uma melhor recuperação dos níveis de Hb, diminuir a deficiência de ferro e melhorar a qualidade de vida das pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica (MARINELLA, 2008; OBINWANNE *et al.*, 2014; MONTANO-PEDROSO *et al.*, 2016). A fim de testar esta hipótese é que o presente estudo foi desenvolvido.

A anemia perioperatória é um fator independente de risco para comorbidades e mortalidade (DUNNE *et al.*, 2002; HARE, FREEDMAN, DAVID MAZER, 2013). Embora a transfusão de sangue seja um tratamento tradicional e popular para a anemia, tal intervenção está associada a maior morbidade e mortalidade (MARIK & CORWIN, 2008; ISBISTER *et al.*, 2011; HOPEWELL *et al.*, 2013). No caso específico da abdominoplastia pós-bariátrica, as transfusões de sangue estão associadas a uma taxa de complicações duas vezes maior e maior tempo de internação

hospitalar (MASOOMI *et al.*, 2014). Por tais motivos, procedimentos e tratamentos que visam a um melhor aproveitamento de sangue do próprio paciente, ao invés do sangue de doadores, denominados por “gerenciamento de sangue do paciente”, tem sido atualmente recomendados (HOFMANN, FARMER, SHANDER, 2011; GOODNOUGH & SHANDER, 2012). Uma vez que a suplementação de ferro por via endovenosa vai de encontro a esta mudança de paradigma e diante do aumento crescente do número de cirurgias plásticas pós-bariátricas, obtém-se os elementos que apontam para a relevância da pergunta clínica desta pesquisa (KITZINGER *et al.*, 2012).

Com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação de ferro em pacientes anêmicos sem doença renal crônica, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados foi publicada pela colaboração Cochrane (GURUSAMY *et al.*, 2014). Tal revisão concluiu que a suplementação de ferro por via endovenosa promove maiores níveis de Hb que a suplementação por via oral, porém sem impacto na qualidade de vida. Embora tenha contemplado 4.745 pacientes de 21 ensaios clínicos, esta revisão não apresentou estudos que incluíssem pacientes submetidos a cirurgias plásticas pós-bariátricas. Tal fato sugere que a pergunta clínica do presente estudo é inovadora (FARRUGIA *et al.*, 2010).

Segundo SALGADO *et al.* (2014), o sexo feminino está associado a maior incidência de deficiência de ferro em pacientes pós-bariátricos. Além disso, a menstruação é um fator de risco para o desenvolvimento de anemia no pós-operatório da cirurgia bariátrica (AVGERINOS *et al.*, 2010). Por tais motivos, foram definidos como critérios de inclusão para este estudo as mulheres com idade de 18 a 55 anos por apresentarem um perfil que teria maior potencial de benefício da suplementação pós-operatória de ferro. Esta também é a população mais frequentemente submetida à cirurgia bariátrica (POULOSE *et al.*, 2005). Optou-se por realizar esta pesquisa em

pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica uma vez que a região do abdome é aquela em que as pacientes mais se queixam após a grande perda ponderal (MITCHELL *et al.*, 2008; GIORDANO *et al.*, 2013).

Foram incluídas neste estudo apenas pacientes que realizaram a gastroplastia redutora com desvio gástrico em Y de Roux. Tal técnica, amplamente adotada nos Estados-Unidos, é a que apresenta as maiores reduções de peso e as maiores remissões do diabetes tipo 2 com um perfil de segurança satisfatório (WASEEM *et al.*, 2007; SEBASTIAN, 2008; BRAY *et al.*, 2016).

Embora não exista consenso em relação ao IMC (Índice de massa corporal) para a indicação da abdominoplastia pós-bariátrica, COLWELL & BORUD (2008) preconizam um IMC inferior a 32 kg/m² para cirurgias plásticas pós-bariátricas com o objetivo de minimizar complicações. Estes mesmos autores também recomendam um período de no mínimo três meses de estabilidade do peso para indicação da cirurgia plástica. Por tais razões, um IMC inferior a 32 kg/m² e o tempo mínimo de seis meses de peso estável foram critérios de inclusão deste estudo.

Embora a anemia seja definida por uma Hb inferior a 12 g/dL em mulheres de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), outros autores consideram para a definição de anemia um valor inferior a 11,5 g/dL (WEDGWOOD & THOMAS, 1996). Tal valor menos restritivo foi o utilizado como critério de não inclusão neste estudo diante da tendência destas pacientes em apresentarem menores níveis de Hb (WENG *et al.*, 2015). Pacientes com níveis de Hb inferiores a 11,5 g/dL foram encaminhadas ao hematologista para o tratamento da anemia (NA *et al.*, 2011).

Pacientes com nível de ferritina inferior a 30 ng/mL apresentam deficiência de ferro (LOPEZ *et al.*, 2016). Por outro lado, segundo BERIS

et al. (2008), pacientes com nível de ferritina inferior a 100 ng/mL podem não possuir uma quantidade suficiente de ferro de estoque para suprir a atividade eritropoética mais intensa que ocorre no período pós-operatório após cirurgias de grande porte. Assim sendo, não foram incluídas neste estudo pacientes que apresentavam um nível de ferritina inferior a 30 ng/mL ou superior a 100 ng/mL e um índice de saturação de transferrina abaixo de 16% ou superior a 50%.

As deficiências de vitamina B12 e folato podem causar anemia (MARINELLA, 2008). Tanto o folato como a vitamina B12 foram avaliados no pré-operatório e pacientes com deficiência destes micronutrientes não foram incluídos (VARGAS-RUIZ, HERNÁNDEZ-RIVERA, HERRERA, 2008; WENG *et al.*, 2015). Também não foram incluídos pacientes com deficiência de albumina para evitar aumento nos riscos de complicações no processo de cicatrização (DAVISON & CLEMENS, 2008).

As variáveis bioquímicas do perfil do ferro, em especial a ferritina, são afetadas por uma reação inflamatória de fase aguda (LOPEZ *et al.*, 2016). De acordo com BRUGNARA (2003), uma proteína C reativa ultrasensível superior a 5 mg/L pode indicar uma reação inflamatória de fase aguda, e tal valor foi considerado como critério de não inclusão. Este critério teve como objetivo evitar que uma possível reação inflamatória de fase aguda, já presente antes do início do estudo, pudesse afetar as variáveis bioquímicas do perfil do ferro durante o estudo.

Nesta pesquisa não foi realizada nenhuma abordagem direta para mensuração da perda sanguínea intraoperatória. Fatores como a perda sanguínea em drenos e curativos e a quantidade de sangue presente na peça cirúrgica retirada, a qual apresenta vasos calibrosos em pacientes pós-bariátricos, também contribuem para a inacurácia de uma abordagem direta de mensuração (MARÍN-BERTOLÍN *et al.*, 1998; TANG *et al.*, 2007;

DAVISON & CLEMENS, 2008). Neste estudo, a perda sanguínea intraoperatória foi estimada no segundo dia pós-operatório através da mensuração da queda dos níveis de Hb. Este método de estimação, embora indireto, é mais objetivo e clinicamente mais relevante.

Todas as pacientes receberam no intraoperatório infusão de solução salina de manutenção. É pouco provável que esta infusão de solução salina tenha causado um viés nas mensurações dos níveis de Hb, realizadas nesta pesquisa com 48h de pós-operatório. Conforme demonstrado por GRATHWOHL *et al.* (1996), a solução salina de manutenção não provoca hemodiluição. Segundo estes autores, a infusão de solução salina, mesmo quando fornecida em bolo, embora cause uma queda estatisticamente significativa nos níveis de Hb nas primeiras oito horas, tende a normalização após este período.

Utilizou-se para a administração de ferro por via endovenosa o ferro sacarato, uma vez que, na época do desenvolvimento do protocolo deste estudo, esta era a única formulação de ferro disponível no Brasil para administração por via endovenosa (CANÇADO, LOBO, FRIEDRICH, 2010b). A dose total de 400 mg de suplementação de ferro sacarato foi calculada assumindo-se que 150 mg de ferro são necessários para aumentar o nível de Hb em 1 g/dL e que a abdominoplastia pós-bariátrica promove uma perda de 2,1 g/dL de Hb (MADI-JEBARA *et al.*, 2004; MONTANO-PEDROSO *et al.*, 2013).

A administração de ferro por via endovenosa foi realizada através de duas doses de 200 mg de ferro, a primeira fornecida no pós-operatório imediato e a segunda no primeiro dia pós-operatório uma vez que a administração de 200 mg de ferro sacarato por via endovenosa é considerada segura (CHANDLER, HARCHOWAL, MACDOUGALL, 2001; CANÇADO, LOBO, FRIEDRICH, 2010b). Optou-se pela administração no período pós-operatório durante a internação hospitalar

por razões logísticas, pois neste período as pacientes se encontravam com acesso venoso disponível e equipe de enfermagem para realizar a administração medicamentosa (KHALAFALLAH *et al.*, 2016).

A formulação escolhida para administração de ferro por via oral foi a ferripolimaltose. Tal composto apresenta menor percentual de efeitos adversos que outras formulações de ferro, tais como os sais ferrosos e os sais aminoquelados. Além disso, a ferripolimaltose pode ser administrada durante ou após a refeição, pois sua absorção não sofre influência de alimentos. Uma dose diária de 200 mg de ferripolimaltose (100 mg duas vezes ao dia) é mais eficaz que uma dose de 100 mg, sem incremento de eventos adversos, motivo pelo qual esta foi a dosagem utilizada neste estudo (CANÇADO, LOBO, FRIEDRICH, 2010a). Como suplementação polivitamínica, recomendou-se para todas as pacientes do grupo Estudo e Controle o uso do suplemento Materna®, uma suplementação frequentemente utilizada em pacientes pós-bariátricos (DALCANALE *et al.*, 2010).

A profilaxia para trombose venosa profunda foi realizada através de meios mecânicos. Uma vez que nenhuma paciente da casuística apresentou escore de Caprini superior a 8 pontos, não houve uso de quimioprofilaxia neste estudo (DAVISON & CLEMENS, 2008; PANNUCCI *et al.*, 2016).

Empregou-se neste ensaio clínico uma abordagem restritiva às transfusões de sangue, na qual as pacientes não receberiam transfusão enquanto seus níveis de Hb permanecessem acima de 7 g/dL. A colaboração Cochrane publicou uma revisão sistemática da literatura sobre gatilhos transfusionais e concluiu que uma prática restritiva reduz a exposição dos pacientes a uma transfusão de sangue em 43% sem afetar desfechos clínicos relevantes (CARSON *et al.*, 2016). Como nenhuma paciente do estudo apresentou Hb inferior a 7 g/dL, nenhuma paciente foi transfundida.

Vários métodos existem para avaliar a aderência ao uso de uma medicação (MATSUI, 2009). Medidas diretas incluem a detecção da droga em fluidos corporais e a observação do paciente recebendo a medicação. Medidas indiretas incluem o uso de questionários validados, contagem manual e eletrônica de comprimidos e a quantificação da retirada de medicamentos em farmácias. Não há um método considerado padrão ouro para avaliação da aderência (STEWART, MC NAMARA, GEORGE, 2014).

Neste estudo utilizaram-se dois questionários para avaliação da aderência. O teste de Morisky-Green é o mais utilizado no Brasil e foi validado em pacientes hipertensos (MORISKY, GREEN, LEVINE, 1986; BEN, NEUMANN, MENGUE, 2012). O teste de Haynes-Sackett também foi validado em pacientes em uso de medicação anti-hipertensiva. (HAYNES *et al.*, 1980; SANTA HELENA, NEMES, ELUF-NETO, 2008). Embora o uso de questionários para avaliação da aderência seja de fácil implementação e baixo custo, tal método está mais exposto ao viés de relato e de memória por parte do paciente e caracteriza uma limitação deste estudo (MATSUI, 2009).

O desfecho primário deste estudo foi a detecção de uma diferença mínima de 1,5 g/dL nos valores finais das médias dos níveis de Hb na oitava semana de pós-operatório entre o grupo Estudo e o grupo Controle. A escolha de uma variável laboratorial como desfecho primário, ao invés de um desfecho clínico mais relevante, tal como a redução na taxa transfusional ou a melhora na qualidade de vida, poderia ser considerada uma limitação deste estudo (BUCHER *et al.*, 1999). Entretanto, visto que cada aumento em 1 g/dL de Hb promove aumento de 1,2 a 7,4 no domínio vitalidade do *Short-Form Health Survey* (SF-36) e a diferença mínima clinicamente importante (DMCI) do domínio vitalidade do SF-36 é de 5 pontos, considerou-se que a diferença de 1,5 g/dL nos níveis de Hb teria o

potencial de ser clinicamente relevante (BJORNER *et al.*, 2007; GANDRA *et al.*, 2010). Por conseguinte, a resposta dos níveis de Hb ao tratamento foi definida como desfecho primário, tal como publicado em outros estudos (REIM *et al.*, 2014; KHALAFALLAH *et al.*, 2016).

Além disso, a recuperação dos níveis de Hb é particularmente importante nos pacientes pós-bariátricos, uma vez que eles podem ser submetidos a outros procedimentos cirúrgicos em mamas, coxas e braços em intervalo relativamente curto de tempo e necessitam ter seus níveis de Hb restaurados para as cirurgias subsequentes (WALLACH, 2005). Mesmo os pacientes pós-bariátricos que são submetidos a cirurgias plásticas pós-bariátricas múltiplas num único ato operatório necessitam em geral de pelo menos dois estágios cirúrgicos para completar todo o tratamento de contorno corporal (COON *et al.*, 2010). Embora não haja um tempo absoluto mínimo que deva decorrer entre as realizações das diferentes cirurgias plásticas pós-bariátricas que um paciente necessita, um painel de especialistas da *American Society of Plastic Surgeons* (ASPS) considerou três meses como o tempo mínimo. Tal painel também concordou sobre a necessidade do paciente ter seu estado geral de saúde restaurado antes da realização de um novo procedimento (AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS, 2006).

O tempo de seguimento de oito semanas foi definido segundo os dados obtidos por WALLIS *et al.* (2005) e BIESMA *et al.* (1995), que avaliaram a recuperação da anemia pós-operatória em pacientes submetidos a artroplastia de quadril. De acordo com WALLIS *et al.* (2005), a recuperação dos níveis de Hb ocorre substancialmente entre a primeira e a quarta semana de pós-operatório. Já BIESMA *et al.* (1995) observaram que seis semanas após a cirurgia os níveis de Hb haviam praticamente retornado aos seus níveis pré-operatórios.

Para avaliação da qualidade de vida nesta pesquisa foram utilizados dois questionários: o SF-36 e o *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue). O SF-36 é o instrumento de qualidade de vida genérico mais extensivamente validado e utilizado em ensaios clínicos randomizados (CONTOPOULOS-IOANNIDIS *et al.*, 2009). Diversos estudos realizados no Brasil foram publicados utilizando este questionário para avaliação da qualidade de vida de pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgias plásticas (VEIGA *et al.*, 2004; ALVES *et al.*, 2005; DAVANÇO *et al.*, 2009; MACIEL *et al.*, 2014). Já o FACIT-Fatigue é um questionário específico para avaliar fadiga em pacientes com anemia. Tal questionário apresenta propriedades psicométricas satisfatórias (correlação intraclasse variou de 0,72 a 0,91 e consistência interna mensurada através do α de Cronbach de 0,91 para fadiga), assim como validade discriminante (ISHIKAWA *et al.*, 2010; ACASTER *et al.*, 2015). Ambos os questionários foram traduzidos e validados para o português (CICONELLI *et al.*, 1999; ISHIKAWA *et al.*, 2010).

Com o objetivo de avaliar se houve diferença no consumo alimentar de ferro entre os grupos Estudo e Controle foi realizado um inquérito alimentar através de um recordatório 24h por uma nutricionista na oitava semana de pós-operatório. O recordatório 24h é uma das técnicas mais empregadas em pesquisas tendo sido validado através de comparações das respostas com as ingestões registradas, observadas ou pesadas por indivíduos treinados (HOLANDA & FILHO, 2006).

Segundo SAVARIS & BRAUN (2007), pacientes com perda sanguínea menstrual com duração superior a sete dias podem apresentar uma queda estatisticamente significativa nos níveis de Hb. Por este motivo, as pacientes foram questionadas em cada retorno ambulatorial se haviam apresentado uma perda sanguínea menstrual superior a este período. Além disso, na oitava semana de pós-operatório, a quantificação da perda

sanguínea menstrual da última menstruação foi estimada através de um pictograma menstrual. Tal pictograma foi validado utilizando como padrão de referência a perda sanguínea menstrual calculada através do método da hematina alcalina (WYATT *et al.*, 2001).

O mascaramento é usado em ensaios clínicos randomizados para reduzir o risco de vieses, tais como o viés de performance e o viés de detecção (CHAN *et al.*, 2013). Porém, uma vez que a suplementação de ferro pela via oral promove alteração na coloração das fezes, considerou-se que a implementação do mascaramento neste estudo seria impraticável. De fato, a maioria dos ensaios clínicos randomizados publicados avaliando o efeito da suplementação de ferro em mulheres pós-parto não tiveram mascaramento (HOLM *et al.*, 2015).

Entretanto, os cirurgiões que avaliaram as complicações pós-operatórias foram mantidos mascarados quanto ao grupo de alocação. Além disso, as pacientes não foram informadas quanto aos resultados de seus exames laboratoriais para evitar que este conhecimento pudesse influenciar suas respostas aos questionários de qualidade de vida (KALLICH *et al.*, 2006). O uso de uma medida laboratorial objetiva (nível de Hb) como desfecho primário, ao invés de uma subjetiva, também permite reduzir o viés de detecção (MONTANO-PEDROSO *et al.*, 2016).

Embora ensaios clínicos sem mascaramento estejam sujeitos ao viés de performance, a revelação do sigilo de alocação ao término do procedimento cirúrgico, tal como adotada neste estudo, permite reduzir a possibilidade de viés de performance por parte da equipe cirúrgica durante a realização do ato operatório. Além disso, tanto a recomendação de usar a mesma suplementação vitamínica e mineral assim como o fornecimento por escrito da mesma diretriz nutricional para todas as pacientes participantes visaram reduzir o viés de performance no seguimento pós-operatório (MONTANO-PEDROSO *et al.*, 2016).

Neste estudo, as variáveis demográficas e características clínicas quantitativas, qualitativas, assim como as variáveis laboratoriais iniciais foram semelhantes entre os grupos Estudo e Controle. Embora o Índice de Massa Corporal (IMC) tenha apresentado diferença estatística entre os grupos Estudo e Controle ($p = 0,049$), tal resultado é provavelmente devido ao acaso sem implicações quanto a validade interna desta pesquisa (ROBERTS & TORGERSON, 1999). As variáveis quantitativas adicionais, como peso da peça cirúrgica, reposição volêmica intraoperatória, consumo alimentar de ferro e perda sanguínea menstrual também foram semelhantes entre os dois grupos, o que reduz a possibilidade de viés de performance ou de detecção neste ensaio clínico.

O grupo Estudo apresentou média do nível de Hb (12,8 g/dL, IC 95%: 0,31) superior ao do grupo Controle (12,54 g/dL, IC 95%: 0,44) pela análise de covariância ($p = 0,009$). Além disso, enquanto o grupo Controle apresentou um déficit de Hb de -0,14 g/dL ao término do seguimento, o grupo Estudo apresentou um ganho de 0,57 g/dL ($p = 0,002$). Tais resultados demonstram que a administração de ferro por via endovenosa foi mais eficaz que a administração por via oral em promover maiores níveis de Hb.

LITTON, XIAO, HO (2013), em revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, concluíram que a administração de ferro por via endovenosa é capaz de promover maiores níveis de Hb, especialmente em pacientes que apresentam um baixo nível de ferritina inicial. Dois ensaios clínicos randomizados publicados recentemente avaliando pacientes submetidos a cirurgias abdominais de grande porte assim como pacientes submetidos a cirurgias eletivas com tempo de internação hospitalar superior a dois dias também concluíram que o ferro por via endovenosa é mais eficaz que o tratamento padrão na recuperação pós-operatória dos níveis de Hb (FROESSLER *et al.*, 2016;

KHALAFALLAH *et al.*, 2016). Ao comparar a eficácia do ferro por via endovenosa *versus* via oral na promoção do aumento dos níveis de Hb por meio de revisão sistemática com metanálise, GURUSAMY *et al.* (2014) concluíram que o ferro por via endovenosa promove maiores níveis de Hb que o ferro por via oral (média de 0,5 g/dL, IC 95%: 0,73 a 0,27).

A razão pela qual o ferro por via endovenosa foi mais eficaz que o ferro por via oral neste ensaio clínico pode não ser derivada unicamente da diminuição da capacidade de absorção de ferro por via oral presente em pacientes pós-bariátricos (GESQUIERE *et al.*, 2014). Segundo MUÑOZ & AUERBACH (2016), o mecanismo que pode explicar a eficácia do ferro por via endovenosa na otimização da recuperação pós-operatória dos níveis de Hb envolve a hepcidina, principal regulador da homeostase do ferro no organismo. A hepcidina, produzida pelo fígado, é um hormônio peptídico que atua como um regulador negativo do metabolismo do ferro. (CAMASCHELLA, 2015).

A hepcidina liga-se a ferroportina, única proteína conhecida capaz de exportar o ferro das células. Tal ligação cria um complexo que é endocitado e degradado, reduzindo na membrana plasmática a presença de ferroportina. Uma vez a ferroportina degradada, a célula fica impossibilitada de exportar o ferro, que permanece sequestrado em seu interior. Portanto, uma alta expressão de hepcidina diminui a concentração plasmática de ferro (LOPEZ *et al.*, 2016).

A realização de um procedimento cirúrgico promove um quadro inflamatório com a liberação de citocinas, tal como a interleucina 6 (VAN IPEREN *et al.*, 1998). A interleucina 6, por sua vez, aumenta a síntese de hepcidina, reduzindo a absorção e mobilização de ferro (CAMASCHELLA, 2015). Em consequência, a atividade eritropoética permanece limitada após a realização de procedimentos cirúrgicos devido a este quadro inflamatório (BIESMA *et al.*, 1995). Tal quadro de anemia por

inflamação poderia contribuir para explicar a reduzida eficácia da administração de ferro por via oral no período pós-operatório observada nesta pesquisa e em outros estudos publicados (BIESMA *et al.*, 1995; VAN IPEREN *et al.*, 1998; WEATHERALL & MALING, 2004).

Por outro lado, o ferro sacarato administrado por via endovenosa é rapidamente removido do plasma e apresenta uma meia vida de 5,3 horas. Em pacientes anêmicos observou-se que o ferro fornecido por via endovenosa estava presente no fígado, baço e medula óssea cerca de 10, 20 e 100 minutos após a sua administração (BEGUIN & JASPERS, 2014). A taxa de utilização do ferro administrado por via endovenosa varia de 59 a 97% em quatro semanas (MUÑOZ *et al.*, 2006).

Segundo MUÑOZ & AUERBACH (2016), o ferro administrado por via endovenosa é captado pelos macrófagos e degradado, promovendo um aumento transitório do ferro intracelular. O ferro intracelular amplifica a expressão de ferroportina, superando parcialmente o bloqueio promovido pela hepcidina. Por conseguinte, o ferro é exportado para o plasma, onde se liga a transferrina, proteína responsável pelo transporte do ferro na circulação. Assim o ferro administrado pela via endovenosa atinge a medula óssea e é utilizado na eritropoese.

Ao avaliar a evolução dos níveis de Hb e perfil do ferro de pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica com um perfil semelhante ao da casuística deste estudo, porém sem suplementação de ferro pós-operatória, MONTANO-PEDROSO *et al.* (2013) observaram um déficit de Hb de -0,9 g/dL com oito semanas de pós-operatório. Em comparação, o grupo controle do presente ensaio clínico apresentou um déficit de Hb com oito semanas de pós-operatório de apenas -0,1g/dL. Tal resultado sugere que a administração de ferro por via oral pode ter apresentado uma eficácia parcial na otimização da recuperação pós-operatória dos níveis de Hb.

BROLIN *et al.* (1998) observaram, em ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia da suplementação de ferro por via oral em pacientes pós-bariátricas, que a suplementação de ferro por via oral foi eficaz em prevenir o desenvolvimento de deficiência de ferro em mulheres pós-bariátricas. Tal resultado ocorreu apesar da exclusão do duodeno, principal local de absorção de ferro do organismo. Segundo KWON *et al.* (2014), é possível que segmentos do intestino dos pacientes pós-bariátricos, que não foram excluídos do trato gastrointestinal, sofram adaptações diante de uma maior demanda de ferro e passem a adquirir a capacidade de absorver o ferro ingerido pela via oral. Esta capacidade de adaptação poderia explicar o possível efeito limitado do ferro por via oral na redução do déficit de Hb observado neste estudo quando comparado com as pacientes que não receberam nenhuma suplementação de ferro no estudo de MONTANO-PEDROSO *et al.* (2013).

Nesta pesquisa os níveis de ferritina do grupo Estudo foram superiores aos do grupo Controle em todos os períodos avaliados. A ferritina é uma proteína produzida pelo fígado e responsável pelo armazenamento do ferro no organismo. Embora grandes quantidades de ferritina permaneçam estocadas no fígado e baço, pequenas quantidades estão presentes na circulação. Esta ferritina sérica representa, na ausência de inflamação, uma medida precisa da quantidade de ferro total estocada no organismo (GROTTO, 2010). De fato, a ferritina é o teste mais eficaz para detecção de deficiência de ferro (LOPEZ *et al.*, 2016).

Baseando-se somente no nível de ferritina, não há um consenso sobre o ponto de corte para caracterizar o indivíduo com deficiência de ferro, sendo adotado valores inferiores a 10, 12 ou 20 ng/mL (PAIVA, RONDÓ, GUERRA-SHINOHARA, 2000). Entretanto, outros autores sugerem que a acurácia diagnóstica da ferritina pode ser aprimorada ao se utilizar um ponto de corte de 30 ng/mL (CAMASCHELLA, 2015; LOPEZ *et al.*,

2016). Por este motivo foram utilizados neste estudo dois pontos de corte para caracterizar a deficiência de ferro: ferritina < 11 ng/mL, conforme valor de referência do laboratório, e ferritina < 30 ng/mL.

A ferritina apresenta, entretanto, uma importante limitação diagnóstica, uma vez que seus valores são aumentados em quadros inflamatórios independentemente da quantidade de ferro em estoque (LOPEZ *et al.*, 2016). Um grupo de consultores da Organização Mundial de Saúde (OMS) afirmou que pode ser útil a mensuração de uma proteína de fase aguda juntamente com a ferritina para interpretação mais adequada do perfil de ferro do paciente (NORTHROP-CLEWES, 2008).

Neste ensaio clínico a Proteína C Reativa (PCR) foi mensurada ao longo do seguimento para possibilitar uma análise apropriada dos valores de ferritina (YANG *et al.*, 2008). Embora a PCR tenha apresentado aumento na primeira e quarta semana de pós-operatório nos grupos Estudo e Controle em decorrência da maior atividade inflamatória proveniente do trauma cirúrgico, ela retornou aos seus níveis basais ao término do seguimento na oitava semana de pós-operatório. O mesmo fenômeno foi observado no estudo de VAN IPEREN *et al.* (1998). O reestabelecimento dos níveis normais da PCR permite uma interpretação mais confiável dos níveis de ferritina na oitava semana de pós-operatório (MUÑOZ, VILLAR, GARCÍA-ERCE, 2009).

A média do nível de ferritina na oitava semana de pós-operatório das pacientes do grupo Estudo (46,09 ng/mL, IC 95%: 16,03) foi superior a média das pacientes do grupo Controle (21,08 ng/mL, IC 95%: 5,63), um resultado estatisticamente significativo ($p = 0,004$). Enquanto que 81,5% das pacientes do grupo Controle apresentaram deficiência de ferro (definida por ferritina < 30 ng/mL) ao término do seguimento, apenas 40,7% das pacientes do grupo Estudo apresentaram esta deficiência ($p = 0,002$). Portanto, a administração de ferro por via endovenosa foi mais eficaz que a

administração por via oral em promover maior quantidade de ferro de estoque e em prevenir a deficiência de ferro.

KHALAFALLAH *et al.* (2016), em ensaio clínico randomizado que comparou a eficácia do ferro por via endovenosa administrada no pós-operatório com o tratamento padrão sem suplementação, também observaram maiores níveis de ferritina no grupo que recebeu a suplementação de ferro por via endovenosa. A possibilidade de promover maiores níveis de ferritina não deve ser desvalorizada, uma vez que a reposição das reservas de ferro pode trazer benefícios clínicos mesmo em pacientes que não apresentam um quadro de anemia (PRATT & KHAN, 2016). Ensaio clínico randomizado observaram que a administração de ferro em pacientes não anêmicas com deficiência de ferro promoveu, além da melhora laboratorial da deficiência de ferro, melhora da fadiga, resistência física e habilidades cognitivas (BRUNER *et al.*, 1996; HINTON *et al.*, 2000; BROWNLIE *et al.*, 2002; VERDON *et al.*, 2003; KRAYENBUEHL *et al.*, 2011).

Tanto os valores de ferro sérico como do Índice de Saturação de Transferrina (IST) não apresentaram diferenças entre os grupos Estudo e Controle em todos os períodos avaliados desta pesquisa. A análise do ferro sérico de forma isolada é de valor limitado para uma avaliação adequada do perfil do ferro (GROTTO, 2010). Quanto ao IST, sua especificidade é limitada para o diagnóstico de deficiência de ferro (IST < 16%). Alguns autores sugerem que o IST é mais útil na identificação da sobrecarga de ferro do que na sua deficiência (GROTTO, 2010).

As médias das contagens dos reticulócitos aumentaram na primeira semana de pós-operatório, tanto no grupo Estudo como no grupo Controle. Os reticulócitos são eritrócitos imaturos que apresentam uma malha reticular de RNA ribossômico. O aumento dos reticulócitos indica maior atividade eritropoética (GROTTO, 2010). WALLIS *et al.* (2005), ao

pesquisarem a fisiologia da recuperação da anemia pós-operatória, também observaram um aumento no número de reticulócitos na primeira semana de pós-operatório. Embora a média da contagem de reticulócitos no grupo Estudo (114170, IC 95%: 31869) tenha sido superior ao do grupo Controle (86517, IC 95%: 14302), o que poderia indicar maior efeito do ferro por via endovenosa na atividade eritropoética, tal diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,195$).

Segundo LEAF & GOLDFARB (2009) e ROSS *et al.* (2003), entre os oito domínios contemplados pelo SF-36, o tratamento da anemia aparenta ter mais influência sobre o domínio vitalidade, enquanto que os demais domínios apresentam modesta ou nenhuma influência. Embora a administração de ferro por via endovenosa tenha promovido maiores níveis de Hb nesta pesquisa, os valores médios dos escores do domínio vitalidade do questionário SF-36 entre os grupos Estudo (79,26) e Controle (74,24) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p = 0,992$). Além disso, os demais domínios do SF-36 também não foram diferentes entre os grupos Estudo e Controle.

Uma ferramenta útil para auxiliar clínicos e pesquisadores na interpretação das mudanças nos escores de qualidade de vida é a Diferença Mínima Clinicamente Importante (DMCI). A DMCI é definida como a menor diferença no escore do domínio de interesse que os pacientes percebem como benéfico e que, na ausência de efeitos colaterais importantes ou alto custo, demandaria uma mudança na conduta dos pacientes (LEAF & GOLDFARB, 2009). A DMCI para o domínio vitalidade do SF-36 é de cinco pontos (BJORNER *et al.*, 2007). Já a DMCI para o questionário FACIT- fatigue é de três pontos (CELLA *et al.*, 2002).

As diferenças entre os grupos Estudo e Controle nos escores de vitalidade do SF-36 (4,62) e do FACIT-fatigue (0,62) não foram superiores à DMCI de cada questionário. Embora a média dos níveis de Hb no grupo

Estudo (12,80 g/dL) tenha sido superior à média do grupo Controle (12,54 g/dL, $p = 0,009$), a diferença entre as médias foi de apenas 0,26 g/dL, o que pode explicar a ausência de diferença nos escores de qualidade de vida observada nesta pesquisa. GURUSAMY *et al.* (2014), em revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados publicada pela colaboração Cochrane, tão pouco encontraram diferença na qualidade de vida na comparação da suplementação de ferro por via endovenosa *versus* via oral.

Nesta pesquisa não foram observadas complicações sistêmicas, apenas complicações locais. As complicações locais foram seroma, deiscência e infecção de ferida operatória. Não houve diferenças estatisticamente significantes na incidência de complicações entre os grupos. Os percentuais de seroma e infecção observados nesta pesquisa foram semelhantes aos percentuais publicados em outros estudos (ALY *et al.*, 2003; NEMEROFSKY, OLIAK, CAPELLA, 2006; COON *et al.*, 2009; LIEVAIN *et al.*, 2015). Os percentuais de deiscência, entretanto, foram menores neste ensaio clínico (7,4% no grupo Estudo, 10,7% no grupo Controle) do que nos estudos de NEMEROFSKY, OLIAK, CAPELLA (2006) e LIEVAIN *et al.* (2015), os quais reportaram deiscência em 32,5% e 45,6% dos casos, respectivamente.

Segundo WRIGHT, RICHARDS, SRAI (2014), a deficiência de ferro pode prejudicar a cicatrização de feridas. O ferro promove a contração da ferida ao ligar-se a lactoferrina, uma glicoproteína secretada por células epiteliais capaz de promover a contração do colágeno. Poderia a suplementação de ferro, em especial por via endovenosa, promover uma menor incidência de deiscência em pacientes submetidos a cirurgias plásticas pós-bariátricas? Apenas a realização de um ensaio clínico randomizado com poder de teste suficiente para avaliar este desfecho poderia responder a esta pergunta com alto nível de evidência. AGHA-

MOHAMMADI & HURWITZ (2010) afirmaram fazer uso de um suplemento nutricional contendo aminoácidos, vitaminas e minerais, entre eles o ferro, com o objetivo de reduzir complicações na cicatrização de feridas em pacientes submetidos a cirurgias plásticas pós-bariátricas.

Embora LITTON, XIAO, HO (2013), em revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, tenham concluído que o ferro por via endovenosa pode aumentar o risco de infecção (Risco Relativo (RR) 1,33; IC 95%: 1,10 a 1,64), não houve aumento da incidência de infecção com uso de ferro por via endovenosa neste ensaio clínico. Por outro lado, KHALAFALLAH *et al.* (2016), em ensaio clínico randomizado envolvendo 201 pacientes, observaram um risco de infecção menor em pacientes que receberam ferro por via endovenosa.

Segundo AUERBACH & MACDOUGALL (2014), vários estudos incluídos na revisão sistemática conduzida por LITTON, XIAO, HO (2013) não contemplavam a infecção como um desfecho pré-definido. Além disso, não foi observada nesta revisão sistemática uma associação entre dose de ferro e o risco de infecção. Por tais motivos, não é possível uma conclusão confiável sobre a possível associação do uso de ferro por via endovenosa e o aumento do risco de infecção. Os próprios autores desta revisão sistemática mencionaram que seu resultado pode ter sido um falso positivo (LITTON, XIAO, HO, 2013). Além disso, uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados mais recente, que contemplou um maior número de estudos que a revisão sistemática de LITTON, XIAO, HO, (2013), não observou um aumento do risco de infecção com a administração de ferro por via endovenosa (AVNI *et al.*, 2015).

Efeitos adversos leves, tais como constipação, diarreia e náusea, foram observados no grupo Controle deste estudo. O fato deste ensaio clínico não apresentar mascaramento pode ter introduzido um viés de relato ou de detecção dos efeitos adversos. Entretanto, os resultados apresentados

são concordantes com as conclusões de duas revisões sistemáticas com metanálise que verificaram que o uso do ferro por via oral está associado ao desenvolvimento de efeitos adversos gastrointestinais, em especial a constipação e a diarreia (TOLKIEN *et al.*, 2015; LOW *et al.*, 2016).

O grupo Estudo não apresentou nenhum tipo de efeito adverso. Reações leves causadas pela administração de ferro por via endovenosa, tais como rubor, prurido ou mialgia são autolimitadas e incomuns, ocorrendo numa proporção de 1/200 infusões (AUERBACH & DELOUGHERY, 2016). Efeitos adversos graves, como o choque anafilático, são ainda mais raros (CRITCHLEY & DUNDAR, 2007; GURUSAMY *et al.*, 2014). Em estudo retrospectivo contemplando 688.183 pacientes, WANG *et al.* (2015) estimaram o risco de efeitos adversos graves com o ferro sacarato em 17 a cada 100.000 pacientes. Outros autores estimam um risco de efeitos adversos graves em 1 a cada 200.000 pacientes (AVNI *et al.*, 2015).

Uma norma empírica, chamada regra inversa dos três, afirma que para obter 95% de confiança na observação de pelo menos um efeito adverso de um medicamento que ocorre uma vez a cada determinado número de pacientes, é necessário avaliar três vezes este número de pacientes (MCALISTER *et al.*, 1999). Portanto, a ocorrência de um efeito adverso causado pelo uso do ferro por via endovenosa seria improvável com o tamanho da casuística deste estudo. De fato, embora ensaios clínicos randomizados constituam o melhor desenho de estudo primário para avaliar a eficácia de uma intervenção, eles não são uma ferramenta apropriada para a investigação de efeitos adversos raros (THOMA *et al.*, 2008a; AVNI *et al.*, 2015).

Com relação a aderência, apenas uma paciente do grupo Controle foi considerada não aderente nesta pesquisa. A avaliação da aderência a suplementação de ferro por via oral tem sido estudada notadamente em

gestantes com resultados conflitantes (SAHEBZAMANI, BERARDUCCI, MURR, 2013). Revisão sistemática publicada através da colaboração Cochrane não encontrou menor aderência entre mulheres alocadas para a suplementação de ferro via oral em comparação com aquelas alocadas para receber placebo (LOW *et al.*, 2016). Apesar das limitações da avaliação da aderência presentes neste estudo devido ao uso de questionários em detrimento de outras formas mais objetivas de aferição, a aderência ao tratamento foi alta mesmo diante da ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais no grupo Controle.

Uma limitação deste estudo, além daquelas já consideradas, é a ausência de uma avaliação de custo-efetividade (THOMA *et al.*, 2008b). Com o objetivo de avaliar os custos da administração pós-operatória de ferro por via endovenosa em pacientes submetidos a artroplastia de quadril, MUÑOZ *et al.* (2014) concluíram que a administração pós-operatória de ferro por via endovenosa não aumentou custos e reduziu o uso de transfusão de sangue. Já WONG *et al.* (2013) concluíram, através de um modelo matemático, que o uso de ferro por via endovenosa apresenta melhor custo-efetividade que o ferro por via oral em pacientes dialíticos. Portanto, é possível depreender que o uso do ferro sacarato por via endovenosa represente um impacto econômico pouco significativo, tendo em vista que uma dose de ferro sacarato apresenta um valor semelhante ao de analgésicos comumente utilizados no pós-operatório (SERRANO-TRENAS *et al.*, 2011).

Embora a administração pós-operatória de ferro por via endovenosa não tenha demonstrado benefícios em desfechos clinicamente relevantes como aumento da qualidade de vida ou redução de complicações pós-operatórias neste ensaio clínico, o ferro por via endovenosa promoveu um maior aumento dos níveis de Hb, um melhor reestabelecimento das reservas de ferro e uma menor incidência de deficiência de ferro em

comparação com o ferro por via oral sem a ocorrência de efeitos adversos. Há um aumento no reconhecimento da importância dos benefícios de pequenas intervenções na melhora do cuidado cirúrgico ao contrário de uma intervenção notável única para melhorar os desfechos cirúrgicos (VARADHAN, LOBO, LJUNGQVIST, 2010). Além disso, os benefícios eritropoéticos apresentados pela administração de ferro por via endovenosa podem ter uma importante aplicação clínica em pacientes pós-bariátricos cujo tratamento cirúrgico envolve a realização de um segundo estágio operatório num curto espaço de tempo (AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS, 2006).

Em uma série de casos envolvendo dez pacientes submetidos a abdominoplastia pós-bariátrica, WALLACH (2005) descreve o caso de uma paciente que recebeu duas bolsas de transfusão de sangue. Tal paciente havia sido submetida três meses antes a uma braquioplastia com mastopexia e apresentava um baixo nível de Hb antes da realização da abdominoplastia. Segundo WALLACH (2005), a cirurgia desta paciente deveria ter sido adiada até a obtenção de maiores níveis de Hb. A eficácia da administração pós-operatória de ferro por via endovenosa em promover maiores níveis de Hb pode ser útil especialmente nestes casos onde o segundo estágio cirúrgico é realizado em um curto espaço de tempo.

No entanto, as publicações encontradas na revisão da literatura que abordam recomendações no tratamento cirúrgico do contorno corporal do paciente pós-bariátrico não mencionam o uso da administração pós-operatória de ferro por via endovenosa (COLWELL & BORUD, 2008; DAVISON & CLEMENS, 2008; MICHAELS, COON, RUBIN, 2011a; MICHAELS, COON, RUBIN, 2011b; SHERMAK, 2012). Quando abordam a questão da perda sanguínea e anemia, tais publicações se limitam a mencionar o uso da transfusão de sangue quando houver indicação (DAVISON & CLEMENS, 2008; SHERMAK, 2012). Embora as

transfusões sejam de uso mais frequente que o ferro por via endovenosa no perioperatório, elas estão associadas a maiores riscos e a piores desfechos clínicos (MARIK & CORWIN, 2008; HOPEWELL *et al.*, 2013; AUERBACH, 2014; SALPETER, BUCKLEY, CHATTERJEE, 2014). A transfusão de apenas uma única bolsa de sangue em pacientes cirúrgicos está associada a maior risco de complicações pulmonares, sepse, complicações de feridas e outras comorbidades (GLANCE *et al.*, 2011; FERRARIS *et al.*, 2012). ISBISTER *et al.* (2011), ao analisarem a relação da transfusão de sangue com desfechos adversos através dos critérios de Hill, apontaram que existem elementos que sugerem que não se trata apenas de uma associação estatística, mas sim de uma relação causal.

Segundo AUERBACH & ADAMSON (2016), há uma relutância no uso do ferro por via endovenosa por parte dos médicos devido a uma compreensão incorreta em relação a sua eficácia e segurança. Os resultados deste ensaio clínico podem contribuir para que a administração pós-operatória de ferro por via endovenosa seja considerada para ser incluída em diretrizes futuras que abordem pacientes submetidos a cirurgias plásticas pós-bariátricas, especialmente aqueles em programação de um segundo estágio operatório num curto espaço de tempo.

A vigente disponibilidade de novas formulações de ferro para administração endovenosa com perfil de segurança satisfatório que permitem o completo reestabelecimento das reservas de ferro em uma única sessão inaugurou um novo paradigma no tratamento da anemia pós-operatória (AUERBACH & DELOUGHERY, 2016; KHALAFALLAH *et al.*, 2016). Atualmente existem quatro formulações com este perfil comercializadas mundialmente: ferro dextran de baixo peso molecular, ferumoxytol, ferro isomaltose e a carboximaltose férrica. Tais compostos permitem a infusão de altas doses de ferro devido a ligação mais intensa da molécula de carboidrato presente na formulação com o átomo de ferro,

enquanto que a ligação menos intensa que ocorre nas formulações do ferro gluconato e do ferro sacarato permitem apenas a infusão de doses inferiores a 250 mg (AUERBACH & DELOUGHERY, 2016). Recentemente, após o início deste estudo, a carboximaltose férrica tornou-se aprovada para uso no Brasil (VICENTE, DECIMONI, QUERO, 2015).

Neste ensaio clínico, embora o ferro sacarato por via endovenosa tenha sido mais eficaz que o ferro por via oral em reduzir a incidência de deficiência de ferro, 40,7% das pacientes ainda permaneceram com deficiência de ferro (definida por ferritina < 30 ng/mL) ao término do seguimento. Tal resultado sugere que a administração de 400 mg de ferro sacarato por via endovenosa não foi o suficiente para repor de forma mais abrangente as reservas de ferro afim de reduzir mais significativamente a deficiência de ferro. É possível que a administração pós-operatória por via endovenosa da carboximaltose férrica, que permite a infusão de 1000 mg de ferro em uma única sessão de 15 minutos, proporcione uma redução ainda mais eficaz da deficiência de ferro e melhora na qualidade de vida ou outros desfechos clínicos relevantes (BISBE *et al.* 2011; AUERBACH & DELOUGHERY, 2016; MUÑOZ *et al.*, 2017). Um ensaio clínico randomizado comparando a administração pós-operatória por via endovenosa da carboximaltose férrica *versus* o ferro sacarato poderá testar a veracidade desta hipótese.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

A administração pós-operatória de ferro por via endovenosa promoveu maiores níveis de hemoglobina e menor incidência de deficiência de ferro do que a administração por via oral em pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica, sem repercussão na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen LF. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:60.

Agha-Mohammadi S, Hurwitz DJ. Potential impacts of nutritional deficiency of postbariatric patients on body contouring surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Dec;122(6):1901-14.

Agha-Mohammadi S, Hurwitz DJ. Enhanced recovery after body-contouring surgery: reducing surgical complication rates by optimizing nutrition. *Aesth Plast Surg*. 2010 Oct;34(5):617-25.

Alves MC, Abla LE, Santos Rde A, Ferreira LM. Quality of life and self-esteem outcomes following rhytidoplasty. *Ann Plast Surg*. 2005;54(5):511-4.

Aly AS, Cram AE, Chao M, Pang J, McKeon M. Belt lipectomy for circumferential truncal excess: the University of Iowa experience. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Jan;111(1):398-413.

American Society of Plastic Surgeons. Examination of the massive weight loss patient and staging considerations. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jan;117(1 Suppl):22S-30S

American Society of Plastic Surgeons. 2015 Plastic Surgery Statistics Report [Internet]. ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics; 2016 [cited 2016 dec 28]. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics>

Anção MS, Cuppari L, Draibe AS, Sigulem D. Programa de apoio à nutrição Nutwin: versão 1.5. Dep Informática em Saúde SPDM. 2002

Auerbach M. Intravenous iron in the perioperative setting. *Am J Hematol.* 2014 Sep;89(9):933.

Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):31–8.

Auerbach M, Ballard H. Clinical Use of Intravenous Iron: Administration, Efficacy, and Safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:338–47.

Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Educ Progr B.* 2016;2016(1):57–66.

Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: Facts and folklore. *Blood Transfus.* 2014;12(3):296–300.

Avgerinos D V., Llaguna OH, Seigerman M, Lefkowitz AJ, Leitman IM. Incidence and risk factors for the development of anemia following gastric bypass surgery. *World J Gastroenterol.* 2010;16(15):1867–70.

Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):12–23.

Baird IM, Podmore DA. Intramuscular iron therapy in iron-deficiency anaemia. *Lancet.* 1954;264(6845):942–6.

Beguin Y, Jaspers A. Iron sucrose – characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutic areas. *Expert Opin Pharmacother.* *Expert Opinion.* 2014;15(14):2087–103.

Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev Saude Publica.* 2012;46(2):279–89.

Beris P, Muñoz M, García-Erce J a, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):599–604.

Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, Kraaijenhagen RJ, Marx JJ. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest.* 1995;25(6):383–9.

Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth.* 2011;107(3):477–8.

Bjorner JB, Wallenstein G V, Martin MC, Lin P, Blaisdell-Gross B, Tak Piech C, Mody SH. Interpreting score differences in the SF-36 Vitality scale: using clinical conditions and functional outcomes to define the minimally important difference. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):731–9.

Blaud P. Sur les maladies chlorotiques et sur un mode de traitement specifique dans ces affections. *Rev Med Franc Etrang.* 1832;1:337–67.

Bray G, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet.* 2016;387(10031):1947-56.

Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LB, Kenler HA, Cody RP. Prophylactic iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, double-blind, randomized study. *Arch Surg.* 1998;133(7):740–4.

Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):734–42.

Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2003;49(10):1573–8.

Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet.* 1996;348(9033):992–6.

- Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results: A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA*. 1999;282(8):771–8.
- Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013;23(4):427–36.
- Bunge G von. Ueber die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. *Zeitschrift für Physiol Chemie*. 1889;13(5):399–406.
- Cable CT, Colbert CY, Showalter T, Ahluwalia R, Song J, Whitfield P, Rodriguez J. Prevalence of anemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery: what is the right number? *Surg Obes Relat Dis*. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. 2011;7(2):134–9.
- Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832–43.
- Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010a;32 Suppl 2:114–20.
- Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010b;32 Suppl 2:121–8.

Carpenter KJ, Harper AE, Olson RE. Experiments that changed nutritional thinking. Proceedings of a minisymposium. Atlanta, Georgia, April 1995 and Washington, DC, April 1996. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):1017S–1053S.

Carson JL, Terrin ML, Jay M. Anemia and postoperative rehabilitation. *Can J Anaesth.* 2003;50(6 suppl):S60-4.

Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, Hebert C. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD002042.

Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(6):547–61.

Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleza-Jeric K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013;346:e7586.

Chan IS, Zhang Z. Test-Based Exact Confidence Intervals for the Difference of Two Binomial Proportions. *Biometrics.* 1999;55(4):1202–9.

Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):988–91.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev bras Reumatol.* 1999;39(3):143–50.

Colwell AS, Borud LJ. Optimization of patient safety in postbariatric body contouring: a current review. *Aesthetic Surg J.* 2008;28(4):437–42.

Contopoulos-Ioannidis DG, Karvouni A, Kouri I, Ioannidis JP. Reporting and interpretation of SF-36 outcomes in randomised trials: systematic review. *BMJ.* 2009;338:a3006.

Coon D, Gusenoff JA, Kannan N, El Khoudary SR, Naghshineh N, Rubin JP. Body mass and surgical complications in the postbariatric reconstructive patient: analysis of 511 cases. *Ann Surg.* 2009;249(3):397–401.

Coon D, Michaels J, Gusenoff JA, Purnell C, Friedman T, Rubin JP. Multiple procedures and staging in the massive weight loss population. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(2):691–8.

Costa LF, Landecker A, Manta AM. Optimizing body contour in massive weight loss patients: the modified vertical abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(7):1917–23.

Critchley J, Dundar Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfus Altern Transfus Med.* 2007;9:8–36.

Crosby W. The cover. *JAMA*. 1987;257(20):2688.

Dalcanale L, Oliveira CP, Faintuch J, Nogueira MA, Rondó P, Lima VM, Mendonça S, Pajecki D, Mancini M, Carrilho FJ. Long-term nutritional outcome after gastric bypass. *Obes Surg*. 2010;20(2):181–7.

Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(5):802–8.

Dangsuwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):522–5.

Davanço RA, Sabino Neto M, Garcia EB, Matsuoka PK, Huijsmans JP, Ferreira LM. Quality of life in the surgical treatment of gynecomastia. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(4):514–7.

Davison SP, Clemens MW. Safety first: precautions for the massive weight loss patient. *Clin Plast Surg*. 2008;35(1):173–83.

DeFilipp Z, Lister J, Gagné D, Shaddock RK, Prendergast L, Kennedy M. Intravenous iron replacement for persistent iron deficiency anemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(1):129–32.

Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res*. 2002;102(2):237–44.

- Eng J. Sample size estimation: how many individuals should be studied? *Radiology*. 2003;227(2):309–13.
- Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: Safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(3):464–70.
- Farrugia P, Petrisor BA, Farrokhyar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: Research questions, hypotheses and objectives. *Can J Surg*. 2010;53(4):278–81.
- Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, Gasche C. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women - PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2014;9(4):394217.
- Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*. 2012;147(1):49–55.
- Fishbane S, Ungureanu V-D, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(4):529–34.
- Fracalvieri M, Datta G, Bogetti P, Verna G, Pedrale R, Bocchiotti MA, Boriani F, Obbialero FD, Kefalas N, Bruschi S. Abdominoplasty after weight loss in morbidly obese patients: a 4-year clinical experience. *Obes Surg*. 2007;17(10):1319–24.

- Freudenheim JL. A review of study designs and methods of dietary assessment in nutritional epidemiology of chronic disease. *J Nutr.* 1993;123(2 Suppl):401–5.
- Froessler B, Cocchiaro C, Saadat-Gilani K, Hodyl N, Dekker G. Intravenous iron sucrose versus oral iron ferrous sulfate for antenatal and postpartum iron deficiency anemia: a randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(7):654–9.
- Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery. *Ann Surg.* 2016;264(1):41–6.
- Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV., Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of Erythropoiesis-Stimulating Agents on Energy and Physical Function in Nondialysis CKD Patients With Anemia: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):519–34.
- Gesquiere I, Lannoo M, Augustijns P, Matthys C, Van der Schueren B, Foulon V. Iron deficiency after Roux-en-Y gastric bypass: insufficient iron absorption from oral iron supplements. *Obes Surg.* 2014;24(1):56–61.
- Giordano S, Victorzon M, Koskivuo I, Suominen E. Physical discomfort due to redundant skin in post-bariatric surgery patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(7):950–5.

- Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, Salloum R, Meredith UW, Osler TM. Association between Intraoperative Blood Transfusion and Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):283–92.
- Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, Bucher HC, Nordmann AJ. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934.
- Goetsch AT, Moore CV, Minnich V. Observations on the effect of massive doses of iron given intravenously to patients with hypochromic anemia. *Blood*. 1946;1:129-42.
- Goodnough LT, Shander A. Patient Blood Management. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1367–76.
- Grathwohl K, Bruns B, LeBrun C, Ohno A, Dillard T, Cushner H. Does hemodilution exist? Effects of saline infusion on hematologic parameters in euvoletic subjects. *South Med J*. 1996;89(1):51–5.
- Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32 Suppl 2:22–8.
- Guggenheim KY. Chlorosis: the rise and disappearance of a nutritional disease. *J Nutr*. 1995;125(7):1822–5.

- Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, Anker SD, Richards T. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(12):CD010640.
- Haden R. Historical aspects of iron therapy in anemia. *JAMA*. 1938;111(12):1059–61.
- Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA*. 1980;243(17):1726–31.
- Hare GM, Freedman J, David Mazer C. Review article: Risks of anemia and related management strategies: Can perioperative blood management improve patient safety? *Can J Anesth*. 2013;60(2):168–75.
- Hasanbegovic E, Sørensen JA. Complications following body contouring surgery after massive weight loss: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(3):295–301.
- Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197–209.
- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2(6):757–64.
- Heath CW, Strauss MB, Castle WB. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia: (The Parenteral Administration of Iron). *J Clin Invest*. 1932;11(6):1293–312.

Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol*. 2000;88(3):1103–11.

Hng KN, Ang YS. Overview of bariatric surgery for the physician. *Clin Med*. 2012;12(5):435–40.

Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, Altman DG, Barbour V, Macdonald H, Johnston M, Lamb SE, Dixon-Woods M, McCulloch P, Wyatt JC, Chan AW, Michie S. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687.

Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five Drivers Shifting the Paradigm from Product-Focused Transfusion Practice to Patient Blood Management. *Oncologist*. 2011;16 Suppl 3:3–11.

Holanda L, Filho AB. Métodos aplicados em inquéritos alimentares. *Rev Paul Pediatría*. 2006;24(1):62–70.

Holm C, Thomsen LL, Norgaard A, Langhoff-Roos J. Intravenous iron isomaltoside 1000 administered by high single-dose infusions or standard medical care for the treatment of fatigue in women after postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:5.

- Hopewell S, Omar O, Hyde C, Yu LM, Doree C, Murphy MF. A systematic review of the effect of red blood cell transfusion on mortality: evidence from large-scale observational studies published between 2006 and 2010. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002154.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC Definitions of Nosocomial Surgical Site Infections, 1992: A Modification of CDC Definitions of Surgical Wound Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):606–8.
- Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. *Transfus Med Rev*. 2011;25(2):89–101.
- Ishikawa NM, Thuler LCS, Giglio AG, Baldotto CS, De Andrade CJ, Derchain SF. Validation of the Portuguese version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(4):481–90.
- James PT. Obesity: the worldwide epidemic. *Clin Dermatol*. 2004;22(4):276–80.
- Janis JE, Khansa L, Khansa I. Strategies for Postoperative Seroma Prevention. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(1):240–52.
- Kallich J, McDermott A, Xu X, Fayers P, Cella D. The relationship between patient knowledge of hemoglobin levels and health-related quality of life. *Qual Life Res*. 2006;15(1):57–68.

- Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, Gray Z, Khelgi V, Robertson IK, Kirkby BP. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e415–25.
- Kim H-Y. Analysis of variance (ANOVA) comparing means of more than two groups. *Restor Dent Endod.* 2014;39(1):74–7.
- Kitzinger HB, Abayev S, Pittermann A, Karle B, Kubiena H, Bohdjalian A, Langer FB, Prager G, Frey M. The prevalence of body contouring surgery after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2012;22(1):8–12.
- Kleinert K, Theusinger OM, Nuernberg J, Werner CM. Alternative procedures for reducing allogeneic blood transfusion in elective orthopedic surgery. *HSS J.* 2010;6(2):190–8.
- Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011;118(12):3222–7.
- Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10(4):589-97

Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical analyses and methods in the published literature” or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5–9.

Lange J. *Medicinalium epistolarum miscellanea, varia ac rara cum eruditione, tum rerum scitu dignissimarum explicatione referta*. Basileae: per Ioannem Oporinum. 1554.

Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. *Kidney Int*. 2009;75(1):15–24.

Lievain L, Aktouf A, Auquit-Auckbur I, Coquerel-Beghin D, Scotte M, Milliez PY. Complications des abdominoplasties : particularités des patients post-bariatriques au sein d’une série de 238 patients. *Ann Chir Plast Esthet*. 2015;60(1):26–34.

Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013;347(2):f4822.

Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907–16.

Love AL, Billett HH. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: true, true, true and related. *Am J Hematol*. 2008;83(5):403–9.

- Low MS, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM, Pasricha S-R. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;4:CD009747.
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt K-U, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, Swinkels DW, Wanner C, Weiss G, Chertow GM. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89(1):28–39.
- Maciel PC, Veiga-Filho J, Carvalho MP, Fonseca FE, Ferreira LM, Veiga DF. Quality of life and self-esteem in patients submitted to surgical treatment of skin carcinomas: long-term results. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):594-8.
- Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yazigi AG, Haddad FA, Hayek GM, Antakly MC, Jebara VA. Postoperative Intravenous Iron Used Alone or in Combination with Low-Dose Erythropoietin Is Not Effective for Correction of Anemia after Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(1):59–63.
- Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, Nguyen NT, Li Z, Mojica WA, Hilton L, Rhodes S, Morton SC, Shekelle PG. Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):547–59.
- Malone M, Alger-Mayer S, Lindstrom J, Bailie GR. Management of iron deficiency and anemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery: An observational study. *Surg Obes Relat Dis*. 2013a;9(6):969–74.

Malone M, Barish C, He A, Bregman D. Comparative Review of the Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose Versus Standard Medical Care for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Bariatric and Gastric Surgery Patients. *Obes Surg.* 2013b;23(9):1413–20.

Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2667–74.

Marín-Bertolín S, Valía Vera JC, González-Martínez R, Neira Giménez C, Amorrotu-Velayos J. Blood loss and hematological recovery following reduction mammoplasty and dermolipectomy: A prospective study. *Aesthetic Plast Surg.* 1998;22(3):168–72.

Marinella MA. Anemia following Roux-en-Y surgery for morbid obesity: a review. *South Med J.* 2008;101(10):1024–31.

Masoomi H, Rimler J, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR. Frequency and Risk Factors of Blood Transfusion in Abdominoplasty in Post-Bariatric Surgery Patients: data from the nationwide inpatient sample. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(5):861e-868e.

Matsui D. Strategies to Measure and Improve Patient Adherence in Clinical Trials. *Pharm Med.* 2009;23:289–97.

- McAlister F, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA*. 1999;282(14):1371–7.
- Michaels J, Coon D, Rubin JP. Complications in postbariatric body contouring: postoperative management and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2011a;127(4):1693–700.
- Michaels J, Coon D, Rubin JP. Complications in Postbariatric Body Contouring: Strategies for Assessment and Prevention. *Plast Reconstr Surg*. 2011b;127(3):1352–7.
- Mitchell JE, Crosby RD, Ertelt TW, Marino JM, Sarwer DB, Thompson JK, Lancaster KL, Simonich H, Howell LM. The desire for body contouring surgery after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2008;18(10):1308–12.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28–55.
- Montano-Pedroso JC, Garcia EB, Novo NF, Veiga DF, Ferreira LM. Postoperative intravenously administered iron sucrose versus postoperative orally administered iron to treat post-bariatric abdominoplasty anaemia (ISAPA): the study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17:196.

- Montano-Pedroso JC, Garcia EB, Omonte IR, Rocha MG, Ferreira LM. Hematological variables and iron status in abdominoplasty after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2013;23(1):7–16.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67–74.
- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liunbruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233-47.
- Muñoz M, Auerbach M. Postoperative intravenous iron: a simple strategy to improve outcomes. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e401–2.
- Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, Izuel M, Martínez AA, Solano VM. Is there a role for perioperative intravenous iron therapy in orthopedic and trauma surgery? Clinical experience in major lower limb surgery. *Transfus Altern Transfus Med.* 2006;8:58–67.
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Naveira E, Seara J, Pavía J. Cost of post-operative intravenous iron therapy in total lower limb Arthroplasty: A retrospective, matched cohort study. *Blood Transfus.* 2014;12(1):40–9.
- Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4617–26.

Na HS, Shin SY, Hwang JY, Jeon YT, Kim CS, Do SH. Effects of intravenous iron combined with low-dose recombinant human erythropoietin on transfusion requirements in iron-deficient patients undergoing bilateral total knee replacement arthroplasty. *Transfusion*. 2011;51(1):118–24.

National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). NIH Publ. 2012;#09–7473.

Nemerofsky RB, Oliak DA, Capella JF. Body lift: an account of 200 consecutive cases in the massive weight loss patient. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(2):414–30.

Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad

AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.

Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(11):CD000011.

Nissim J. Intravenous administration of iron. *Lancet*. 1947;2(6463):49–51.

Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Sample size calculations. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(4):c319–23.

Northrop-Clewes CA. Interpreting indicators of iron status during an acute phase response--lessons from malaria and human immunodeficiency virus. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 1):18–32.

- Obinwanne KM, Fredrickson KA, Mathiason MA, Kallies KJ, Farnen JP, Kothari SN. Incidence, treatment, and outcomes of iron deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a 10-year analysis. *J Am Coll Surg.* 2014;218(2):246–52.
- Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. *Rev Saude Publica.* 2000;34(4):421–6.
- Pannucci CJ, MacDonald JK, Ariyan S, Gutowski KA, Kerrigan CL, Kim JY, Chung KC. Benefits and Risks of Prophylaxis for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus in Plastic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials and Consensus Conference. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(2):709–30.
- Ploem JE, Bloem JA. Compensation for blood loss in plastic surgery with ferasal and autologous blood transfusion. *Scand J Haematol Suppl.* 1977;32:298–302.
- Potgieter MA, Potgieter JH, Venter C, Venter JL, Geisser P. Effect of oral aluminium hydroxide on iron absorption from iron(III)-hydroxide polymaltose complex in patients with iron deficiency anemia / a single-centre randomized controlled isotope study. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(6A):392–400.
- Poulose BK, Holzman MD, Zhu Y, Smalley W, Richards WO, Wright JK, Melvin W, Griffin MR. National variations in morbid obesity and bariatric surgery use. *J Am Coll Surg.* 2005;201(1):77–84.

- Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol*. 2016;96(6):618–28.
- Reim D, Kim Y-W, Nam B, Kim M-J, Yook J, Park Y, Roh SH, YU WS, Bae JM. 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 - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:111.
- Roberts C, Torgerson DJ. Baseline imbalance in randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7203):185.
- Ross SD, Fahrback K, Frame D, Scheye R, Connelly JE, Glaspy J. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: A systematic review. *Clin Ther*. 2003;25(6):1786–805.
- Sahebzamani FM, Berarducci A, Murr MM. Malabsorption anemia and iron supplement induced constipation in post-Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) patients. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2013;25(12):634–40.
- Salgado W, Modotti C, Nonino CB, Ceneviva R. Anemia and iron deficiency before and after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(1):49–54.
- Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: A meta-analysis and systematic review. *Am J Med*. 2014;127(2):124–131.e3.

Santa Helena ET De, Nemes MIB, Eluf-Neto J. Desenvolvimento e validação de questionário multidimensional para medir não-adesão ao tratamento com medicamentos. *Rev Saude Publica*. 2008;42(4):764–7.

Savaris RF, Braun RD. Menorrhagia and hemoglobin levels. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;97(3):199–200.

Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: Defending against deciphring. *Lancet*. 2002;359(9306):614–8.

Scott M, Flaherty D, Currall J. Statistics: general linear models (a flexible approach). *J Small Anim Pract*. 2014;55(10):527–30.

Sebastian JL. Bariatric Surgery and Work-Up of the Massive Weight Loss Patient. *Clin Plast Surg*. 2008;35(1):11–26.

Serrano-Trenas JA, Ugalde PF, Cabello LM, Chofles LC, Lázaro PS, Benítez PC. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: A single-center randomized controlled trial. *Transfusion*. 2011;51(1):97–104.

Shermak MA. Pearls and perils of caring for the postbariatric body contouring patient. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(4):586e–597e.

Song AY, Jean RD, Hurwitz DJ, Fernstrom MH, Scott JA, Rubin JP. A Classification of Contour Deformities after Massive Weight Loss: Application of the Pittsburgh Rating Scale. *Plast Reconstr Surg*; 2005;116(5):1535-44

Stannard JP, Volgas DA, McGwin G, Stewart RL, Obremskey W, Moore T, Angle J. Incisional Negative Pressure Wound Therapy After High-Risk Lower Extremity Fractures. *J Orthop Trauma*. 2012;26(1):37–42.

Stewart K, Mc Namara KP, George J. Challenges in measuring medication adherence: Experiences from a controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):15–9.

Stockman R. The treatment of chlorosis by iron and some other drugs. *Br Med J*. 1893;1(1687):881-5.

Suljević E, Fazlić M, Corić J, Kiseljaković JC i E. Evaluation of haematology analyzer CELL-DYN 3700 SL. *Bosn J basic Med Sci*. 2003;3(2):35–41.

Sydenham T. *in quibus non solummodo morborum acutorum historiae et curationes, nova et exquisita methodo, diligentissime traduntur, verum etiam morborum fere omnium chronicorum curatio brevissima, pariter ac fidelissima, in publici. Opera Universa*. 1712.

Tang L, Song AY, Choi S, Fernstrom M, Rubin JP. Completing the Metamorphosis: building a center of excellence in postbariatric plastic surgery. *Ann Plast Surg*. 2007;58(1):54–6.

Thoma A, Sprague S, Temple C, Archibald S. The Role of the Randomized Controlled Trial in Plastic Surgery. *Clin Plast Surg*. 2008a;35(2):275–84.

- Thoma A, Strumas N, Rockwell G, McKnight L. The Use of Cost-effectiveness Analysis in Plastic Surgery Clinical Research. *Clin Plast Surg*. 2008b;35(2):285–96.
- Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383.
- Tukey J. Comparing Individual Means in the Analysis of Variance. *Biometrics*. 1949;5(2):99–114.
- Turati C, Tursini P, Franzini C, Pagilaro P, Berlusconi A, Cattozzo G. Saturazione della transferrina del siero e sovraccarico di ferro. *Biochim Clin*. 1997;21(1–2):10–5.
- Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJM, Van De Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg*. 1998;85(1):41–5.
- Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: The future of improving surgical care. *Crit Care Clin*. 2010;26(3):527–47.
- Vargas-Ruiz AG, Hernández-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008;18(3):288–93.
- Varma S, Baz W, Badine E, Nakhil F, McMullen H, Nicastro J, Forte F, Terjanian T, Dai Q. Need for parenteral iron therapy after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(6):715–9.

Veiga DF, Sabino Neto M, Ferreira LM, Garcia EB, Veiga Filho J, Novo NF, Rocha JL. Quality of life outcomes after pedicled TRAM flap delayed breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 2004;57(3):252-7.

Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, Bischoff T, de Vevey M, Studer JP, Herzig L, Chapuis C, Tissot J, Pécoud A, Favrat B. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7399):1124.

Vicente AB, Decimoni T, Quero AA. Análise de custo-minimização da carboximaltose férrica (e.v.) em comparação com sacarato de ferro (e.v.) no tratamento da anemia ferropriva na perspectiva da saúde suplementar. *J Bras Econ Saúde*. 2015;7(1):28–37.

Wallach SG. Abdominal contour surgery for the massive weight loss patient: the fleur-de-lis approach. *Aesthet Surg J*. 2005;25(5):454–65.

Wallis JP, Wells AW, Whitehead S, Brewster N. Recovery from post-operative anaemia. *Transfus Med*. 2005;15(5):413–8.

Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, MaCurdy TE, Houstoun M, Ryan Q, Wong S, Mott K, Sheu TC, Limb S, Worrall C, Kelman JA, Reichman ME. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA*. 2015;314(19):2062–8.

- Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
- Waseem T, Mogensen KM, Lautz DB, Robinson MK. Pathophysiology of obesity: why surgery remains the most effective treatment. *Obes Surg*. 2007;17(10):1389–98.
- Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: Randomized clinical trial. *Anz J Surg*. 2004;74(12):1049–51.
- Wedgwood JJ, Thomas JG. Peri-operative haemoglobin: an overview of current opinion regarding the acceptable level of haemoglobin in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol*. 1996;13(4):316–24.
- Weng TC, Chang CH, Dong YH, Chang YC, Chuang LM. Anaemia and related nutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;5(7):e006964.
- West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: Proposal for a common standard. *Addiction*. 2005;100(3):299–303.
- Westad S, Backe B, Salvesen KA, Nakling J, Økland I, Borthen I, Rognerud Jensen OH, Kolås T, Løkvik B, Smedvig E. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(9):916–23.

- Wong G, Howard K, Hodson E, Irving M, Craig JC. An economic evaluation of intravenous versus oral iron supplementation in people on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):413–20.
- Wright JA, Richards T, Srai SKS. The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Front Pharmacol*. 2014;5:156.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ, O'Brien PMS. Determination of total menstrual blood loss. *Fertil Steril*. 2001;76(1):125–31.
- Yang Y, Li H, Li B, Wang Y, Jiang S, Jiang L. Efficacy and safety of iron supplementation for the elderly patients undergoing hip or knee surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res*. 2011;171(2):e201-7.
- Yang Z, Dewey KG, Lönnerdal B, Hernell O, Chaparro C, Adu-Afarwuah S, McLean ED, Cohen RJ, Domellöf M, Allen LH, Brown KH. Comparison of plasma ferritin concentration with the ratio of plasma transferrin receptor to ferritin in estimating body iron stores: results of 4 intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1892–8.
- Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63–74.

NORMAS ADOTADAS

1. Ferreira LM, Goldenberg S, Nahas FX, Barbosa MVJ, Ely PB. Orientação Normativa para Elaboração e Apresentação de Teses. São Paulo: Editora LMP; 2008. p.1-84.

2. Sociedade Brasileira de Anatomia. Terminologia anatômica internacional. São Paulo: Manole; 2001.

3. Consulta ao DeCS – Descritores em Ciências da Saúde.
Disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>

4. Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2 ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 –.
Disponível no endereço eletrônico: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>

5. Sistema Internacional de Unidades – SI. 9ª ed. Rio de Janeiro; 2012.
Disponível no endereço eletrônico:
<http://www.inmetro.gov.br/inovacao/publicacoes.asp>

ABSTRACT

Background: Patients undergoing post-bariatric abdominoplasty may progress with postoperative anemia. **Objective:** To evaluate the efficacy of intravenous versus oral iron administration in the recovery of hematological variables after post-bariatric abdominoplasty. **Methods:** Randomized clinical trial with a 1: 1 allocation ratio involving 56 adult women submitted to post-bariatric abdominoplasty. The study group received 200 mg intravenous iron in the immediate postoperative period and on the first postoperative day. The control group received 100 mg of polymaltosed iron twice daily orally postoperatively for eight weeks. Hematological variables, iron profile, quality of life, complications and adverse effects were evaluated in the preoperative period and in the first, fourth and eighth postoperative weeks. **Results:** Mean hemoglobin levels in the eighth postoperative week were higher in the study group (12.8g / dL) than in the control group (12.54g / dL, $p = 0.009$). At the end of follow-up, the control group had a hemoglobin deficit of 0.14 g / dL, while the study group had a gain of 0.57 g / dL ($p = 0.002$). The incidence of iron deficiency was higher in the control group (81.5%) than in the study group (40.7%, $p = 0.002$). There were no differences between groups in quality of life and incidence of complications. The study group did not present adverse effects, whereas the control presented predominantly constipation (17.9%) and diarrhea (10.7%). **Conclusion:** The postoperative administration of iron by intravenous route promoted higher levels of hemoglobin and lower incidence of iron deficiency than the oral route in patients submitted to post-bariatric abdominoplasty.

APÊNDICE 1

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso do Ferro endovenoso no pós-operatório da abdominoplastia após a cirurgia bariátrica

Pesquisador: Juan Carlos Montano Pedroso

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11904213.3.1001.5505

Instituição Proponente: Escola Paulista de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 244.446

Data da Relatoria: 12/04/2013

Apresentação do Projeto:

Conforme parecer CEP. 214975 de 8/3/2013

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer CEP. 214975 de 8/3/2013

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer CEP. 214975 de 8/3/2013

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer CEP. 214975 de 8/3/2013

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme parecer CEP. 214975 de 8/3/2013

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

pendencias respondidas

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata o parecer do relator.

SAO PAULO, 12 de Abril de 2013

Assinador por:

**José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)**

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

ACEITE INSTITUCIONAL - IAMSPE

O Sr. Leão Faiwshow, regente do serviço de cirurgia plástica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - IAMSPE, está de acordo com a realização da pesquisa "Uso do ferro endovenoso no peri-operatório da abdominoplastia após a cirurgia bariátrica", de responsabilidade do pesquisador Juan Carlos Montano Pedroso, médico aprovado em concurso público desta instituição e aluno de mestrado aprovado pelo programa de pós-graduação de cirurgia translacional da Universidade Federal de São Paulo, realizado sob orientação de Lydia Masako Ferreira, após revisão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IAMSPE.

O estudo envolve a realização de um ensaio clínico randomizado placebo-controlado em mulheres adultas pós-bariátricas que serão submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica, no qual o grupo estudo irá receber suplementação endovenosa de ferro sacarato no peri-operatório da abdominoplastia pós-bariátrica. A pesquisa terá a duração de dois anos, com previsão de início em fevereiro de 2013 e término em fevereiro de 2015.

Eu, *Leão Faiwshow*, regente do serviço de cirurgia plástica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - IAMSPE, declaro conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e do seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

São Paulo, 01 de fevereiro de 2013

Leão Faiwshow (LEÃO FAIWSHOW)
Nome do(a) responsável pela instituição

Leão Faiwshow
Assinatura e carimbo do(a) responsável
Dr. Leão Faiwshow
Médico Cirurgião de São Paulo
Especialista em Cirurgia Plástica e Cutânea
CRM 123456

APÊNDICE 2

REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO (ClinicalTrials.gov)

5/22/13

Iron Supplementation for Acute Anemia After Postbariatric Abdominoplasty - Full Text View - ClinicalTrials.gov

Clicks: 1010

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record 1 of 1 for: intravenous iron bariatric surgery

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)**Iron Supplementation for Acute Anemia After Postbariatric Abdominoplasty (ISAPA)****This study is currently recruiting participants.***Verified May 2013 by Federal University of São Paulo***Sponsor:**

Federal University of São Paulo

Information provided by (Responsible Party):

Juan Carlos Montano Pedroso, Federal University of São Paulo

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01857011

First received: May 8, 2013

Last updated: May 17, 2013

Last verified: May 2013

[History of Changes](#)[Full Text View](#)[Tabular View](#)[No Study Results Posted](#)[Disclaimer](#)[How to Read a Study Record](#)**▶ Purpose**

The purpose of this study is to determine whether **intravenous** or oral **iron** are effective in the treatment of postoperative anemia and **iron** deficiency in patients submitted in postbariatric abdominoplasty.

Condition	Intervention	Phase
Anemia, iron -Deficiency Weight Loss	Drug: Intravenous Iron sucrose Drug: Oral Iron	Phase 3

Study Type: Interventional

Study Design: Allocation: Randomized

Endpoint Classification: Efficacy Study

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Single Blind (Outcomes Assessor)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: **Iron** Supplementation for Acute Anemia After Postbariatric Abdominoplasty: a Randomized Controlled Trial**Resource links provided by NLM:**MedlinePlus related topics: [Anemia](#) [Iron](#) [Weight Control](#)Drug Information available for: [Sucrose](#)[U.S. FDA Resources](#)**Further study details as provided by Federal University of São Paulo:**

Primary Outcome Measures:

- Hemoglobin level [Time Frame: 8 postoperative weeks] [Designated as safety issue: No]
Hemoglobin level measured at 8 postoperative weeks

Secondary Outcome Measures:

- Ferritin levels [Time Frame: Preoperative (one day before surgery) and 1, 4 and 8 postoperative weeks] [Designated as safety issue: No]
- FACIT [Time Frame: Preoperative (one day before surgery) and 1, 4 and 8 postoperative weeks] [Designated as safety issue: No]
The FACIT Fatigue Scale is a health related quality of life (HRQOL) questionnaire targeted to evaluate fatigue.
- SF36 [Time Frame: Preoperative (one day before surgery) and 1, 4 and 8 postoperative weeks] [Designated as safety issue: No]
Quality of Life Questionnaire
- Transferrin saturation [Time Frame: Preoperative (one day before surgery) and 1, 4 and 8 postoperative weeks] [Designated as safety issue: No]

5/22/13

Iron Supplementation for Acute Anemia After Postbariatric Abdominoplasty - Full Text View - ClinicalTrials.gov

- Hemoglobin levels [Time Frame: preoperative (one day before surgery) and 1, 4 postoperative weeks]

Estimated Enrollment: 56
 Study Start Date: April 2013
 Estimated Study Completion Date: July 2015
 Estimated Primary Completion Date: December 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
Experimental: IV Iron Intravenous Iron Sucrose 200 mg in the immediate postoperative period and first day postop.	Drug: Intravenous Iron sucrose
Active Comparator: Oral Iron Oral iron(III) -hydroxide polymaltose complex 100 mg twice daily in the fist 8 postoperative weeks.	Drug: Oral Iron

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 55 Years
 Genders Eligible for Study: Female
 Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Women
- 18 a 55 years
- Prior open or laparoscopic standard limb Roux and Y gastric bypass
- BMI < 32 kg/m2
- Stability of weight loss for at least 6 months
- grade 3 abdominal deformity on the Pittsburgh scale

Exclusion Criteria:

- Illiterate
- Current smoking
- Prior IV iron use in the last 3 months
- Uncontrolled systemic diseases
- Hemoglobin < 11 g/dL
- Ferritin <11 ng/mL
- Ferritin > 100 ng/mL
- transferrin saturation <16%
- transferrin saturation > 50%
- B12 < 210 pg/mL
- Folic Acid < 3.3 ng/mL
- Albumin < 2 g/dL
- C reactive protein > 5 mg/L
- Prior Anaphylactic reaction to IV iron

► Contacts and Locations

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT01857011

Contacts

Contact: Juan-Carlos Montano-Pedroso 551139382493 juancmontano@gmail.com

Locations

Brazil

Federal University of São Paulo
 São Paulo, Brazil, 04024-002

Recruiting

Contact: Juan Carlos Montano-Pedroso, MD 551150888463 juancmontano@gmail.com
 Principal Investigator: Juan Carlos Moantano-Pedroso, MD

Sponsors and Collaborators

Federal University of São Paulo

5/22/13

Iron Supplementation for Acute Anemia After Postbariatric Abdominoplasty - Full Text View - ClinicalTrials.gov

Investigators

Principal Investigator: Juan-Carlos Montano-Pedroso, MD Federal University of São Paulo

▶ More Information

No publications provided

Responsible Party: Juan Carlos Montano Pedroso, MD, Federal University of São Paulo
ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT01857011](#) [History of Changes](#)
Other Study ID Numbers: ISAPA UNIFESP 01
Study First Received: May 8, 2013
Last Updated: May 17, 2013
Health Authority: Brazil: National Health Surveillance Agency

Keywords provided by Federal University of São Paulo:

Anemia, **Iron**-Deficiency**bariatric surgery**

abdominoplasty

surgery, plastic**iron**

Additional relevant MeSH terms:

Anemia, **Iron**-Deficiency**Iron** Metabolism Disorders**Iron**

Anemia

Weight Loss

Hematologic Diseases

Body Weight Changes

Body Weight

Signs and Symptoms

Anemia, Hypochromic

Metabolic Diseases

Ferric oxide, saccharated

Hematinics

Hematologic Agents

Therapeutic Uses

Pharmacologic Actions

Trace Elements

Micronutrients

Growth Substances

Physiological Effects of Drugs


ClinicalTrials.gov processed this record on May 21, 2013

APÊNDICE 3


REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO (REBEC)

6/24/2015

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos



usuário: juancmontano submissão: 001 respostas: 000

Perfil: [Perfil](#) SAIR: 

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

[Buscar ensaios](#)

[BUSCA AVANÇADA](#)

[HOME](#) / [ENSAIOS REGISTRADOS](#) /

RBR-2jgrkq
Uso do Ferro Endovenoso no Pós-operatório da Abdominoplastia após a Cirurgia Bariátrica
 Data de registro: 1 de Maio de 2013 às 16:03
 Last Update: 23 de Junho de 2015 às 09:49

Tipo do estudo:
Intervenções

Título científico:

PT-BR

Uso do Ferro Endovenoso no Pós-operatório da Abdominoplastia após a Cirurgia Bariátrica

EN

Use of Postoperative Intravenous Iron in Abdominoplasty After Bariatric Surgery

Identificação do ensaio:

Número do UTN: U1111-1169-6223

Título público:

PT-BR

Uso do Ferro pela Veia no Pós-operatório da Abdominoplastia Após a Cirurgia de Redução de Estômago

EN

Use of Postoperative Intravenous Iron in Abdominoplasty After Bariatric Surgery

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

11904213.3.1001.5505 - CAAE
 Órgão emissor: Plataforma Brasil

244.446
 Órgão emissor: Comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo

NCT01857011
 Órgão emissor: clinicaltrials.gov

Patrocinadores

Patrocinador primário: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinadores secundários:

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Fontes de apoio financeiro ou material:

6/24/2015

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Instituição: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual

Condições de saúde

Condições de saúde ou problemas:

Anemia Pós-operatória PT-BR

Post-operative anemia EN

Descritores gerais para as condições de saúde:

C18: Doenças nutricionais e metabólicas PT-BR

C18: Enfermedades nutricionales y metabólicas ES

C18: Nutritional and metabolic diseases EN

Descritores específicos para as condições de saúde:

C15.378.071.196.300: Anemia Ferropriva PT-BR

C15.378.071.196.300: Anemia Ferropénica ES

C15.378.071.196.300: Anemia, Iron-Deficiency EN

Intervenções

Categorias das intervenções

Drug

Intervenções:

Vinte e oito pacientes do grupo estudo receberão duas aplicações de 200 mg de sulfato ferroso por via endovenosa no pós-operatório da abdominoplastia pós-bariátrica, a primeira aplicação será feita no pós-operatório imediato e a segunda no primeiro dia pós-operatório.

Vinte e oito pacientes do grupo controle ativo receberão suplementação de sulfato ferroso por via oral no pós-operatório na dose de 1 comprimido de 100 mg de 12/12h por 8 semanas.

Twenty eight patients in the study group will receive two applications of 200 mg of iron sulfate intravenously after post-bariatric abdominoplasty, the first application will be in the immediate postoperative period and the second on the first postoperative day.

Twenty eight active Control patients will receive ferrous sulfate supplementation orally postoperatively at a dose of 1 tablet of 100 mg 12/12h for 8 weeks.

Descritores para as intervenções:

SP6.051.227: Suplementação Alimentar PT-BR

SP6.051.227: Alimentación Suplementaria ES

C15.378.071.196.300: Anemia Ferropriva PT-BR

C15.378.071.196.300: Anemia Ferropénica ES

Recrutamento

Situação de recrutamento: Recruiting

[http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2jgkq/](http://www ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2jgkq/)

2/5

6/24/2015

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Pais de recrutamento

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2013-04-15

Data prevista do último recrutamento: 2015-07-01

Tamanho da amostra alvo: Gênero para inclusão: Idade mínima para inclusão: Idade máxima para inclusão:

56 F 18 - 55 -

Critérios de inclusão:

PT-BR
Tamanho da amostra alvo: 56 pacientes, Mulheres: 18 a 55 anos; Submetidas a cirurgia bariátrica prévia; IMC inferior a 32 kg/m²; estabilidade da perda de peso por pelo menos 6 meses

EN
Sample size: 56 patients, Women: 18 to 55 years old; previous bariatric surgery; BMI less than 32 kg/m²; Stability of weight loss for at least 6 months

Critérios de exclusão:

PT-BR
tabagismo; colelitíase evidenciada na ultrassonografia; doenças sistêmicas não controladas; doenças da medula óssea; desordens hematológicas; presença de insuficiência renal ou hepática; infecção aguda; uso prévio nos últimos 3 meses de ferro endovenoso; nível de hemoglobina inferior a 11,5 g/dL; nível de ferritina inferior a 11 ng/mL ou superior a 100 ng/mL; índice de saturação de transferrina inferior a 20% ou superior a 50 %; nível de vitamina B12 inferior a 210 pg/mL; nível de ácido fólico inferior a 3,3 ng/mL; nível de albumina inferior a 3g/dL; proteína C reativa ultrasensível superior a 5mg/L; volume corpuscular médio inferior a 80 fL.

EN
smoking; cholelithiasis demonstrated on ultrasound; uncontrolled systemic diseases; bone marrow diseases; hematological disorders; presence of renal or hepatic insufficiency; acute infection; prior use in the last three months of intravenous iron; hemoglobin level less than 11.5 g/dL; ferritin level less than 11 ng/mL or greater than 100 ng/mL; transferrin saturation index below 20% or exceeding 50%; a level of less than 210 pg/mL vitamin B12; folic acid level of less than 3.3 ng/ml; albumin level less than 3 g/dL; C-reactive protein greater than 5mg/L; mean corpuscular volume less than 80 fL.

Tipo do estudo

Desenho do estudo:

PT-BR
Ensaio Clínico de segurança e eficácia, randomizado, paralelo, único, de superioridade, com dois braços

EN
Randomized controlled trial of efficacy and safety, parallel, single blind, superiority, with 2 arms.

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
NonInterv	Treatment	Parallel	2	Single-blind	Randomized-controlled	N/A

Desfechos

Desfechos primários:

PT-BR
Aumento do nível de Hemoglobina na oitava semana de pós-operatório da

EN
Hemoglobin level increase in the eighth week of postoperative abdominoplasty after

6/24/2015

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

abdominoplastia após a cirurgia bariátrica, mensurado através de contador hematológico automatizado, a partir de uma constatação de um aumento de 1,5 g/dL em relação ao grupo Controle

bariatric surgery, measured by automated hematology counter, from a finding of an increase of 1,5 g/dL compared to control group

Desfechos secundários:

PT-BR
Presença de deficiência de ferro avaliada pelos níveis de ferritina, Níveis de hemoglobina pós-operatórios, Fadiga mensurada no questionário FACT-An, Qualidade de vida geral mensurada pelo questionário SF-36, efeitos adversos, complicações pós-operatórias

EN
Presence of iron deficiency assessed by serum ferritin, Postoperative hemoglobin levels, Fatigue measured in the questionnaire FACT-An, Quality of life measured by SF-36, adverse events, surgical complications

Contatos

Contatos para questões públicas

Nome completo: Juan Carlos Montano-Pedroso
Endereço: av Jurema 38
Cidade: São Paulo / Brazil
CEP: 04079000
Fone: +551155731307
E-mail: juancmontano@gmail.com
Filiação: Universidade Federal de São Paulo

Contatos para questões científicas

Nome completo: Juan Carlos Montano-Pedroso
Endereço: av Jurema 38
Cidade: São Paulo / Brazil
CEP: 04079000
Fone: +551155731307
E-mail: juancmontano@gmail.com
Filiação: Universidade Federal de São Paulo

Contatos para informação sobre os centros de pesquisa

Nome completo: Juan Carlos Montano-Pedroso
Endereço: av Jurema 38
Cidade: São Paulo / Brazil
CEP: 04079000
Fone: +551155731307
E-mail: juancmontano@gmail.com
Filiação: Universidade Federal de São Paulo

6/24/2015

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Links adicionais:

[Download no formato CTBP](#)

[Download no formato XML OpenTrials](#)

 OpenTrials v1.2

APÊNDICE 4

CONCESSÃO DE FOMENTO FAPESP

8/14/2015

SAGe - Sistema de Apoio a Gestão



VISUALIZAÇÃO DE DESPACHO

Processo	2014/07710-6
Linha de Fomento	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular - Fluxo Contínuo
Situação	Em Contratação
Vigência	01/10/2015 a 30/09/2017
Beneficiário	LYDIA MASAKO FERREIRA
Responsável	LYDIA MASAKO FERREIRA
Vínculo Institucional do Processo	Escola Paulista de Medicina/EPM/UNIFESP
Área de Alocação de Recursos	Saúde

Folha de Despacho para Reconsideração - Projeto de Pesquisa - Regular

Resultado

Concedido

Datas do Despacho

Emitido em : 12/08/2015

Orçamento Consolidado

Benefícios	Solicitado		Despacho	
	Valor (R\$)	Valor (US\$)	Valor (R\$)	Valor (US\$)
Capital				
Material Permanente	4.636,00	0,00	4.636,00	0,00
Custeio				
Despesas de Transporte	0,00	0,00	0,00	0,00
Diárias	0,00	0,00	0,00	0,00
Material de Consumo	0,00	0,00	0,00	0,00
Serviços de Terceiros	16.740,00	0,00	16.740,00	0,00
Reserva Técnica - Benefícios Complementares	16.000,00	0,00	16.000,00	0,00
Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto	3.206,40	0,00	3.206,40	0,00
Provisão para Importação	0,00	0,00	0,00	0,00
Outros	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	40.582,40	0,00	40.582,40	0,00
Bolsas				
Participação em Curso	0,00	0,00	0,00	0,00
Treinamento Técnico	0,00	0,00	0,00	0,00

8/14/2015

SAGe - Sistema de Apoio a Gestão

Total	0,00	0,00	0,00	0,00
Total Geral	40.582,40	0,00	40.582,40	0,00

Equipe de Projeto**Membros da Equipe - Solicitados**

Nome	Função	BC Solicitado	Período Solicitado
Elvio Bueno Garcia	Pesquisador Associado	-	01/10/2015 - 30/09/2017
Juan Carlos Montano Pedroso	Pesquisador Associado	-	01/10/2015 - 30/09/2017
LYDIA MASAKO FERREIRA	Pesquisador Responsável	Sim	01/10/2015 - 30/09/2017

Membros da Equipe - Despachados

Nome	Função	BC Despachado	Período Despachado
Elvio Bueno Garcia	Pesquisador Associado	-	01/10/2015 - 30/09/2017
Juan Carlos Montano Pedroso	Pesquisador Associado	-	01/10/2015 - 30/09/2017
LYDIA MASAKO FERREIRA	Pesquisador Responsável	Sim	01/10/2015 - 30/09/2017

Dados de Execução

Data Início	01/10/2015
Duração	24 mês(es)
Data Término	30/09/2017
Área de alocação de recursos	Saúde
Relatório Científico (Quantidade)	2
Relatório Científico (Datas)	30/09/2016 30/10/2017
Prestação de Contas (Quantidade)	2
Prestação de Contas (Datas)	30/09/2016 30/10/2017
Categoria de Pesquisa	B/T

Observações / Transcrições / Frases**Observações ao Responsável**

Comunicamos que sua solicitação de auxílio à pesquisa, constante do processo acima referido, foi analisada pela assessoria da FAPESP, tendo sido aprovada.

Cabe-nos informar que alguns dos itens orçamentários solicitados podem não ter sido aprovados, ou aprovados com valores inferiores. Por favor, aguarde o email com as instruções para confirmação de interesse pela concessão.

Para conhecimento do conteúdo do despacho, por favor, acesse o Sistema SAGe (www.fapesp.br/sage), selecionando o item do menu Meus Processos>>Número do Processo e, em Mais Informações, a opção Despacho.

Por favor, para qualquer consulta ou comunicação sobre esta correspondência, use exclusivamente os serviços do "Converse com a FAPESP" em www.fapesp.br/converse.

Atenciosamente,

Carlos Henrique de Brito Cruz
Diretor Científico

OBSERVAÇÃO:

- Os esclarecimentos prestados autorizam a concessão do auxílio.

Frases para o Responsável

Não há frases associadas.

8/14/2015

SAGe - Sistema de Apoio a Gestão

Transcrição de Parecer para o Responsável*Não há transcrição associada.***Frases para Termo de Outorga***Não há frases associadas.***Orçamento Detalhado - Quadros Resumos****Material Permanente - Nacional**

Item	Descrição	Solicitado			Despacho		
		Qtd	Valor Unitário (R\$)	Valor Total(R\$)	Qtd	Valor Unitário (R\$)	Valor Total(R\$)
1	Aparelho de compressão pneumática intermitente	2	2.318,00	4.636,00	2	2.318,00	4.636,00
Total				4.636,00	4.636,00		

Material Permanente - Importado

Nenhum benefício encontrado.

Serviços de Terceiros - Nacional

Item	Descrição	Solicitado			Despacho		
		Qtd	Valor Unitário (R\$)	Valor Total(R\$)	Qtd	Valor Unitário (R\$)	Valor Total(R\$)
1	Proteína C reativa ultra sensível	200	18,09	3.618,00	200	18,09	3.618,00
2	Hemograma	200	8,10	1.620,00	200	8,10	1.620,00
3	Ferritina	200	33,75	6.750,00	200	33,75	6.750,00
4	Dosagem de reticulócitos	200	2,70	540,00	200	2,70	540,00
5	Transferrina	200	16,20	3.240,00	200	16,20	3.240,00
6	Ferro sérico	200	4,86	972,00	200	4,86	972,00
Total				16.740,00	16.740,00		

Serviços de Terceiros - Importado

Nenhum benefício encontrado.

Reserva Técnica - Benefícios Complementares

Beneficiados	Nome	Papel	Valor	Vigência
	LYDIA MASAKO FERREIRA	Pesquisador Responsável	16.000,00	01/10/2015 a 30/09/2017
Moeda	R\$			
Valor Unitário (anual)	8.000,00			
Data de Referência	12/08/2015			
Valor do Benefício Complementar	16.000,00			

Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto - Solicitado

Percentual para Reserva Técnica (País)	15,00 %
Percentual para Reserva Técnica (Exterior)	15,00 %
Dólar FAPESP	3,30
Valor da Reserva Técnica (R\$)	3.206,40
Valor da Reserva Técnica	0,00

8/14/2015

SAGe - Sistema de Apoio a Gestão

(US\$)

Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto - Despacho

Percentual para Reserva Técnica (País)	15,00 %
Percentual para Reserva Técnica (Exterior)	15,00 %
Dólar FAPESP	3,30
Valor da Reserva Técnica (R\$)	3.206,40
Valor da Reserva Técnica (US\$)	0,00

Provisão para Importação - Solicitado

Percentual para Provisão para Importação (Exterior)	15,00 %
Valor da Provisão para Importação (US\$)	0,00

Provisão para Importação - Despacho

Percentual para Provisão para Importação	15,00 %
Valor da Provisão para Importação (US\$)	0,00

Orçamento Detalhado - Itens de despesa**Material Permanente - Nacional**

Origem	Brasil
Quantidade	2
Descrição	Aparelho de compressão pneumática intermitente
Fabricado no Brasil	Sim
Moeda de Origem	R\$
Valor Unitário	2.318,00
Valor Total	4.636,00
Justificativa	Pacientes submetidas a abdominoplastia pós-bariátrica apresentam alto risco de desenvolvimento de trombose venosa profunda. O aparelho de compressão pneumática intermitente reduz de forma significativa este risco.

Serviços de Terceiros - Nacional

Origem	Brasil
Quantidade	200
Descrição	Ferritina
Valor Unitário	33,75
Valor Total	6.750,00
Justificativa	Os valores de ferritina serão mensurados em todas as pacientes em 4 períodos: no pré-operatório e com 1, 4 e 8 semanas de pós-operatório.

Serviços de Terceiros - Nacional

Origem	Brasil
Quantidade	200
Descrição	Proteína C reativa ultra sensível
Valor Unitário	18,09
Valor Total	3.618,00
Justificativa	Os valores de PCR serão mensurados em todas as pacientes em 4 períodos: no pré-operatório e com 1, 4 e 8 semanas de pós-operatório.

8/14/2015

SAGe - Sistema de Apoio a Gestão

Serviços de Terceiros - Nacional

Origem Brasil
Quantidade 200
Descrição Transferrina
Valor Unitário 16,20
Valor Total 3.240,00
Justificativa Os valores de transferrina serão mensurados em todas as pacientes em 4 períodos: no pré-operatório e com 1, 4 e 8 semanas de pós-operatório.

Serviços de Terceiros - Nacional

Origem Brasil
Quantidade 200
Descrição Hemograma
Valor Unitário 8,10
Valor Total 1.620,00
Justificativa Os valores de hemograma serão mensurados em todas as pacientes em 4 períodos: no pré-operatório e com 1, 4 e 8 semanas de pós-operatório.

Serviços de Terceiros - Nacional

Origem Brasil
Quantidade 200
Descrição Ferro sérico
Valor Unitário 4,86
Valor Total 972,00
Justificativa Os valores de ferro sérico serão mensurados em todas as pacientes em 4 períodos: no pré-operatório e com 1, 4 e 8 semanas de pós-operatório.

Serviços de Terceiros - Nacional

Origem Brasil
Quantidade 200
Descrição Dosagem de reticulócitos
Valor Unitário 2,70
Valor Total 540,00
Justificativa Os valores de reticulócitos serão mensurados em todas as pacientes em 4 períodos: no pré-operatório e com 1, 4 e 8 semanas de pós-operatório.

Reserva Técnica - Benefícios Complementares

Beneficiados	Nome	Papel	Valor	Vigência
	LYDIA MASAKO FERREIRA	Pesquisador Responsável	16.000,00	01/10/2015 a 30/09/2017
Moeda	R\$			
Valor Unitário (anual)	8.000,00			
Data de Referência	12/08/2015			
Valor do Benefício Complementar	16.000,00			

Reserva Técnica - Custo de Infraestrutura Direta do Projeto

Percentual para Reserva Técnica (País) 15,00 %
Percentual para Reserva Técnica (Exterior) 15,00 %
Dólar FAPESP 3,30
Valor da Reserva Técnica (R\$) 3.206,40
Valor da Reserva Técnica (US\$) 0,00

8/14/2015

SAGe - Sistema de Apoio a Gestão

Provisão para Importação	
Percentual para Provisão para Importação	15,00 %
Valor da Provisão para Importação (US\$)	0,00

APÊNDICE 5

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto:

“USO DO FERRO ENDOVENOSO NO PÓS-OPERATÓRIO DA ABDOMINOPLASTIA APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA”

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa de “Uso do ferro endovenoso no pós-operatório da abdominoplastia após a cirurgia bariátrica”.

Se decidir participar é importante que leia estas informações sobre o estudo e o seu papel nesta pesquisa. É preciso entender a natureza e os riscos da sua participação para fornecer o seu consentimento livre e esclarecido por escrito.

Objetivo:

A cirurgia a qual será submetida, chamada abdominoplastia pós-bariátrica, poderá produzir anemia e deficiência de ferro no pós-operatório. Tanto a anemia como a deficiência de ferro podem promover sintomas de fadiga e cansaço. Em nosso hospital estamos realizando um estudo para avaliar a eficácia do uso do ferro endovenoso com o objetivo de evitar o desenvolvimento de acelerar a recuperação da anemia, prevenir a deficiência de ferro e melhorar os sintomas de fadiga e cansaço após a cirurgia. O ferro endovenoso é um medicamento aprovado e amplamente utilizado em pacientes com outras doenças e também em pacientes submetidos a cirurgias.

Procedimentos do Estudo:

Os pacientes que cumprirem com os critérios de inclusão do estudo serão distribuídos em dois grupos: um grupo que receberá o ferro por via endovenosa em duas aplicações durante sua internação no hospital para a cirurgia (uma aplicação logo após a cirurgia e outra aplicação um dia após a cirurgia) e outro grupo (chamado grupo controle) que receberá suplementação de ferro por via oral (2 comprimidos ao dia). A

administração do ferro endovenoso ou do ferro por via oral será a única característica que irá diferenciar os pacientes dos dois grupos, já que o restante dos tratamentos e procedimentos serão idênticos e serão os habituais neste tipo de cirurgia.

Uma vez fornecido seu consentimento, você será designada de forma aleatória (por acaso) a um grupo ou outro através de um sorteio por programa de computador.

Após o consentimento escrito, você será convidada a responder ao formulário com variáveis demográficas.

A duração do estudo será de 8 semanas (2 meses). Na véspera da cirurgia e no pós-operatório 1 semana, 4 semanas e 8 semanas você irá preencher dois questionários de qualidade de vida: o FACIT-Fatigue (Sintomas de fadiga) e o SF-36 (Levantamento de Saúde Forma Abreviada 36-Itens), ambos na versão em português. As informações destes questionários serão respondidas no ambulatório de Cirurgia Plástica. Um médico ficará numa sala anexa para ajudar a esclarecer eventuais dúvidas no preenchimento dos questionários. O tempo total de preenchimento destes dois questionários é de cerca de 20 minutos.

Na oitava semana de pós-operatório você responderá um inquérito alimentar, o qual durará cerca de 20 minutos.

Exames de sangue para avaliação do hemograma e do perfil do ferro serão colhidos através de punção numa veia do antebraço no laboratório do hospital no pré-operatório e no pós-operatório 1 semana, 4 semanas e 8 semanas.

Riscos e Desconfortos:

As pacientes designadas ao grupo estudo receberão 200 mg de ferro endovenoso logo após a cirurgia e também no primeiro dia após a cirurgia, totalizando duas aplicações (400 mg de ferro no total). Cada administração consiste em duas ampolas de 100 mg (200 mg) diluídos em 200 mL de soro-fisiológico, aplicados em 60 minutos. As pacientes do grupo controle receberão no pós-operatório um comprimido via oral de 330 mg de complexo de hidróxido de ferro polimaltosado III, duas vezes ao dia.

Os possíveis efeitos adversos do **ferro endovenoso** são:

- Reações adversas mais frequentes (entre 0,5 e 1,5% dos pacientes tratados): alterações transitórias do gosto (sabor metálico), hipotensão, febre, tremores, náuseas e reações no ponto de aplicação.
- Reações adversas pouco frequentes: dor de cabeça, taquicardia, palpitações, dificuldade respiratória, dor abdominal, diarreia, urticária, erupção cutânea, câimbras, dores musculares, febre, aperto no peito.

- Reações adversas muito raras: podem produzir reações alérgicas graves, com colapso cardiovascular. A frequência destas reações é estimada em 0,0046% dos pacientes tratados.

Os possíveis efeitos adversos do **ferro via oral** são:

- Reações adversas mais frequentes: pirose, desconforto abdominal, náusea, vômito, gosto metálico, escurecimento do esmalte dentário, dispepsia, diarreia, obstipação e coloração escura das fezes.
- Reações adversas muito raras (0,001%): reações de hipersensibilidade, como urticária, erupções cutâneas, prurido, sensação de calor, rubor e taquicardia.

Benefícios:

O ferro endovenoso é um medicamento aprovado e utilizado em vários tipos de situações clínicas. Este medicamento se mostrou seguro e eficaz no tratamento da anemia pós-cirúrgica em vários tipos de cirurgias e também na melhora de sintomas de fadiga em pacientes com deficiência de ferro. Por ser administrado através da via endovenosa, esse medicamento é particularmente interessante para os pacientes pós-bariátricos, os quais têm dificuldade de absorver o ferro por via oral. Entretanto, somente ao final do estudo poderemos concluir e comprovar a presença destes benefícios no seu tipo de cirurgia.

Tratamentos Alternativos:

A anemia causada por deficiência de ferro pode ser tratada através da suplementação de ferro por via oral, embora seu tempo de duração possa levar vários meses.

Informações adicionais:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Sr. Juan Carlos Montano Pedroso que pode ser encontrado na Rua Napoleão de Barros, 715, 4º andar, telefone (11) 50888463. Este estudo foi submetido a avaliação e obteve aprovação pelo comitê de ética em pesquisa deste hospital. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conjunto 14

Bairro: Vila Clementino CEP: 04023-061
UF: São Paulo Município: São Paulo
Telefone: (11) 55397162 Fax: (11) 55711062
E-mail: cepunifesp@unifesp.br

Liberdade de Retirada de Consentimento

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Direito de confidencialidade:

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, apenas informações impessoais. Os dados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas mas sua identidade permanecerá confidencial.

Resultados Parciais:

Durante a realização do estudo, você terá direito ao conhecimento de todos os resultados parciais em qualquer momento do estudo, com exceção dos valores de hemoglobina e do ferro. Este cuidado é tomado para que o conhecimentos dos mesmos não influencie nos resultados da pesquisa.

Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os pesquisadores deste estudo se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Eu,

_____,
RG nº _____, acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li, ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “USO DO FERRO ENDOVENOSO NO PÓS-OPERATÓRIO DA ABDOMINOPLASTIA APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA”.

Eu discuti com o Sr. Juan Carlos Montano Pedroso sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo
estudo

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE 6

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

DATA: ____/____/____

REGISTRO HOSPITALAR: _____

NOME: _____

TELEFONE RES: (____) _____

TELEFONE CEL: (____) _____

E-MAIL: _____

ENDEREÇO RESIDENCIAL: _____

DATA NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: ____ anos

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:

1) Critérios de inclusão:

- [] Mulheres
- [] 18 a 55 anos
- [] gastroplastia a Fobi-Capella prévia aberta
- [] IMC < 32
- [] Estabilidade da perda de peso por pelo menos 6 meses
- [] Escala de Pittsburgh Grau 3

2) Critérios de não inclusão:

- [] Analfabetismo
- [] Tabagismo atual (últimos 12 meses)
- [] Uso prévio nos últimos 3 meses de ferro oral (menos o presente no suplemento vitamínico) ou EV
- [] histórico de reação alérgica ao ferro EV
- [] doenças sistêmicas não controladas
- [] doenças hematológicas
- [] Colelitíase
- [] Hérnia incisional
- [] Abdominoplastia prévia
- [] HB < 11,5
- [] Ferritina < 11
- [] Ferritina > 100
- [] Índice saturação transferrina < 16% ou > 50%
- [] B12 < 210
- [] Acido Fólico < 3,3
- [] Albumina < 3
- [] PCR > 5
- [] VCM > 80
- [] Não assinou o termo de consentimento

3) Critérios de Exclusão

- Hemorragia com instabilidade hemodinâmica
- Hematoma com necessidade de drenagem cirúrgica
- Uso de ferro EV/VO após inclusão e antes da cirurgia

CIRURGIA BARIÁTRICA:

DATA: ___/___/___

Há: _____ meses

TIPO: _____

IMC: _____

PERDA DE PESO: _____

CIRURGIA PLÁSTICA – AVALIAÇÃO INICIAL

ESTABILIZAÇÃO DA PERDA DE PESO: _____ (meses)

PESO: _____ Kg **ALTURA:** _____ cm **IMC:** _____ Kg/m²

DOENÇAS ASSOCIADAS: NÃO SIM

QUAIS? _____

MEDICAÇÕES ATUAIS: SEM MEDICAÇÃO COM MEDICAÇÃO

QUAIS? _____

APRESENTOU ANEMIA APÓS A CIR. BARIÁTRICA: [] NÃO [] SIM

TRATADA COM:

POLIVITAMÍNICOS: nº ____ [] NÃO [] SIM

QUAL? nº _____ QUANDO? _____

VITAMINA B12 IM: nº ____ [] NÃO [] SIM

QUAL? nº _____ QUANDO? _____

SULFATO FERROSO VO: nº ____ [] NÃO [] SIM

QUAL? nº _____ QUANDO? _____

SULFATO FERROSO EV: nº ____ [] NÃO [] SIM

QUAL? nº _____ QUANDO? _____

TRANSFUSÃO DE SANGUE: nº ____ [] NÃO [] SIM

QUANTO? nº _____ QUANDO? _____

ABDOMINOPLASTIA

DATA: ____ / ____ / ____

PESO DA PEÇA: _____ g

TEMPO CIRÚRGICO _____ min

TOTAL DE CRISTALÓIDE: _____ mL

OUTROS FLUIDOS? [] NÃO [] SIM

QUAIS? _____ mL

INTERCORRÊNCIAS INTRA OP: nº ____ [] NÃO [] SIM

Hematoma? [] NÃO [] SIM

Instabilidade hemodinâmica? [] NÃO [] SIM

Outra? _____

Número de alocação: ____

EFEITOS ADVERSOS

RECEBEU FERRO POR VIA ENDOVENOSA? [] não [] sim

EFEITOS ADVERSOS NA PRIMEIRA INFUSÃO DE FERRO POR VIA ENDOVENOSA?

LEVES:

Rubor [] não [] sim

Tontura [] não [] sim

Prurido [] não [] sim

Mialgia [] não [] sim

Taquicardia [] não [] sim

Tremores [] não [] sim

Outro? _____

GRAVES:

Broncoespasmo [] não [] sim

Hipotensão [] não [] sim

Choque anafilático [] não [] sim

Morte [] não [] sim

EFEITOS ADVERSOS NA SEGUNDA INFUSÃO DE FERRO POR VIA ENDOVENOSA?

LEVES:

Rubor [] não [] sim

Tontura [] não [] sim

Prurido [] não [] sim

Mialgia [] não [] sim

Taquicardia [] não [] sim

Tremores [] não [] sim

Outro? _____

GRAVES:

Broncoespasmo [] não [] sim

Hipotensão [] não [] sim

Choque anafilático [] não [] sim

Morte [] não [] sim

RECEBEU FERRO POR VIA ORAL? [] não [] sim

1° SEMANA

DATA: ____/____/____

EFEITOS ADVERSOS:

Diarreia [] não [] sim

Constipação [] não [] sim

Náusea [] não [] sim

Dispepsia [] não [] sim

Necessidade de interrupção da medicação? [] não [] sim

Outro? _____

ADERÊNCIA:

Morisky Green:

- Você alguma vez se esqueceu de tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Você às vezes é descuidado para tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Quando você se sente melhor, às vezes, você para de tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Às vezes, se você se sente pior quando toma o remédio, você para de tomá-lo?
[] não [] sim

Haynes-Sackett:

- Muitas pessoas têm algum tipo de problema para tomar seus remédios. Nos últimos 30 dias, o(a) Sr.(a) teve dificuldades para tomar seus remédios
[] não [] sim

4° SEMANA

DATA: ____/____/____

EFEITOS ADVERSOS:

Diarreia [] não [] sim

Constipação [] não [] sim

Náusea [] não [] sim

Dispepsia [] não [] sim

Necessidade de interrupção da medicação? [] não [] sim

Outro? _____

ADERÊNCIA:

Morisky Green:

- Você alguma vez se esqueceu de tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Você às vezes é descuidado para tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Quando você se sente melhor, às vezes, você para de tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Às vezes, se você se sente pior quando toma o remédio, você para de tomá-lo?
[] não [] sim

Haynes-Sackett:

- Muitas pessoas têm algum tipo de problema para tomar seus remédios. Nos últimos 30 dias, o(a) Sr.(a) teve dificuldades para tomar seus remédios
[] não [] sim

8° SEMANA

DATA: ____/____/____

EFEITOS ADVERSOS:

Diarreia [] não [] sim

Constipação [] não [] sim

Náusea [] não [] sim

Dispepsia [] não [] sim

Necessidade de interrupção da medicação? [] não [] sim

Outro? _____

ADERÊNCIA:

Morisky Green:

- Você alguma vez se esqueceu de tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Você às vezes é descuidado para tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Quando você se sente melhor, às vezes, você para de tomar seu remédio?
[] não [] sim
- Às vezes, se você se sente pior quando toma o remédio, você para de tomá-lo?
[] não [] sim

Haynes-Sackett:

- Muitas pessoas têm algum tipo de problema para tomar seus remédios. Nos últimos 30 dias, o(a) Sr.(a) teve dificuldades para tomar seus remédios
[] não [] sim

AVALIAÇÕES ADICIONAIS:

Nutricional

Recordatório 24h na oitava semana pós-op: _____

Menstruação

1° SEMANA

Última Menstruação > 7 dias? [] não [] sim

4° SEMANA

Última Menstruação > 7 dias? [] não [] sim

8° SEMANA

Última Menstruação > 7 dias? [] não [] sim

Pictograma na oitava semana pós-op: _____

Dados Laboratoriais e Escores Pré e Pós-op:

	Pré-op	2 dias	1 sem	4 sem	8 sem
Albumina					
Acido fólico					
Vitamina B12					
TSH					
T4 livre					
Hb					
Ferritina					
Ferro					
Transferrina					
IST					
Reticulócitos					
PCR					
FACIT-Fatigue					
SF-36 Vit					
SF-36 CF					
SF-36 AF					
SF-36 dor					
SF-36 AE					
SF-36 AS					
SF-36 SM					
SF-36 EGS					
Pictograma					
Recordatório 24h					

APÊNDICE 7

CÁLCULO DO TAMANHO DA CASUÍSTICA

2/20/13

Sample Size

Statistical considerations for a parallel trial where the outcome is a measurement

Request Significance Level — sided (*default is 0.05, two-sided*) Standard Deviation of the outcome variable (*if known*)

Enter two of the following three values and the remaining value will be calculated

1. Total number of patients
2. Power (usually 0.8 or 0.9)
3. Minimal detectable difference (specify one of the following):
 - a. Difference in means
 - b. % Location of the mean of one treatment group in terms of a percentile of the other treatment group.

Response

Calculation performed at: 2/20/2013 1:23:51 PM

The provided parameters were: significance level (adjusted for sidedness) = 0.025, standard deviation = 1.84, number of patients = undefined, power = 0.8, difference in means = 1.5, location of mean in one group as a percentile of the other group = undefined.

The variable calculated was the total number of patients.

A total of 50 patients will enter this two-treatment parallel-design study. The probability is 80 percent that the study will detect a treatment difference at a two-sided 0.05 significance level, if the true difference between treatments is 1.500 units. This is based on the assumption that the standard deviation of the response variable is 1.84.

This software developed by David Schoenfeld, Ph.D. (dschoenfeld@partners.org), with support from the MGH Mallinckrodt General Clinical Research Center. Javascript version developed by REMorse.

These calculations are based on assumptions which may not be true for the clinical trial that you are planning. We do not guarantee the accuracy of these calculations or their suitability for your application. We suggest that you speak to a biostatistical consultant when planning a clinical trial. Please contact us if you have any questions or problems using this software

APÊNDICE 8

PLANO DE RANDOMIZAÇÃO

2/20/13

A Randomization Plan

from

<http://www.randomization.com>

1. Study _____
2. Control _____
3. Study _____
4. Control _____
5. Control _____
6. Study _____
7. Control _____
8. Study _____
9. Control _____
10. Study _____
11. Study _____
12. Control _____
13. Study _____
14. Control _____
15. Control _____
16. Study _____
17. Study _____
18. Control _____
19. Control _____
20. Control _____
21. Study _____
22. Control _____
23. Study _____
24. Study _____
25. Control _____
26. Study _____
27. Study _____
28. Control _____
29. Study _____
30. Study _____
31. Control _____
32. Control _____
33. Study _____
34. Study _____
35. Control _____
36. Control _____
37. Study _____
38. Control _____
39. Control _____
40. Study _____
41. Control _____
42. Control _____
43. Study _____
44. Control _____
45. Study _____
46. Study _____
47. Study _____
48. Control _____
49. Control _____
50. Study _____
51. Control _____
52. Study _____
53. Study _____
54. Study _____
55. Control _____
56. Control _____

2/20/13

56 subjects randomized into 7 blocks
To reproduce this plan, use the seed 15424
Randomization plan created on 2/20/2013 1:41:15 PM

APÊNDICE 9

ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS

Prezada participante do projeto de pesquisa **“USO DO FERRO ENDOVENOSO NO PÓS-OPERATÓRIO DA ABDOMINOPLASTIA APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA.**

1. Sempre pare de comer ou beber quando se sentir satisfeito.
2. Nunca coma e beba ao mesmo tempo.
3. Quantifique os alimentos e as bebidas antes de começar a comer para ter certeza de que você não coma demais.
4. Mastigue pelo menos 30 vezes antes de engolir.
5. Evite comer doces (bolos, tortas, sorvetes, biscoitos, mel, geleia, etc.)
6. Não coma mais de um alimento por dia com mais de 5g de gordura por porção.
7. Limite a gordura adicionada (por exemplo: margarina, maionese, molho para salada, óleos, creme de queijo, creme de leite) para não mais do que três porções por dia (1 porção = 1 colher de chá de produto regular = 1 colher de sopa produto de baixo teor de gordura).
8. Coma 4-6 vezes por dia.
9. Tente incluir uma pequena porção (1-2 colheres de sopa) de frutas ou vegetais cada vez que você come.
10. Não tome outros suplementos ou vitaminas além dos que foram orientados pelo médico participante da pesquisa

APÊNDICE 10

LISENÇA PARA USO DO QUESTIONÁRIO FACIT-Fatigue FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY (FACIT) LICENSING AGREEMENT

from FACIT.org

March 28, 2008

*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy system of Quality of Life questionnaires and all related subscales, translations, and adaptations (“FACIT System”) are owned and copyrighted by David Cella, Ph.D. The ownership and copyright of the FACIT System - resides strictly with Dr. Cella. Dr. Cella has granted FACIT.org (Licensor) the right to license usage of the FACIT System to other parties. Licensor represents and warrants that it has the right to grant the License contemplated by this agreement. Licensor provides to **Juan Carlos Montano Pedroso** the licensing agreement outlined below.*

This letter serves notice that **Juan Carlos Montano Pedroso** and all its affiliates (as defined below) (“COMPANY”) are granted license to use the **Portuguese** versions of the **FACT-An, FACIT-F and FACIT-Fatigue (13 item)** in one clinical trial.

“Affiliate” of (COMPANY) shall mean any corporation or other business entity controlled by, controlling or under common control with (COMPANY). For this purpose, “control” shall mean direct or indirect beneficial ownership of fifty percent (50%) or more of the voting or income interest in such corporation or other business entity.

This current license extends to (COMPANY) subject to the following terms:

- 1) (COMPANY) agrees to complete a FACIT collaborator’s form on our website, www.FACIT.org. (COMPANY) is not required to provide any proprietary or confidential information on the website. Licensor agrees to use the information in the website database for internal tracking purposes only.
- 2) (COMPANY) agrees to provide Licensor with copies of any publications which come about as the result of collecting data with any FACIT questionnaire.
- 3) Due to the ongoing nature of cross-cultural linguistic research, Licensor reserves the right to make adaptations or revisions to wording in the FACIT, and/or related translations as necessary. If such changes occur, (COMPANY) will have the option of using either previous or updated versions according to its own research objectives.
- 4) (COMPANY) and associated vendors may not change the wording or phrasing of any FACIT document without previous permission from Licensor. If any changes are made to the wording or phrasing of any FACIT item without permission, the document cannot be considered the FACIT, and subsequent analyses and/or

comparisons to other FACIT data will not be considered appropriate. Permission to use the name “FACIT” will not be granted for any unauthorized translations of the FACIT items. Any analyses or publications of unauthorized changes or translated versions may not use the FACIT name. Any unauthorized translation will be considered a violation of copyright protection.

- 5) In all publications and on every page of the FACIT used in data collection, Licensor requires the copyright information be listed precisely as it is listed on the questionnaire itself.
- 6) This license is not extended to electronic data capture vendors of (COMPANY). Electronic versions of the FACIT questionnaires are considered derivative works and are not covered under this license. Permission for use of an electronic version of the FACIT must be covered under separate agreement between the electronic data capture vendor and FACIT.org
- 7) This license is only extended for use on the internet on servers internal to (COMPANY). This FACIT license may not be used with online data capture unless specifically agreed to by Licensor in writing. Such agreement will only be provided in cases where access is password protected.
- 8) Licensor reserves the right to withdraw this license if (COMPANY) engages in scientific or copyright misuse of the FACIT system of questionnaires.
- 9) In exchange for this license, (COMPANY) agrees to pay a fee of \$1,500 per language, per subscale, per trial for Roman-font languages (e.g. Spanish, French, German) and \$2,000 per language, per subscale, per trial for non-Roman-font languages (e.g. Japanese, Russian, Arabic). #9 IS NOT APPLICABLE AS THE FEE HAS BEEN WAIVED FOR THIS STUDY ONLY.

FACIT.org
381 S. Cottage Hill Avenue
Elmhurst, IL 60126
USA
www.FACIT.org

APÊNDICE 11

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – COMPLICAÇÕES

REGISTRO HOSPITALAR: _____

NOME: _____

ABDOMINOPLASTIA

DATA: ____ / ____ / ____

1º SEMANA

DATA: ____ / ____ / ____

INTERCORRÊNCIAS PÓS-OP:

Necessidade de reinternação hospitalar [] não [] sim

Transfusão de sangue [] não [] sim

TVP ou TEP [] não [] sim

Hematoma [] não [] sim

Deiscência [] não [] sim

Seroma [] não [] sim

Necrose [] não [] sim

Infecção [] não [] sim

Outra? _____

4º SEMANA

DATA: ____ / ____ / ____

INTERCORRÊNCIAS PÓS-OP:

Necessidade de reinternação hospitalar [] não [] sim

Transfusão de sangue [] não [] sim

TVP ou TEP [] não [] sim

Hematoma [] não [] sim

Deiscência [] não [] sim

Seroma [] não [] sim

Necrose [] não [] sim

Infecção [] não [] sim

Outra? _____

8° SEMANA

DATA: ____/____/____

INTERCORRÊNCIAS PÓS-OP:

Necessidade de reinternação hospitalar [] não [] sim

Transfusão de sangue [] não [] sim

TVP ou TEP [] não [] sim

Hematoma [] não [] sim

Deiscência [] não [] sim

Seroma [] não [] sim

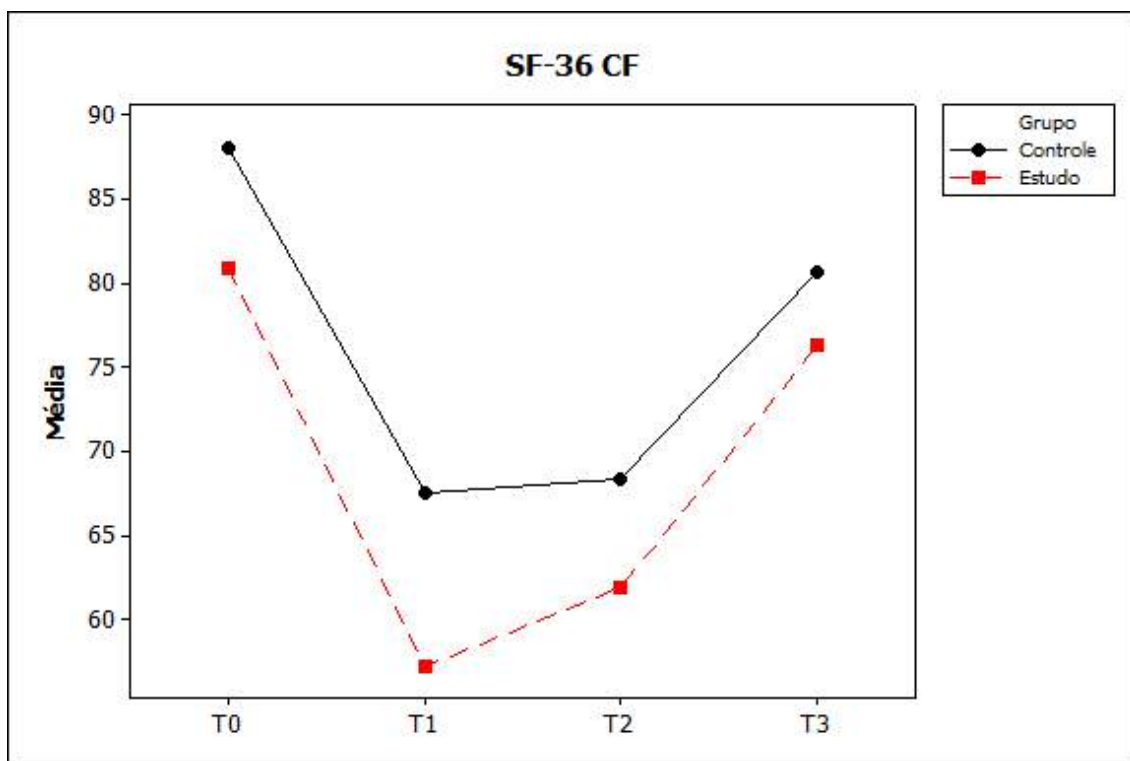
Necrose [] não [] sim

Infecção [] não [] sim

Outra? _____

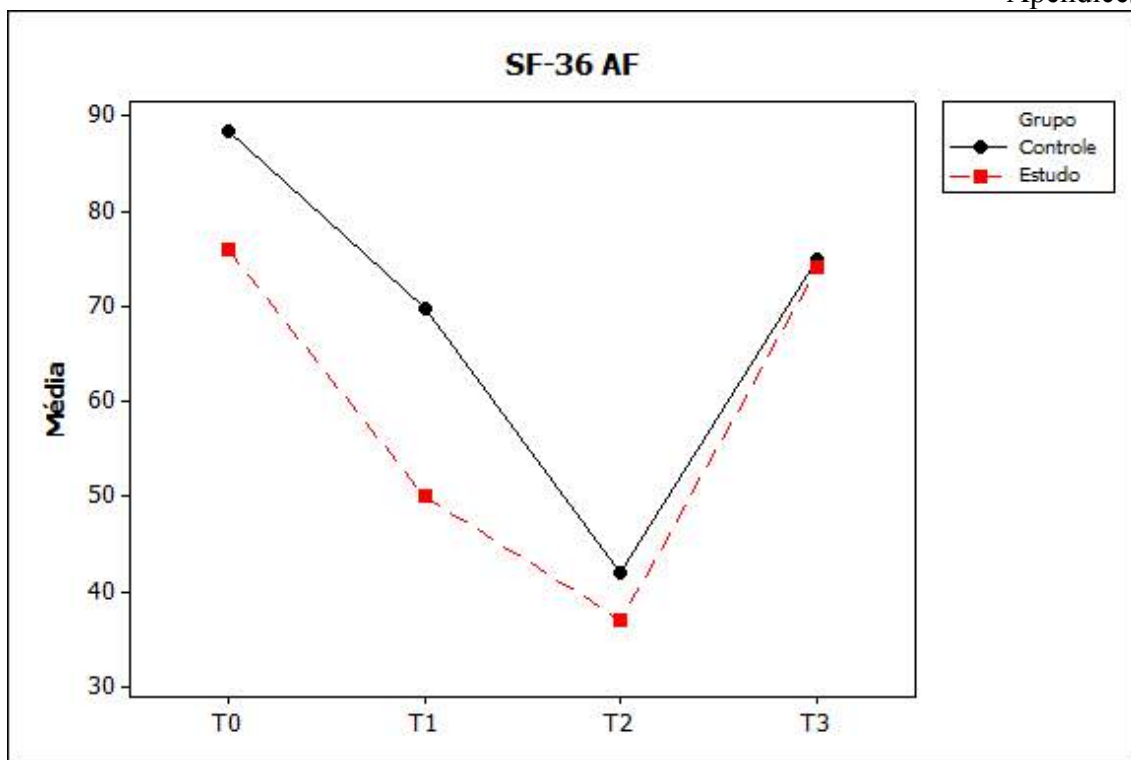
APÊNDICE 12

Figuras dos Escores dos domínios Capacidade Funcional, Aspectos físicos, dor, Aspectos Emocionais, Aspectos Sociais, Saúde Mental e Estado Geral de Saúde do SF-36



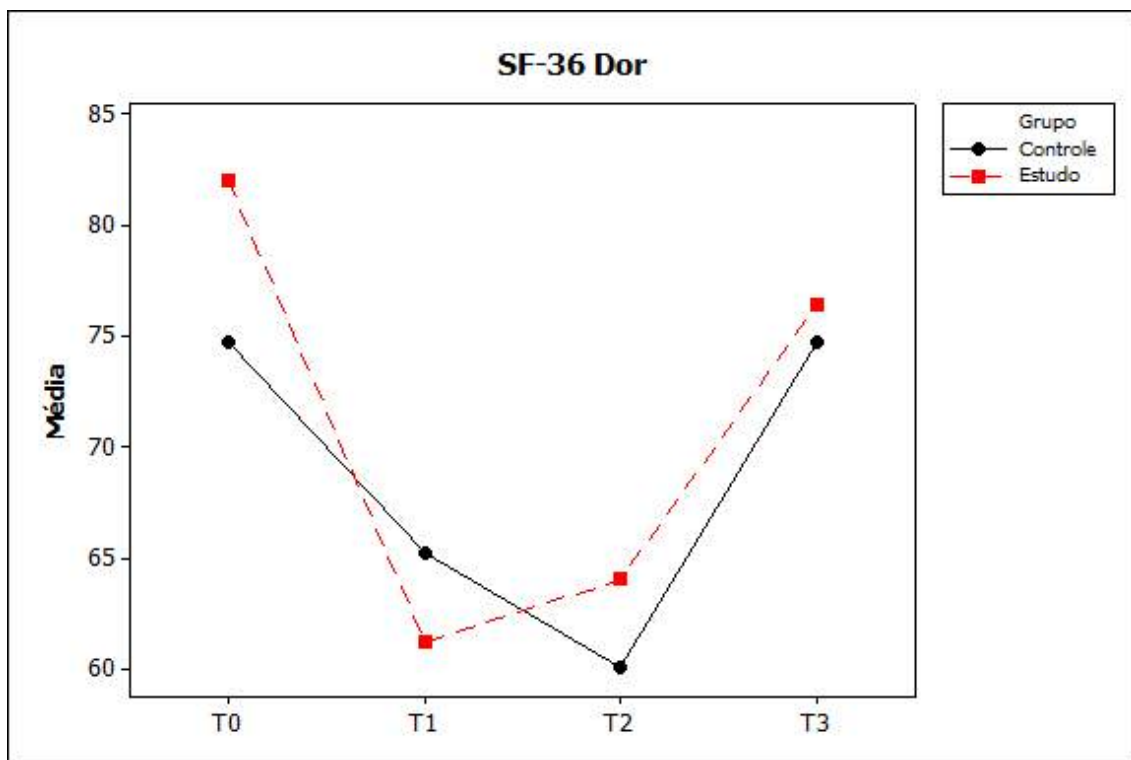
Médias dos escores do domínio Capacidade Funcional (CF) do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos

CF – Capacidade Funcional, T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana



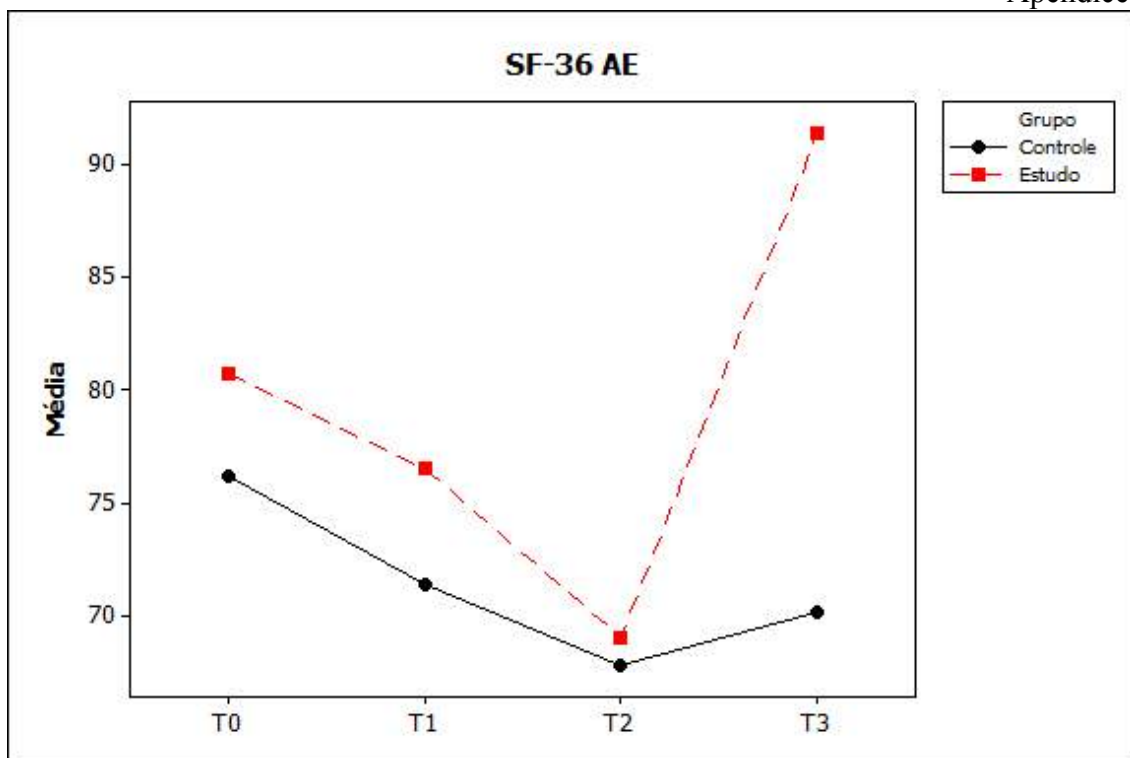
Médias dos escores do domínio Aspectos Físicos (AF) do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos

AF – Aspectos Físicos, T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana



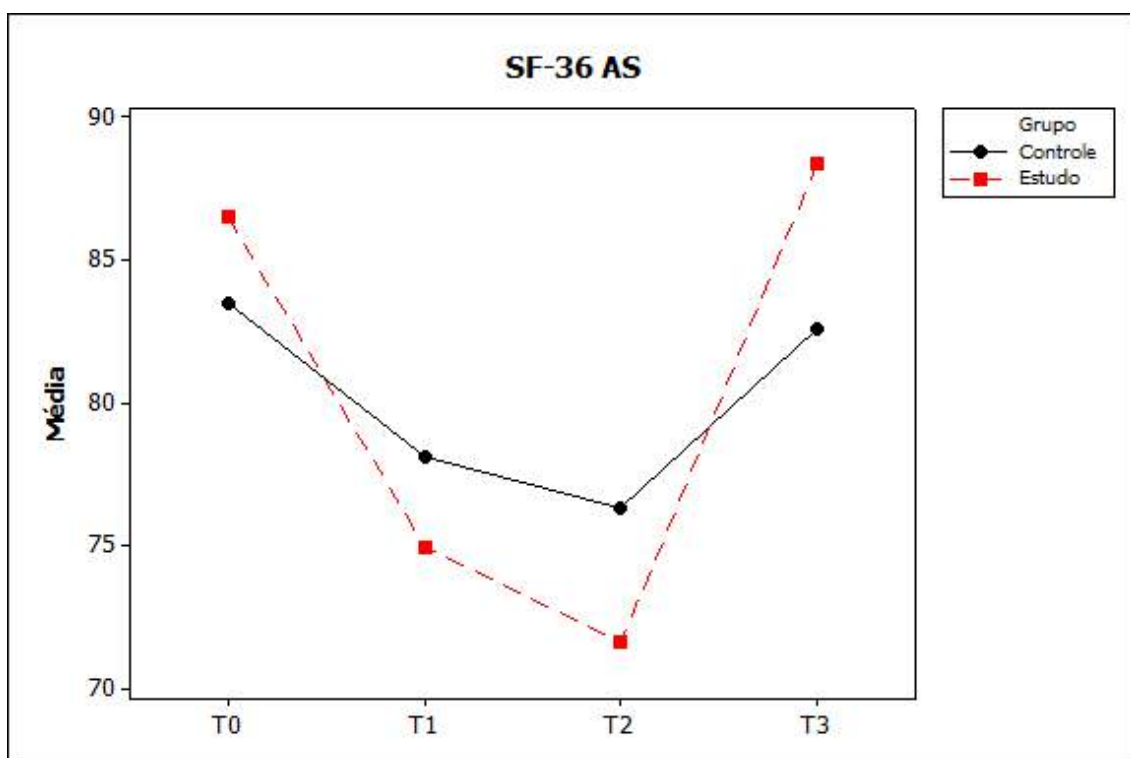
Médias dos escores do domínio dor do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos

T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana



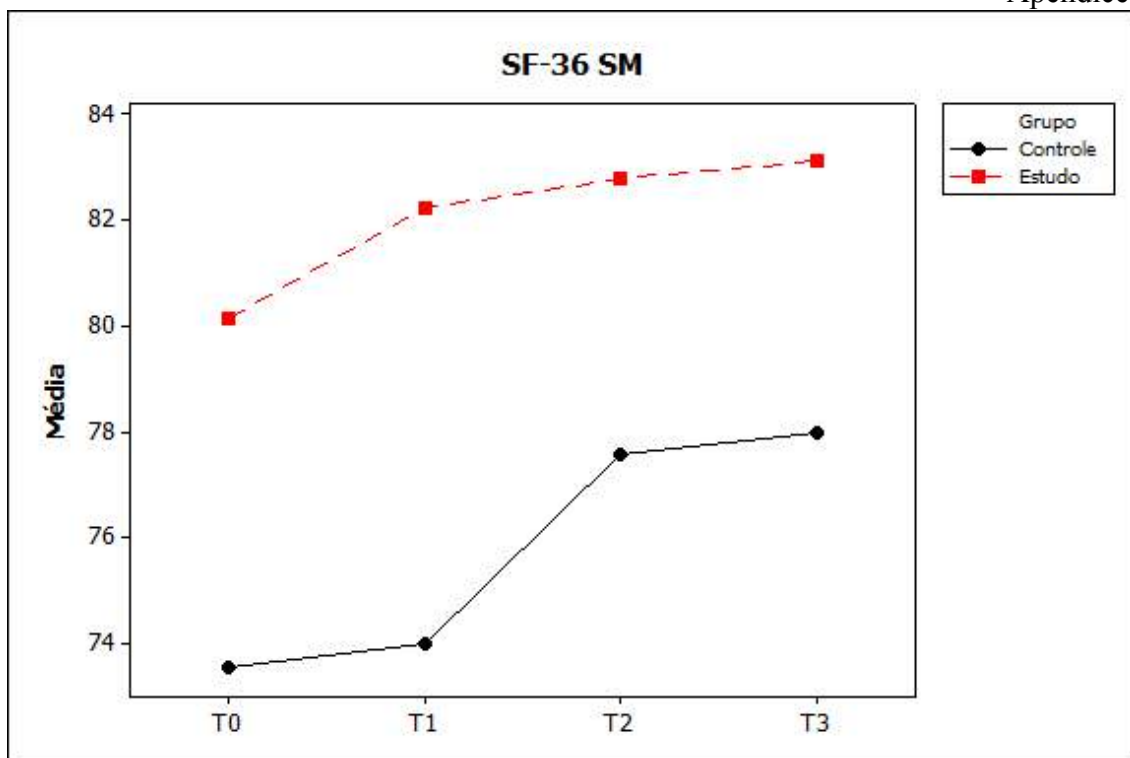
Médias dos escores do domínio Aspectos Emocionais (AE) do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos

AE – Aspectos Emocionais, T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana



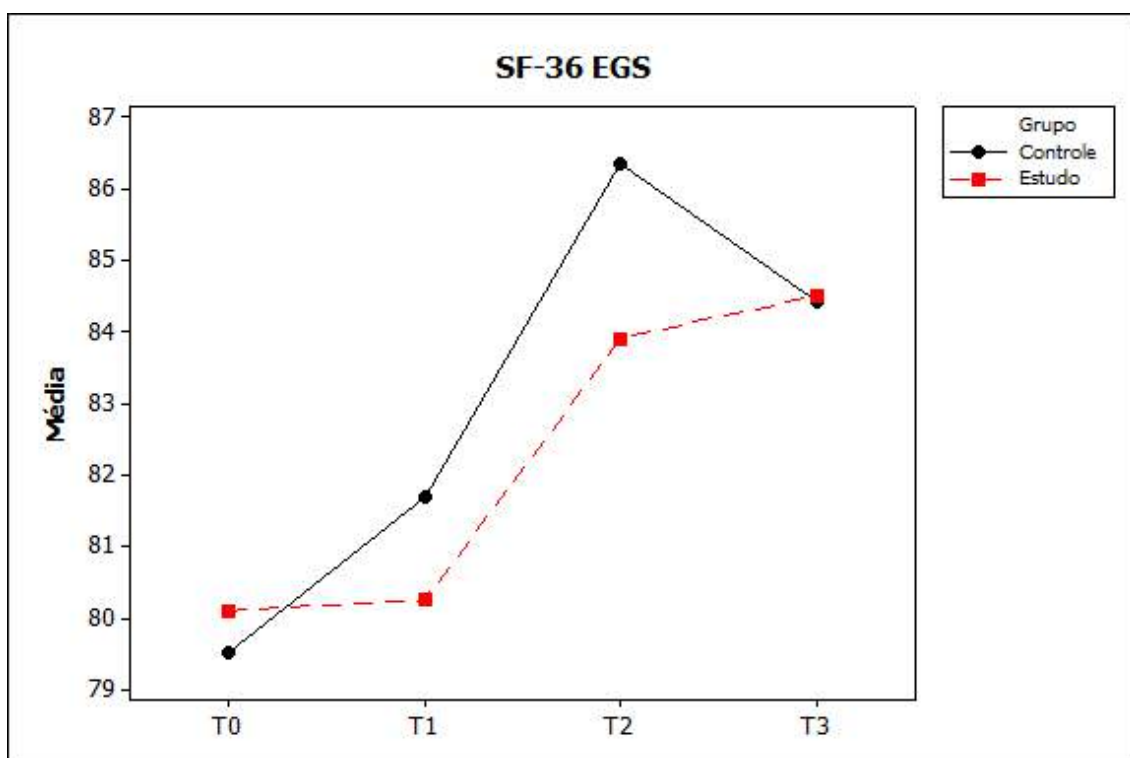
Médias dos escores do domínio Aspectos Sociais (AS) do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos

AS – Aspectos Sociais, T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana



Médias dos escores do domínio Saúde Mental (SM) do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos

SM – Saúde Mental, T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana



Médias dos escores do domínio Estado Geral de Saúde (EGS) do SF-36 nos grupos Estudo e Controle nos diferentes períodos

EGS – Estado Geral de Saúde, T0 = pré-operatório, T1 = 1º semana, T2 = 4º semana, T3 = 8º semana

ANEXO 1

SPIRIT CHECKLIST



SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description
Administrative information		
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set
Protocol version	3	Date and version identifier
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors
	5b	Name and contact information for the trial sponsor
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)
Introduction		
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention

	6b	Explanation for choice of comparators
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)

Methods: Participants, interventions, and outcomes

Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size

Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)

Allocation:

Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial

Methods: Data collection, management, and analysis

Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol
Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol
	20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)
	20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)

Methods: Monitoring

Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed
	21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial
Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct
Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor

Ethics and dissemination

Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)
Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)
	26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation
Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions

- 31b Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers
- 31c Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code

Appendices

- | | | |
|----------------------------|----|--|
| Informed consent materials | 32 | Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates |
| Biological specimens | 33 | Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable |

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#)" license.

ANEXO 2

CONSORT CHECKLIST



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No	
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____	
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____	
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____	
Methods Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____	
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____	
Sample size	7a	How sample size was determined	_____	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____	
Randomisation:	Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
		8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
	Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____	

		assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

ANEXO 3

REGISTRO DO NORIPURUM® NA ANVISA


Ministério da Saúde

Agência Nacional de Vigilância Sanitária
 www.anvisa.gov.br

Consulta de Produtos

[Institucional](#)
[Anvisa Divulga](#)
[Serviços](#)
[Áreas de Atuação](#)
[Legislação](#)





Detalhe do Produto : NORIPURUM

Nome da Empresa:	TAKEDA PHARMA LTDA.		
CNPJ:	60.397.775/0001-74	Autorização:	1006398
Nome Comercial:	NORIPURUM		
Classe Terapêutica:	ANTIANEMICOS SIMPLES		
Registro:	106390099		
Processo:	25992.002669/68		
Vencimento do Registro:	07/2019		

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML	SOLUÇÃO ORAL	6	13/01/2000
Validade:	36 meses	Registro:	1063900990064
Princípio Ativo:			
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	[sem dados cadastrados]		
Restrição de prescrição:	[sem dados cadastrados]		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	[sem dados cadastrados]		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML	SOLUÇÃO INJETAVEL	22	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990221
Princípio Ativo:			
Complemento Diferencial da Apresentação:	NORIPURUM EV		
Embalagem:	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	INTRAVENOSA		
IFA único:	Sim		
Conservação:	[sem dados cadastrados]		
Restrição de prescrição:	[sem dados cadastrados]		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		

Destinação:	[sem dados cadastrados]
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL INJ IM CX 3 AMP VD INC X 2 ML + 3 AGU	SOLUÇÃO INJETAVEL	23	13/01/2000
Validade:	36 meses	Registro:	1063900990231
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	NORIPURUM IM		
Embalagem:	AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais NYCOMED GMBH CO - ALEMANHA		
Via de Administração:	INTRAMUSCULAR		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL INJ IM CX 5 AMP VD INC X 2 ML + 5 AGU	SOLUÇÃO INJETAVEL	24	13/01/2000
Validade:	36 meses	Registro:	1063900990248
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	NORIPURUM IM		
Embalagem:	AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais NYCOMED GMBH CO - ALEMANHA		
Via de Administração:	INTRAMUSCULAR		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT			

X 30 ML	SOLUÇÃO ORAL	26	13/01/2000
Validade:	18 meses	Registro:	1063900990264
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	NORIPURUM SOLUÇÃO ORAL		
Embalagem:	FRASCO DE PLASTICO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i>		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 20	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	27	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990272
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Embalagem:	BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i>		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML	XAROPE	29	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990299
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	NORIPURUM XAROPE		
Embalagem:	FRASCO DE PLASTICO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i>		

Via de Administração:	ORAL
IFA único:	Não
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 15 ML	SOLUÇÃO ORAL	30	13/01/2000
Validade:	18 meses	Registro:	1063900990302
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	NORIPURUM SOLUÇÃO ORAL		
Embalagem:	FRASCO DE PLASTICO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIUNA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 30	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	31	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990310
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIUNA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML	XAROPE	32	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990320
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	NORIPURUM XAROPE		
Embalagem:	FRASCO DE PLASTICO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIUNA - BRASIL Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i>		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 20 ML	SOLUÇÃO ORAL	33	13/01/2000
Validade:	18 meses	Registro:	1063900990337
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Embalagem:	FRASCO DE PLASTICO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais <i>[sem dados cadastrados]</i> Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i>		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 20 ML	XAROPE	34	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990345
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Embalagem:	FRASCO DE PLASTICO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais		

	[sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]
Via de Administração:	ORAL
IFA único:	Não
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 10	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	35	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990353
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 90	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	36	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990361
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		

Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação *** INATIVA ***	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT STR X 20	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	5	13/01/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1063900990053
Princípio Ativo:	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	STRIP - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais ALTANA PHARMA AG - ALEMANHA		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

[VOLTAR](#)

ANEXO 4

BULA NORIPURUM® EV



NORIPURUM® EV

Takeda Pharma Ltda.
Solução injetável endovenosa
100 mg/5 ml



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

NORIPURUM® EV

sacarato de hidróxido férrico

100mg/5ml

APRESENTAÇÕES

Solução injetável endovenosa 20 mg/ml (100 mg/5 ml). Embalagens contendo cinco ampolas de 5 ml cada.

USO ENDOVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola (5 ml) contém 100 mg de ferro III na forma de sacarato de hidróxido férrico.

Excipientes: água para injetáveis e hidróxido de sódio.

1. INDICAÇÕES

- Anemias ferropênicas graves (pós-hemorragias, pós-partos, pós-cirúrgicas)
- Distúrbios de absorção gastrointestinal ou impossibilidade de se utilizar a ferroterapia por via oral nos casos de intolerância aos preparados orais de ferro em doenças inflamatórias gastrointestinais, que poderiam ser agravadas pela ferroterapia oral, e nos casos em que a falta de resposta à ferroterapia seja suspeita de falta de adesão ao tratamento
- Anemias ferropênicas graves no 3º trimestre da gravidez ou no puerpério
- Correção da anemia ferropênica no pré-operatório de grandes cirurgias
- Anemia ferropriva que acompanha a insuficiência renal crônica

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados de eficácia clínica foram obtidos exclusivamente dos estudos nos quais se usou a presente formulação de NORIPURUM®, ou seja, ampolas contendo ferro na forma de ferro-sacarose (1 ml correspondendo a 20 mg de ferro). O conteúdo das ampolas geralmente foi diluído em uma solução de soro fisiológico a 0,9% para infusão.

Suplementação de ferro intravenoso com tratamento de ferro-sacarose EV e r-HuEPO em pacientes com insuficiência renal crônica e anemia ferropriva

Al-Momen (1999) observou em um estudo controlado, no qual avaliou durante 12 semanas 123 pacientes com IRC e em diálise divididos em dois grupos - grupo A (ferro sacarose) e grupo B (controle) - uma elevação significativa dos valores de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos em ambos os grupos. O aumento da hemoglobina alvo no grupo A foi atingido apesar de os pacientes terem recebido doses mais baixas de r-HuEPO (grupo A = $180,0 \pm 52,2$ U/kg/semana vs. grupo B = $238,5 \pm 73,0$ U/kg/semana, $p < 0,001$) e em período mais curto que no grupo B ($58,4 \pm 33,1$ vs. $76,8 \pm 28,0$ dias, $p < 0,001$). Pode-se concluir que a suplementação de ferro EV aumenta o efeito e reduz o custo do tratamento com r-HuEPO (eritropoietina humana recombinante) em pacientes de hemodiálise com reservas normais de ferro.

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo controlado realizado por Yavuz (1999), que avaliou 30 pacientes, também com IRC e em diálise, divididos em 2 grupos (grupo 1 = 17 pacientes e grupo 2 = 13 pacientes), por 6 meses. Em ambos os grupos foram observados aumentos estatisticamente significativos dos parâmetros hematológicos, mais acentuados no grupo que recebeu suplementação de ferro EV adicional à r-HuEPO. Além disso, em pacientes tratados com ferro EV a dose de r-HuEPO pôde ser reduzida em aproximadamente 30%, enquanto as doses tiveram de ser aumentadas no grupo sem suplementação de ferro.

A eficácia de ferrossacarose por via EV (grupo 1) em comparação à da suplementação com ferro por via oral (sulfato ferroso; grupo 2) em pacientes de hemodiálise manifestou-se simultaneamente com a administração da dose baixa de r-HuEPO (25 U/kg, duas vezes por semana) e foi investigada em um estudo controlado realizado por Hussain (1999) envolvendo 20 pacientes com ferritina sérica >200 ng/ml e saturação de transferrina $>30\%$. Após 3 meses, a média de hemoglobina estava significativamente mais elevada no grupo 1 do que no grupo 2 (Hb $11,60 \pm 0,7$ g/dl vs. $10,6 \pm 1,2$ g/dl; $p < 0,05$) e a dose média final de r-HuEPO foi 31% mais baixa nos pacientes tratados com a suplementação de ferro EV. A saturação de transferrina e a média da ferritina sérica exibiram um aumento mais pronunciado no grupo 1 do que no grupo 2.

Um estudo controlado realizado por Schaefer *et al.* (1999) mostrou que em pacientes estáveis com hemodiálise em tratamento com r-HuEPO (fase de manutenção de tratamento com ferro), a eficácia e a segurança das doses altas de ferrossacarose (250 mg de ferro como NORIPURUM® uma vez por mês) comparadas com doses baixas de gluconato de ferro (62,5 mg de ferro como Ferricet® uma vez por semana) são semelhantes em ambos os tratamentos com relação aos níveis de hemoglobina (manutenção), estado de ferro e demandas de dose de r-HuEPO. Durante o período de seis meses do estudo, a hemoglobina pôde ser mantida, a ferritina aumentou e a dose de r-HuEPO foi mantida constante em ambos os tratamentos. Previamente se demonstrou em pacientes de hemodiálise que uma frequência alta de administração de ferro intravenoso em dose baixa parece associar-se com risco maior de óbitos por infecção. Portanto, pode ser uma vantagem em termos de segurança administrar o ferro em dose mais alta uma vez por mês,



por exemplo com NORIPURUM®, em vez de numa dose semanal baixa, como seria com Ferriecit®, cuja dose única máxima recomendada é de 62,5 mg de ferro.

O estudo de van Zyl-Smit *et al.* incluiu 131 pacientes com anemia associada a hemodiálise submetidos a hemodiálise de manutenção (duas a três sessões por semana), com Hb \leq 100 g/l, saturação de transferrina sérica \leq 20% e ferritina sérica \leq 200 μ g/l. Entre os pacientes, 48% receberam ferro por via oral sem sucesso antes da inclusão no estudo (Hb $<$ 100 g/l). O tratamento com NORIPURUM® foi iniciado em todos os pacientes (27 pacientes com tratamento adicional de r-HuEPO). O valor médio de hemoglobina aumentou em 28% ($p \leq 0,0001$) no final do período de tratamento de duas semanas e permaneceu constante por um período de duas semanas de acompanhamento. Os valores médios de MCV e MCH em comparação com os basais aumentaram em 9% ($p \leq 0,0001$) na semana 4. Os valores médios de ferritina sérica estavam de seis a sete vezes mais altos na semana 2 e na avaliação final em comparação com o valor basal ($p \leq 0,0001$). A média da capacidade total de ligação do ferro nestes dois períodos foi aproximadamente 22% inferior ao valor basal ($p \leq 0,0001$). A saturação de transferrina sérica estava duplicada na semana 2 e na avaliação final ($p \leq 0,0001$).

Boren *et al.* (1999) mostraram que NORIPURUM® também é seguro e bem tolerado sem a aplicação de uma dose de teste. Num total de 77 pacientes de hemodiálise, uma proporção significativa de pacientes avaliáveis atingiu hemoglobina de $\geq 11,0$ g/dl (basal = 10,2 g/dl) na visita final de tratamento e nas visitas de acompanhamento de duas e de cinco semanas, tornando o tratamento global eficaz para 87% dos pacientes avaliáveis. Além disso, observaram-se aumentos médios significativos em todas as determinações secundárias de eficácia, isto é, hematócrito (aumento de 32,3% para 36,0%), ferritina sérica (83,6 ng/ml para 360,3 ng/ml) e saturação de transferrina sérica (16,9% para 25,8%) da fase basal até o final do tratamento (dia 24) para todos os pacientes com eficácia avaliável. Na visita de acompanhamento de cinco semanas observaram-se elevações máximas na saturação de transferrina (27,6%).

Charytan *et al.* (1999) investigaram a resposta da administração de ferrossacarose por via EV em 23 pacientes com deficiência de ferro e com histórico documentado de reações anafiláticas leves ou graves a ferrodextrana, submetidos à terapia com r-HuEPO para anemia associada à diálise. Em todos os pacientes observaram-se elevações significativas do nível médio de hemoglobina e dos valores médios de hematócrito, ferritina sérica e saturação de transferrina sérica observadas da fase basal até o final do tratamento (dia 24). Os autores concluíram que o ferrossacarose EV foi eficaz na elevação dos parâmetros hematológicos médios e que pode ser administrado com segurança a pacientes com prévias reações anafilatóides leves ou graves ao ferro-dextrana.

Suplementação intravenosa de ferro por tratamento com ferro-sacarose EV e r-HuEPO em mulheres no pós-parto

No estudo realizado por Lebrecht *et al.* (1995), as mulheres cuja hemoglobina era $<$ 90 g/l receberam r-HuEPO (n=24) ou placebo (n=12). Todas as pacientes receberam uma dose única de 400 mg de ferro EV em forma de ferrossacarose no dia 2, seguida de 200 mg de fumarato ferroso por via oral e 1 mg de ácido fólico diariamente por 4 semanas. Em ambos os grupos observou-se uma clara melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina, hematócrito, contagem de hemácias, contagem de reticulócitos) no decorrer das semanas após o tratamento em comparação com os valores iniciais, porém não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos no final do tratamento de quatro semanas, demonstrando que não se justifica a administração de eritropoietina no tratamento da anemia pós-parto.

Em outro estudo (Breyman *et al.* 1996), 90 mulheres no pós-parto foram randomizadas para receber uma dose única de 100 mg de ferro em forma de ferro-sacarose ou uma dose de 300 U de r-HuEPO SC ou 300 U de r-HuEPO EV mais uma dose única de 100 mg de ferro em forma de ferro-sacarose EV. Além disso, todos os grupos receberam 80 mg de ferro em forma de sulfato de ferro oral duas vezes ao dia. Após duas semanas, o grupo tratado com r-HuEPO EV e ferro EV apresentou um aumento significativamente maior de hemoglobina que os outros grupos. Apesar da suplementação com dose única de ferro EV (100 mg de ferro) e do ferro oral, todas as pacientes exibiram baixo nível de ferritina, revelando a necessidade de uma suplementação mais intensa de ferro intravenoso para reabastecer as reservas de ferro.

Breyman *et al.* (2000) trataram em um estudo prospectivo, randomizado e controlado com placebo, de centro único, 60 mulheres no pós-parto, cuja hemoglobina média era de 8,6 g/dl (critério de inclusão $<$ 10 g/dl) em 24-72 h após o parto. As pacientes randomizadas para o grupo I (n=20) receberam tratamento com r-HuEPO (300 U/kg.dia) e 200 mg de ferro em forma de ferro-sacarose EV, enquanto o grupo II (n=20) recebeu placebo e 200 mg de ferro-sacarose EV e o grupo III (n=20) recebeu 80 mg de ferro oral como sulfato de ferro, além de ácido fólico (0,35 mg, duas vezes ao dia). Do dia 5 em diante, todos os grupos receberam até o dia 14 suplementação de ferro oral e ácido fólico nas mesmas doses que o grupo III. O estudo revelou um aumento maior do hematócrito após a r-HuEPO e a ferro-sacarose EV do que após o ferro isolado (ferro por via EV ou oral). Os níveis de ferritina aumentaram significativamente após a terapia com ferro parenteral (grupos I e II), enquanto no grupo III diminuíram continuamente até o dia 14. No grupo I, a contagem de reticulócitos foi mais alta do que no grupo III no dia 4 e do que nos grupos II e III no dia 7. De acordo com os autores, os resultados do estudo confirmam que a ferro-sacarose EV libera níveis suficientes de ferro plasmático para elevar a eritropoiese após a terapia com r-HuEPO em pacientes com condições inflamatórias após o parto. Por outro lado, pôde-se observar suprimento insuficiente de ferro nas pacientes que foram tratadas apenas com ferro por via oral. Os autores concluíram que o ferro EV e a r-HuEPO são mais eficazes por causa de uma sinergia: a r-HuEPO estimula a eritropoiese, enquanto que a ferro-sacarose é mais eficaz na liberação de ferro para a síntese de hemoglobina. A r-HuEPO aumenta a eficácia da ferro-sacarose isolada. Como o ferro EV isolado é mais econômico na restauração do hematócrito na população anêmica do pós-parto, a r-HuEPO poderia ser destinada às pacientes com sintomas significativos.

Khurram *et al.* (2000) compararam o tratamento de ferro com ferro-sorbitol EV ou ferro-sacarose EV em 68 pacientes do sexo feminino internadas em hospital de ginecologia e obstetria e apresentando anemia (Hb 6-8 g/dl). Entre estas, 45 eram pacientes obstétricas (11 anteparto e 34 pós-parto) e 23 eram ginecológicas. Quarenta e duas pacientes receberam uma ampola de ferro-sorbitol por via intramuscular diariamente ou em dias alternados (12 \pm 3 ampolas) e 26 pacientes receberam o complexo de ferro-sacarose por infusão intravenosa (6 \pm 2 ampolas) em duas a três doses divididas de 7 mg/kg de peso corporal (dose máxima de 500 mg diluída em 500 ml administrada em pelo menos 3,5 horas). A dose total foi baseada no déficit de



ferro calculado individualmente. Em ambos os grupos administrou-se uma dose de teste, isto é, 0,1 ml de ferro-sorbitol por via intragástrica ou 1 ml de ferro-sacarose em 10 ml de soro fisiológico normal em 20 min. O nível médio de hemoglobina na inclusão no estudo foi de 7,3 g/dl. A taxa de resposta em ambos os grupos de tratamento foi comparável, com os níveis de hemoglobina subindo de 7,3 para 11 g/dl em ambos os grupos e a ferritina aumentando de 10,8 µg/l para 15,1 (ferro-sorbitol) e 15,2 (ferro-sacarose) µg/l. Entretanto, houve necessidade de menos visitas para o tratamento com NORIPURUM® (uma a três visitas vs. 10-15 visitas com o ferro-sorbitol). No grupo de NORIPURUM®, uma paciente apresentou náusea e uma apresentou edema generalizado (concentrado nos braços e nas pernas), que se resolveram dentro de quatro horas sem tratamento. Os autores concluíram que o ferro-sorbitol via IM é econômico, mas é doloroso e implica risco de manchar, devendo, portanto, ser desestimulado, enquanto NORIPURUM® propicia adesão melhor.

Gravier *et al.* (1999) investigaram a eficácia e a segurança de NORIPURUM® em 30 mulheres no pós-parto com nível médio de hemoglobina de 7,07 ± 0,428 g/dl. As pacientes receberam 200 mg de ferro nos dias 0 e 3 em forma de ferro-sacarose EV diluídos em 250 ml de NaCl 0,9% durante 1 hora. Duas pacientes com nível de hemoglobina <8 g/dl no dia 7 receberam um ciclo adicional. Os resultados mostraram uma elevação estatisticamente significativa do nível médio de hemoglobina, com o tratamento por ferro-sacarose permitindo melhora rápida do "conforto" das pacientes e evitando transfusões durante o pós-parto.

Vinte mulheres com anemia grave (Hb = 5,52±1,24 g/dl) após parto vaginal (n=12) ou por cesariana (n=8) receberam uma dose média de 1.200 mg (900-1.500 mg) de ferro EV em forma de ferro-sacarose durante um período médio de quatro dias (Delaporte-Cerceau *et al.*, 1999). No final do tratamento relatou-se um aumento médio de 2 g/dl na Hb e nenhuma paciente precisou de transfusão.

O mesmo grupo [Frappier *et al.* (1999)] relatou sobre 10 mulheres no pós-parto que receberam ferro-sacarose (NORIPURUM®) para tratar hemorragia (n=5) ou anemia hemolítica (n=3) (Hb 5,7 ± 0,8 g/dl) ou uma deficiência de ferro pré-parto agravada (n=2) após parto vaginal (n=5) ou cesariana (n=8). As pacientes receberam uma dose total de 28 mg/kg em forma de NORIPURUM® durante 4 dias. O aumento nos níveis de hemoglobina após a ferro-sacarose foi de 0,37 g/dl/dia ao longo de 6 dias, e o hematócrito aumentou 1%/dia durante 6 dias. Nenhuma das pacientes precisou de transfusão com sangue homólogo e não se observou reação adversa. Os autores concluíram que os resultados comprovam a eficácia e a boa tolerabilidade da ferro-sacarose no tratamento de anemia grave pós-parto.

Suplementação intravenosa de ferro-sacarose no tratamento de anemia ferropriva na gravidez

Al-Momen *et al.* (1996) relataram uma restauração mais rápida dos valores de hemoglobina em 52 mulheres grávidas com anemia ferropriva grave (Hb <90 g/l, MCV <78 fL, MCH <30 pg, ferritina sérica <20 µg/l, com ferro baixo e capacidade elevada de ligação do ferro) após a administração de NORIPURUM® quando comparadas com 59 mulheres grávidas tratadas com sulfato ferroso por via oral.

Chamate (1962) estudou 120 mulheres com anemia ferropriva na gravidez, no puerpério, no pós-parto e após aborto com nível de hemoglobina menor que 100 g/l. Os resultados do estudo mostraram que a ferro-sacarose é eficiente e bem tolerada no tratamento da anemia ferropriva nas situações clínicas mencionadas. O tratamento intravenoso com NORIPURUM® produziu resultados clínicos e hematológicos favoráveis, com um aumento médio de hemoglobina acima de 40 g/l durante um período de tratamento de 15-30 dias.

Polatti *et al.* (1983) trataram 30 mulheres acometidas de anemia ferropriva após a 24ª semana gestacional com ferro-sacarose EV (100 mg de ferro) diariamente por 14 dias até a dose de ferro total calculada individualmente. Os parâmetros hematológicos (contagem de hemácias, hematócrito, hemoglobina e contagem de reticulócitos) medidos na fase basal melhoraram significativamente após 5 e 14 dias de tratamento. Resultados semelhantes foram descritos por Breymann *et al.* [65] em onze mulheres grávidas que receberam r-HuEPO em combinação com ferro-sacarose EV, e pelo mesmo grupo [87] em duas mulheres grávidas com doença inflamatória intestinal concomitante. Além disso, no estudo de Khurram *et al.* (2000) [88] também foram incluídas pacientes grávidas.

Suplementação de ferro por via intravenosa com ferro-sacarose EV e tratamento com r-HuEPO em pacientes agendados para procedimentos ortopédicos ou de cirurgia de grande porte

Um estudo realizado por Bérés *et al.* demonstrou a influência de NORIPURUM® sobre a doação de sangue autólogo em pacientes não anêmicos (n=45) submetidos a um procedimento cirúrgico eletivo que requeria cinco ou mais unidades de sangue. Neste estudo comparativo controlado, 24 pacientes (grupo A) receberam aproximadamente 150 U/kg de r-HuEPO por via SC (dependendo do peso corporal), seis vezes durante um período de 14 dias, e 21 pacientes (grupo B) receberam placebo equivalente. Todos os pacientes foram adicionalmente tratados com infusões de cinco vezes 200 mg de ferro em forma de NORIPURUM® administradas durante 45 minutos nos dias -35, -28, -21, -14 e -7 antes da cirurgia. O aumento na contagem de reticulócitos no grupo A foi estatisticamente significativo quando comparado com o do grupo B. A doação de cinco unidades de sangue (420 ml cada) foi possível para 79% dos pacientes (n=18) no grupo A (r-HuEPO) e para 67% (n=14) no grupo B (apenas o ferro EV). Os pacientes no grupo placebo doaram uma média de 4,6±0,8 unidades de sangue em comparação com 4,7±0,6 unidades para aqueles no grupo com r-HuEPO (p=0,52). Mais pacientes do grupo placebo receberam sangue alogênico em comparação aos do grupo de r-HuEPO (43% vs. 26%). Os resultados do grupo placebo revelaram que NORIPURUM® pode suprir a quantidade de ferro perdida durante a doação de cinco unidades de sangue (1.000 mg de ferro) quase imediatamente após a administração EV e que, portanto, ele pode apoiar a eritropoiese.

Kipnis *et al.* mostraram que a administração de NORIPURUM® isolado permite evitar a transfusão de sangue autólogo em pacientes agendados para cirurgia ortopédica de grande porte. Vinte e quatro pacientes com cirurgia ortopédica receberam NORIPURUM® durante quatro a oito dias após os procedimentos cirúrgicos e apresentaram uma elevação clinicamente significativa de Hb e Hct, tornando desnecessária a transfusão de sangue homólogo.

Suplementação intravenosa de ferro com ferro-sacarose em pacientes intolerantes à terapia de ferro por via oral ou não aderentes



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Em estudo que incluiu 121 pacientes (Ahsan N. *et al.*, 1996) divididos em 2 grupos (grupo gluconato de ferro = 50 pacientes e grupo ferro-sacarose = 71 pacientes) com má absorção ou intolerância ao ferro oral, a eficácia do gluconato de ferro por via EV foi comparada com a do ferro-sacarose por via EV. Quanto à eficácia, ambos os preparados de ferro parenteral foram igualmente eficazes na correção da anemia ferropriva e na repleção das reservas de ferro em pacientes com intolerância ao ferro oral. No entanto, o gluconato de ferro foi administrado em doses extremamente altas, duas vezes a dose única máxima realmente recomendada pelo fabricante.

Suplementação intravenosa de ferro com ferro-sacarose em pacientes com doença inflamatória intestinal em que os preparados de ferro por via oral são ineficazes

Em dois estudos, Gasché *et al.* investigaram a eficácia e a segurança da ferro-sacarose em pacientes com doença inflamatória intestinal intolerantes aos preparados de ferro oral ou com má absorção de ferro. Com base nos resultados do primeiro estudo conduzido em 40 pacientes anêmicos com doença de Crohn pode-se concluir que 75% dos pacientes com esta condição respondem significativamente ao ferro isolado por via EV. A r-HuEPO exerce um efeito adicional sobre a concentração de hemoglobina, como se observa nos estudos anteriores. Os resultados mostraram que a combinação de r-HuEPO e NORIPURUM® se associa com uma elevação maior e mais rápida das concentrações de hemoglobina em comparação à dos pacientes tratados apenas com NORIPURUM®. Conclusões muito semelhantes podem ser tiradas dos achados do segundo estudo realizado em 20 pacientes com colite ulcerativa, no qual quinze pacientes (75%) apresentaram resposta completa (aumento médio de hemoglobina de 4,5±1,5 g/dl) apenas com suplementação de ferro EV. A adição de r-HuEPO foi altamente eficaz nos pacientes sem resposta prévia.

Outros estudos realizados em pacientes com anemia ferropriva de várias origens em que os preparados de ferro oral não podem providenciar suplementação suficiente

Silverberg *et al.* (2000) avaliaram a eficácia e a segurança da ferro-sacarose intravenosa em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. O aumento significativo dos parâmetros hematológicos teve um efeito benéfico adicional sobre outras variáveis: a LVEF média aumentou em 27,8%, a classe de NYHA caiu significativamente e a média de hospitalização caiu em 91,9%.

Referências

1. Al-Momen A.K. *et al.* Enhancement of r-HuEPO effect by iron saccharate in hemodialysis patients; 2. Synopsis of the Clinical study report. 26.2.1999; 3. Yavuz M. *et al.* Treatment of iron deficient patients on hemodialysis with i.v. iron(III)-hydroxide sucrose complex and rHuEPO simultaneously; 4. Synopsis of the Clinical study report. 15.1.1999; 5. Hussain R. *et al.* Experience of Venofer (iron sucrose) supplementation in hemodialysis patients treated with erythropoietin; 6. Synopsis of the Clinical study report. 27.1.1999; 7. Van Zyl-Smit R. *et al.* A multicenter study to investigate the tolerance, safety and efficacy of intravenous iron sucrose in haemodialysis patients with anaemia. Summary of the Study Report 26.5.1997; 8. Schaefer R.M. *et al.* A single centre, open, randomised, controlled parallel-group study for comparison of two intravenous iron preparations in stable renal patients treated with erythropoietin; 9. Synopsis of the Study report 1999; 10. Roland M. Schaefer *et al.* A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer®) vs iron gluconate (Ferriecit®) in haemodialysis patients treated with rHuEpo; 11. Nephrol Dial Transplant (2001); 12. Lebrecht A. *et al.* Postpartum Anaemia: Intravenous Iron Supplementation Renders Therapy with rHuEPO Redundant (translation); 13. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1995; 55: 167-170; 14. Breyman C. *et al.* Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anaemia; 15. Eur J Clin Invest. 1996; 26: 123-130; 16. Zimmermann R. *et al.* rHuEPO treatment of postpartum anaemia; 17. J. Perinat. Med. 1995; 23: 111-117; 18. Al-Momen A.K. *et al.* Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy; 19. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996; 69: 121-124; 20. Chamate E. Treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy and in the immediate puerperium, and of other ferropenic conditions, with saccharated iron administered intravenously in fractionated doses (translation); 21. XIVth Int. Congress of Haematology. 1972, São Paulo, Brasil; 22. Polatti F. and Mandelli B. Treatment with intravenous Fe of hypochromic anaemia in pregnancy (translation); 23. Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Piava. 1983; 97: 13-16; 24. Breyman C. *et al.* Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anaemia: A pilot study. J Perinat Med. 1995; 23: 89-98; 25. Boren K.R., Van Wyck David B. *et al.* A phase II/III open label study of the safety and efficacy of Venofer [iron sucrose injection] in patients with dialysis-associated anemia; 26. Synopsis of the Clinical study report. 19.11.1999; 27. Charytan C., Van Wyck David B. *et al.* Efficacy and Safety of Iron Sucrose for Iron Deficiency in Patients with dialysis-associated anemia: North American Clinical Trial Am J Kidney Dis., Vol 37, No2 (February), 2001; pp 300-307; 28. Charytan C., van Wyck David B. *et al.* An open-label study of the safety of Venofer [iron sucrose injection] in patients with anaphylactoid reactions to iron dextran; 29. Synopsis of the Clinical study report. 26.7.1999. van Wyck D.B. *et al.* Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. Am J Kidney Dis. 2000; 36 (1): 88-97; 30. Breyman C. *et al.* Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis; 31. Eur J Clin Inv. 2000; 30: 154-161; 32. Gravier A. *et al.* Avoiding postpartum transfusions: The utility of intravenous iron supplementation (translation); 33. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1999; 28: 77-78; 34. Khurram A. *et al.*; 35. Injectable iron therapy; intramuscular vs intravenous therapy. Biomedica. 2000; 16: 44-47; 36. Delaporte-Cerceau S. *et al.* Intravenous iron therapy for correction of severe post partum anaemia; 37. ESA Cowes, April, 2000, Viena, Áustria; 38. Frappier J *et al.* Managing severe postpartum anaemia: The utility of intravenous iron saccharate (translation); 39. 41e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation, 23-26 September, 1999, Paris, França; 40. Silverberg DS *et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations; 41. J Am Coll Cardiol. 2000; 35(7): 1737-1744.



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ferro presente em NORIPURUM® EV está na forma trivalente de complexo coloidal macromolecular de sacarato de hidróxido férrico.

O núcleo de hidróxido férrico polinuclear é superficialmente rodeado por um grande número de moléculas de sacarose ligadas não covalentemente, resultando em um complexo cuja massa molecular é de aproximadamente 43 kDa. É suficientemente grande para impedir a eliminação renal. O complexo resultante é estável e não libera íons de ferro sob condições fisiológicas. O ferro nos núcleos polinucleares está ligado a uma estrutura similar, como ocorre fisiologicamente com a ferritina.

O ferro trivalente do complexo coloidal de sacarato de hidróxido férrico presente em NORIPURUM® EV combina-se sem alteração de valência com a transferrina. Parte dele forma ferro de depósito (ferritina) e outra parte destina-se à gênese de hemoglobina, de mioglobina e de enzimas contendo ferro. A aplicação pela via endovenosa promove utilização instantânea do ferro, o que constitui um fator relevante, particularmente em casos de anemias muito pronunciadas.

Estudos clínicos demonstraram que a resposta hematológica é mais rápida com a administração endovenosa do complexo de sacarato de hidróxido férrico do que com a administração oral de produtos solúveis à base de ferro.

O ligante do complexo é a sacarose (dissacarídeo). Não contém nenhum dextrano (polissacarídeo), de modo que não ocorre nenhuma reação com o anticorpo específico para dextrano, o que causaria uma reação anafilática induzida por este.

Propriedades farmacodinâmicas

A farmacocinética de NORIPURUM® EV marcado com ⁵⁹Fe e ⁵²Fe foi avaliada em 6 pacientes com anemia e falência renal crônica. A depuração de ⁵²Fe no plasma se deu em 60 a 100 minutos. O ⁵²Fe foi distribuído para o fígado, o baço e a medula óssea. Duas a quatro semanas após a administração, a máxima utilização de ⁵⁹Fe pelos glóbulos vermelhos do sangue alcançou 68% a 97%.

Propriedades farmacocinéticas

Após uma injeção de 100 mg de ferro (uma ampola de NORIPURUM® EV) em indivíduos saudáveis, a concentração plasmática máxima foi em média de 538 µmol/l, 10 minutos após a injeção. O volume de distribuição do compartimento central se correlaciona bem com o volume sérico (aproximadamente 3 l).

O ferro injetado foi rapidamente eliminado do plasma e a meia-vida foi de aproximadamente 6 horas.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de aproximadamente 8 l, o que indica baixa distribuição do ferro nos fluidos corporais.

Um estudo clínico realizado com 10 pacientes anêmicos e não anêmicos, utilizando-se complexo de sacarato de hidróxido férrico marcado com ⁵⁹Fe, mostrou que, após 5 e 10 dias, respectivamente 50% e 80% da dose administrada foi incorporada aos eritrócitos.

Devido à baixa estabilidade da sacarose de ferro em comparação com a transferrina, observou-se uma troca competitiva do ferro com a transferrina. Isso resultou em transporte de aproximadamente 31 mg de ferro/24 horas. Quatro horas após a primeira administração, a saturação da transferrina é superior a 90% e, após 24 horas, o nível de ferritina é o dobro.

A eliminação renal do ferro ocorrida nas primeiras quatro horas após a injeção corresponde a menos de 5% da depuração total.

Após 24 horas, os níveis de ferro são reduzidos aos níveis pré-dose e aproximadamente 75% da dose de sacarose foi excretada.

Não se sabe ainda se o complexo sacarato de hidróxido férrico passa através da barreira placentária, mas há evidências de uma pequena passagem do ferrodextrano. O ferro que habitualmente passa a barreira placentária está ligado à transferrina e o que passa para o leite materno está ligado à lactoferrina.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade repetida, genotoxicidade e toxicidade na reprodução em animais não mostraram riscos especiais.

Observou-se toxicidade em animais apenas com doses suficientemente altas em comparação com a dose máxima para seres humanos. Os dados experimentais em animais demonstram não haver riscos à segurança de seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de NORIPURUM® EV é contraindicado em:

- hipersensibilidade conhecida ao sacarato de hidróxido férrico, NORIPURUM® EV ou a qualquer um dos seus excipientes ;
- todas as anemias não ferropênicas, como por exemplo anemia hemolítica, anemia megaloblástica causada por deficiência de vitamina B12, distúrbios na eritropoiese, hipoplasia de medula, as anemias falciformes puras e as anemias associadas a infecções ou neoplasias;
- situações de sobrecarga férrica, como por exemplo hemocromatose, hemosiderose;
- distúrbios da utilização do ferro, como por exemplo anemia sidero-acrética, talassemia, anemias provocadas por chumbo, porfiria cutânea tardia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

NORIPURUM® EV somente deve ser administrado quando a indicação da ferroterapia tiver sido confirmada por meio de investigação apropriada com exames laboratoriais (por ex. ferro sérico, ferritina sérica e/ou hemoglobina e/ou hematócrito e/ou contagem de eritrócitos e/ou hematimetria - VCM, HCM,CHCM).

A administração parenteral de preparados de ferro pode causar reações alérgicas ou anafiláticas, que podem ser potencialmente letais. Deve haver disponibilidade de suporte para ressuscitação cardiopulmonar e tratamento antialérgico.

Reações de hipersensibilidade também foram relatadas após doses anteriores sem eventos de qualquer complexo de ferro parenteral, incluindo sacarato de hidróxido férrico. Cada paciente deve ser observado para efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada aplicação de NORIPURUM® EV.

Administrar o produto com cuidado em pacientes com histórico de asma, eczema, outras alergias ou reações alérgicas por outros preparados parenterais de ferro, uma vez que tais pacientes apresentam risco acentuado de apresentar reação alérgica.

Entretanto, demonstrou-se em diversos estudos com pacientes que tiveram histórico de reações de hipersensibilidade ao dextrano de ferro ou ao gluconato férrico que NORIPURUM® EV foi bem tolerado.

NORIPURUM® EV deve ser administrado com cuidado a pacientes com disfunção hepática.

Deve-se ter cuidado especial na administração do produto em pacientes que sofram de infecções agudas ou crônicas. É recomendado que a administração de NORIPURUM® EV seja interrompida em pacientes com bacteriemia. Em pacientes com infecção crônica, uma avaliação de risco / benefício deve ser realizada

Deve-se evitar o extravasamento paravenoso, pois o extravasamento de NORIPURUM® EV no local da injeção pode causar dor, inflamação e manchas na pele.

A estabilidade de sistemas coloidais é limitada. Por isso, particularmente nos casos de armazenagem inadequada, há possibilidade de formação de sedimentos nas ampolas do preparado.

Uso em gravidez e amamentação:

Gravidez

Não há ou há apenas uma quantidade limitada de dados (menos de 300 casos de gravidez) do uso de sacarato de hidróxido férrico em mulheres grávidas no primeiro trimestre. Uma quantidade moderada de dados (entre 300-1.000 casos da gravidez) do uso de NORIPURUM® EV em mulheres grávidas no segundo e terceiro trimestres não mostrou preocupações de segurança para a mãe ou para o recém-nascido.

NORIPURUM® EV deve ser utilizado durante gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto, particularmente durante o primeiro trimestre.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva (ver secção "Dados de segurança pré-clínica").

Amamentação

A informação sobre a excreção de ferro no leite materno após a administração de sacarato de hidróxido férrico intravenoso é limitada. Em um estudo clínico, dez mães saudáveis amamentando com deficiência de ferro receberam 100 mg de ferro sob a forma de sacarato de hidróxido férrico. Quatro dias após o tratamento, o conteúdo de ferro no leite materno não tinha aumentado e não havia nenhuma diferença em relação ao grupo controle (n = 5). Não se pode excluir a possibilidade de que recém-nascidos/lactentes podem ser expostos a ferro derivado de NORIPURUM® EV através do leite materno, portanto, o risco/benefício deve ser avaliado.

Dados pré-clínicos não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos para a criança em amamentação. Em ratas lactantes, tratadas com sacarato de hidróxido férrico com Ferro 59 marcado, foi observada baixa secreção de ferro no leite e transferência de ferro para a prole. É pouco provável que o sacarato de hidróxido férrico não metabolizado passe para o leite materno.

Fertilidade

Não foram observados efeitos do tratamento de sacarato de hidróxido férrico sobre a fertilidade, o desempenho sexual e o desenvolvimento embrionário inicial em ratos.

Categoria B de risco na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** NORIPURUM® EV deve ser utilizado durante gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto, particularmente durante o primeiro trimestre.

Pacientes pediátricos: Se houver necessidade clínica, recomenda-se não exceder a dose de 0,15 ml de NORIPURUM® EV (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Pacientes idosos: Não existem cuidados especiais para administração endovenosa de NORIPURUM® EV em pacientes idosos.

Dirigir e operar máquinas: É improvável que NORIPURUM® EV influencie a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas. No entanto, se sintomas como tonturas, confusão ou delírios ocorrerem após a administração de NORIPURUM® EV, pacientes afetados não devem conduzir veículos ou utilizar máquinas até que os sintomas tenham diminuído.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento não há relatos de casos de interação medicamentosa com o produto.

Assim como todos os preparados à base de ferro para uso parenteral, NORIPURUM® endovenoso não deve ser administrado concomitantemente aos compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro seria reduzida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Conservar o medicamento a temperaturas abaixo de 25°C. Não congelar.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

NORIPURUM® EV é uma solução aquosa e viscosa, de cor marrom, apresentada em ampolas de vidro incolor.

As ampolas devem ser visualmente inspecionadas antes da utilização quanto a sedimentos e danos. Somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea devem ser usadas. O armazenamento inadequado do produto poderá levar à formação de sedimentos visíveis a olho nu.

Uma vez aberta a ampola, a administração deve ser imediata.

Estudos de estabilidade físico-química demonstram que NORIPURUM® EV, diluído em solução fisiológica estéril, é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, desde que mantido em temperatura abaixo de 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário.

Normalmente não deveriam exceder 3 horas a temperaturas abaixo de 25°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

Cálculo da posologia

A posologia de NORIPURUM® EV deverá ser determinada individualmente, conforme a necessidade total de ferro, levando-se em conta três fatores:

- 1) Grau de deficiência de ferro (em mg), déficit total de ferro em mg
- 2) Peso do paciente em kg
- 3) Reserva necessária de ferro

Pode-se encontrar a dose total (em ml) para um tratamento completo com NORIPURUM® endovenoso, por meio das seguintes fórmulas:

Deficiência total de Fe (mg) = [peso (kg) x DHb (g/dl) x 2,4] + reservas de Fe (mg)

Total em ml de NORIPURUM® EV a administrar = $\frac{\text{deficiência total de Fe (mg)}}{20 \text{ mg/ml}}$

Onde:

DHb = diferença entre a hemoglobina ideal para o sexo e a idade do paciente e a hemoglobina encontrada no exame laboratorial do paciente (em g/dl).

2,4 = 0,34% (porcentagem de ferro presente em cada molécula de hemoglobina) X 7% (volume percentual aproximado de sangue no organismo).

Valores normais de hemoglobina (Hb) desejados e reservas de ferro para os seguintes pesos aproximados:

	Valores médios de hemoglobina desejados	Reservas de ferro desejadas
< 35 kg de peso corporal	13,0 g/ dl	15 mg/kg
≥ 35 kg de peso corporal	15,0 g/ dl	500 mg

Para a determinação fácil e rápida do total de ml ou de ampolas com 5 ml necessárias, pode-se usar a seguinte tabela:

HEMOGLOBINA ATUAL DO PACIENTE	6,0 g/dl		7,5 g/dl		9,0 g/dl		10,5 g/dl	
	ml	Nº de ampolas com 5 ml	ml	Nº de ampolas com 5 ml	ml	Nº de ampolas com 5 ml	ml	Nº de ampolas com 5 ml
5	8	1,5	7	1,5	6	1	5	1
10	16	3	14	3	12	2,5	11	2
15	24	5	21	4,5	19	3,5	16	3
20	32	6,5	28	5,5	25	5	21	4
25	40	8	35	7	31	6	26	5,5
30	48	9,5	42	8,5	37	7,5	32	6,5
35	63	12,5	57	11,5	50	10	44	9
40	68	13,5	61	12	54	11	47	9,5
45	74	15	66	13	57	11,5	49	10
50	79	16	70	14	61	12	52	10,5
55	84	17	75	15	65	13	55	11
60	90	18	79	16	68	13,5	57	11,5
65	95	19	84	16,5	72	14,5	60	12
70	101	20	88	17,5	75	15	63	12,5
75	106	21	93	18,5	79	16	66	13
80	111	22,5	97	19,5	83	16,5	68	13,5
85	117	23,5	102	20,5	86	17	71	14
90	122	24,5	106	21,5	90	18	74	14,5

Para converter Hb (mM) para Hb (g/dl), multiplicar o primeiro por 1,6.



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Se a dose total necessária exceder a dose única máxima permitida, a administração deve ser dividida. A dose total administrada não deve exceder a dose calculada.

Cálculo da posologia para reposição de ferro secundária à perda de sangue e para compensar a doação de sangue autóloga

A dose de NORIPURUM® EV requerida para compensar a deficiência de ferro é calculada segundo as fórmulas a seguir:

1) Se a quantidade de sangue perdido for conhecida: a administração intravenosa de 200 mg de ferro (=10 ml de NORIPURUM® EV) resulta em um aumento do nível de hemoglobina equivalente a uma unidade de sangue (=400 ml com índice 150 g/l de hemoglobina)

Ferro a ser repostado [mg] = número de unidades de sangue perdido x 200 ou

quantidade de NORIPURUM® EV necessária [ml] = número de unidades de sangue perdido x 10

2) Se o nível de hemoglobina for reduzido: aplicar a fórmula anterior, considerando que a reserva de ferro não precisa ser restaurada.

Ferro a ser repostado [mg] = peso corporal [kg] x 0,24 x (hemoglobina ideal – hemoglobina real) [g/l]

Por exemplo: peso corporal de 60 kg e déficit de hemoglobina de 10 g/l ⇒ ferro a ser repostado ≅ 150 mg ⇒ necessidade de 7,5 ml de NORIPURUM® EV.

Posologia média recomendada

Adultos e pacientes idosos: 5 – 10 ml de NORIPURUM® EV (100 a 200 mg de ferro) uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

▪ Crianças: há uma quantidade moderada de dados referentes a crianças nas situações estudadas. Se houver necessidade clínica, recomenda-se não exceder a dose de 0,15 ml de NORIPURUM® EV (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, por mais que três vezes na semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Dose única máxima tolerada

▪ Adultos e pacientes idosos:

Injeção: 10 ml de NORIPURUM® EV (200 mg de ferro) administrados em no mínimo 10 minutos.

Infusão: Quando a situação clínica exigiu, chegaram-se a administrar doses de até 500 mg. A dose única máxima tolerada é de 7 mg de ferro por kg de peso corporal administrada uma vez por semana, mas não excedendo 25 ml de NORIPURUM® EV (500 mg de ferro) diluídos em 500 ml de solução fisiológica estéril, administrados em no mínimo 3,5 horas.

Os tempos de infusão recomendados neste item devem ser estritamente seguidos até mesmo se o paciente não receber a dose única máxima tolerada.

MODO DE USAR**Cuidados na administração**

As ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto a sedimentos e danos antes de serem utilizadas. Devem-se usar somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea.

Uma vez aberta a ampola, a administração deve ser imediata.

Estudos de estabilidade físico-química demonstram que NORIPURUM® EV, diluído em solução fisiológica estéril é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, desde que mantido em temperatura abaixo de 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário. Normalmente não deveriam exceder 3 horas a temperatura abaixo de 25°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

NORIPURUM® EV deve ser diluído somente com solução de cloreto de sódio estéril 0,9% p/v. Não devem ser usadas outras soluções ou medicamentos de diluição intravenosa, uma vez que há potencial para precipitação e/ou interação. Não se conhece a compatibilidade com recipientes que não sejam de vidro, polietileno ou PVC.

NORIPURUM® EV deve ser administrado por via intravenosa e nunca por via intramuscular pois, em função de seu elevado pH. Pode-se administrar a solução por infusão, por injeção endovenosa lenta ou diretamente na linha do dialisador.

NORIPURUM® EV não é adequado para dose total de infusão (TDI), em que a dose total de ferro necessária, correspondendo à deficiência total de ferro do paciente, seja administrada em uma única infusão completa.

A solução diluída deve ser marrom e límpida.

Cada ampola de NORIPURUM® EV é destinada a uma única aplicação. Produto não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as normas aplicáveis.

Infusão endovenosa:



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

NORIPURUM® EV deve ser exclusivamente diluído em soro fisiológico estéril, em uma diluição de 1 ml de NORIPURUM® EV (20 mg de ferro) em 20 ml de solução de cloreto de sódio estéril a 0,9% p/v [5 ml (100 mg de ferro) em no máximo 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v, até 25 ml (500 mg de ferro) em no máximo 500 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v]. A diluição deve ser feita imediatamente antes da infusão e a solução deve ser administrada como segue:

Concentração de ferro	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg	500 mg
Velocidade mínima de infusão	15 min.	30 min.	1,5 h	2,5 h	3,5 h

Para administração da dose única máxima tolerada de 7 mg de ferro/kg de peso corporal, deve-se respeitar o tempo de infusão de no mínimo três horas e meia, qualquer que seja a dose total.

Injeção endovenosa:

NORIPURUM® EV pode ser administrado não diluído, por injeção endovenosa lenta, a uma velocidade máxima de 1 ml por minuto (uma ampola de 5 ml em 5 minutos), não excedendo a dose de 10 ml (200 mg de ferro) por injeção. Após a aplicação, estender o braço do paciente.

Deve-se ter cautela com o extravasamento paravenoso (vide "Precauções e advertências").

Injeção direta no dialisador: NORIPURUM® EV pode ser administrado diretamente na linha do dialisador, seguindo-se as mesmas recomendações para injeção endovenosa ou infusão endovenosa.

Instruções para abertura da ampola:

A ampola de NORIPURUM® EV apresenta no local de ruptura uma microincisão, o que facilita sua abertura. A ampola apresenta em sua haste duas identificações coloridas: um ponto azul, que é o ponto de ruptura, e acima um anel roxo para identificação do produto. Portanto, siga as instruções a seguir para a correta abertura da ampola:



1) Segure a ampola com uma das mãos, deixando o ponto de ruptura azul voltado para fora. Deve-se ter cautela para não deixar o produto entrar em contato com a roupa, pois causa manchas (Fig. 1).



2) Quebre a ampola pressionando com o polegar da outra mão a parte superior da ampola e fazendo uma flexão para trás com o dedo indicador (Fig. 2).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa ao medicamento mais comumente relatada em estudos clínicos com NORIPURUM® EV foi a disgeusia, que ocorreu em uma proporção de 4,5 eventos por 100 pacientes. As reações de hipersensibilidade são as reações adversas graves ao medicamento associadas ao NORIPURUM® EV mais importantes, as quais ocorreram a uma proporção de 0,25 eventos por 100 pacientes em estudos clínicos.

As reações adversas ao medicamento relatadas após a administração de NORIPURUM® EV em 4.046 sujeitos em estudos clínicos, assim como as relatadas no pós-comercialização, são apresentadas a seguir:

Reação comum (≥1/100 e <1/10): disgeusia, hipotensão, hipertensão, náusea, reações no local da injeção/infusão*.

Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): hipersensibilidade, dor de cabeça, vertigem, parestesia, hipoestesia, rubor, flebite, dispneia, vômitos, dor abdominal, diarreia, constipação, prurido, erupção cutânea, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, calafrios, astenia, fadiga, edema periférico, dor, aumento da gama-glutamil transferase, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da ferritina sérica.

Reação rara (≥1/10.000 e <1/1.000): síncope, sonolência, palpitações, cromatúria, dor no peito, hiperidrose, pirexia, aumento da lactato desidrogenase sérica.

Frequência desconhecida¹⁾: Reações anafilactoides, angioedema, nível reduzido de consciência, estado de confusão, perda da consciência, tremor, ansiedade, bradicardia, taquicardia, colapso circulatório, tromboflebite, broncoespasmo, urticária, eritema, suor frio, mal-estar, palidez

^{*)} As mais frequentemente relatadas são: dor, extravasamento, irritação, reações, mudança de cor da pele, inchaço e queimação no local da injeção/infusão.

¹⁾ Relatos pós-comercialização espontâneos



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Uma superdose pode causar sobrecarga aguda de ferro, que pode manifestar-se como hemossiderose. Superdoses podem ser tratadas com medidas de suporte e, se requerido, um agente quelante de ferro.

Ver item 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**- Dose única máxima tolerada.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0255

Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

Fabricado por

BIPSO GmbH

Singen -Alemanha

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



NOEV_1215_0116_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/06/2014	0447644/14-1	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	0447644/14-1	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
10/07/2014	0549470/14-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2014	0549470/14-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2014	Dizeres Legais	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
24/10/2014	0959606/14-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2014	0959606/14-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2014	Informações de Segurança	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
07/11/2014	1005394/14-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2014	1005394/14-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2014	Reações Adversas	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
12/01/2015	0023495/15-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2015	0023495/15-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2015	Dizeres legais	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML



14/01/2016	xxxxxxx-xx/x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2016	xxxxxxx-xx/x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/01/2016	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	---	-----	--

ANEXO 5

BULA NORIPURUM® VIA ORAL



BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

NORIPURUM®

Takeda Pharma Ltda.
Comprimido mastigável

100 mg



BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

NORIPURUM[®]
ferripolimaltose 100 mg**APRESENTAÇÕES**

Comprimido mastigável de 100 mg. Embalagem com 10 ou 30 unidades.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**Cada **comprimido mastigável** contém:

ferro III*..... 100 mg

* Na forma de ferripolimaltose.

Excipientes: dextrato, celulose microcristalina, talco, macrogol, ciclamato de sódio, vanilina, cacau e aroma artificial de chocolate.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?Noripurum[®] é indicado para o tratamento de anemias e deficiências de ferro.Noripurum[®] é indicado em:

- síndromes (conjunto de sinais e sintomas) da deficiência de ferro que ainda não se manifestou ou se manifestou de maneira suave;
 - anemias ferroprivas devidas a subnutrição e/ou carências alimentares tanto de qualidade quanto de quantidade;
 - anemias devidas a má absorção intestinal;
- anemia por deficiência de ferro (ferropriva) durante a gravidez e a amamentação; anemia devida a sangramentos recentes ou por períodos longos e em condições em que seja conveniente a suplementação de fatores produzidos pelo sangue.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Noripurum[®] comprimido mastigável age combatendo a anemia e é especificamente indicado para o tratamento das anemias nutricionais e de hemácias pequenas, causadas por deficiência de ferro. O ferro de Noripurum[®] comprimidos mastigáveis apresenta-se sob a forma de um complexo com moléculas grandes, não-iônico, o que confere ao preparado características vantajosas: boa absorção e bom aproveitamento pelo organismo, baixa toxicidade e boa tolerabilidade, ausência de interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclinas, hidróxido de alumínio), preservação do seu volume utilizável, sem perdas por eliminação pelos rins nem por depósito no tecido gorduroso.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O produto não deve ser usado por pacientes alérgicos a medicamentos à base de ferro, com doenças hepáticas agudas, com doenças gastrointestinais ou com anemias não causadas por deficiência de ferro, ou incapazes de utilizá-lo. Informe seu médico caso se tenha submetido a repetidas transfusões de sangue na vigência do uso do produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Como todos os preparados férricos, Noripurum[®] deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, hepatite, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal (enterites, colite ulcerativa), pancreatite e úlcera péptica.

A administração do produto a pacientes submetidos a repetidas transfusões de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo, visto que a concomitância da aplicação de sangue com alto nível de ferro eritrocitário e sais de ferro por via oral pode resultar em sobrecarga férrica.

Em casos de anemias associadas a infecções ou neoplasias, o ferro substituído é armazenado no sistema retículo-endotelial, de onde é mobilizado e utilizado somente após a cura da doença primária.

Aos pacientes portadores de próteses dentárias, particularmente à base de “Luva Light” recomenda-se lavar a boca e escovar as próteses imediatamente após o uso do preparado, a fim de evitar o escurecimento delas.

Gravidez e lactação: A gravidez aumenta a necessidade materna de ferro para suprir as necessidades do bebê. Apesar do aumento da capacidade de absorção de ferro durante a gravidez, grande parte das mulheres grávidas que não recebem suplemento de ferro desenvolve anemia. A deficiência de ferro nos dois primeiros trimestres de gravidez dobra a possibilidade de parto prematuro, triplica o risco de recém-nascido com baixo peso e de recém-nascidos com deficiência de ferro. A deficiência de ferro na infância traz prejuízos substanciais ao desenvolvimento físico e intelectual das crianças.



BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

Durante a gravidez ou a lactação, Noripurum® somente deverá ser administrado após consulta ao médico. Estudos de reprodução em animais não revelaram nenhum risco ao feto. Estudos controlados em mulheres grávidas após o primeiro trimestre de gravidez não revelaram nenhum efeito adverso para a mãe ou o neonato. Não há evidência de risco durante o primeiro trimestre de gravidez e é improvável uma influência negativa sobre o feto. O ferro ligado em lactoferrina passa para o leite materno em pequenas quantidades, mas é improvável a ocorrência de efeitos adversos ao lactente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas: Até o momento não há relatos de casos de interação medicamentosa com o uso do produto. Graças à sua ótima estabilidade ou resistência a mudanças do seu complexo, diferentemente dos sais ferrosos Noripurum® não sofre diminuição de absorção quando ingerido com certos medicamentos (p.ex. tetraciclina, hidróxido de alumínio, antiácidos, hormônios esteroides e anticoncepcionais, tais como etinilestradiol, norgestrel e medroxiprogesterona) ou com certos tipos de alimentos que contêm fitatos, oxalatos, taninos, etc. (p.ex. legumes, grãos, verduras, frutas, chá e chocolate), porventura ingeridos concomitantemente.

A ingestão excessiva de álcool causa aumento do depósito de ferro no fígado e aumenta a probabilidade de efeitos adversos e até tóxicos do ferro quando em uso prolongado.

O teste para detecção de sangue oculto nas fezes não é afetado e portanto não requer interrupção do tratamento.

A administração concomitante de ferro por via parenteral e oral deve ser evitada porque a absorção de ferro oral seria drasticamente inibida. A coloração escura das fezes durante o seu uso não é característica específica de Noripurum®, mas de todos compostos de ferro, não tendo significado clínico relevante.

Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Noripurum® deve ser ingerido durante ou imediatamente após as refeições. Aos pacientes portadores de próteses dentárias, particularmente à base de “Luva Light”, recomenda-se lavar a boca e escovar as próteses imediatamente após uso do preparado, a fim de evitar o escurecimento delas. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Noripurum® é um comprimido redondo, plano, liso, marrom escuro, com partículas e odor chocolate.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose e a duração da terapia dependem da extensão da deficiência de ferro.

Como posologia média sugere-se:

Crianças de 1 a 12 anos:

Deficiência de ferro manifesta: um comprimido mastigável, uma vez ao dia.

Crianças maiores que 12 anos, adultos e lactantes:

Deficiência de ferro manifesta: um comprimido mastigável uma a três vezes por dia por três a cinco meses, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente a terapia deve continuar por várias semanas (dois a três meses) com um comprimido mastigável por dia a fim de restaurar a reserva de ferro.

Deficiência de ferro latente: um comprimido mastigável por dia por um a dois meses.

Em casos de anemia ferropênica grave ou de necessidade elevada de ferro, as doses podem ser aumentadas a critério médico, ou pode ser necessário o tratamento com de Noripurum® parenteral (IM ou EV) como tratamento inicial.

Mulheres grávidas:

Deficiência de ferro manifesta: um comprimido mastigável duas a três vezes por dia, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente a terapia deve continuar com um comprimido mastigável por dia pelo menos até o final da gravidez a fim de restaurar a reserva de ferro.

Tratamento da deficiência de ferro latente: um comprimido mastigável por dia.

Prevenção da deficiência de ferro: um comprimido mastigável por dia.



BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

	Dose (mg)	%IDR*
Crianças (1-12 anos)	100	1.667 – 1.111%
Gestantes	300	1.111%
Lactantes	300	2.000%
Adultos	300	2.143%

*IDR = Ingestão Diária Recomendada. Cálculos com base na dose diária máxima recomendada em bula.

Método de administração:

Noripurum® deve ser administrado durante ou imediatamente após as refeições.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você tenha esquecido de tomar uma dose, tome o medicamento assim que possível. Se estiver muito perto do horário da próxima dose, aguarde e tome somente uma única dose. Não tome duas doses ao mesmo tempo ou uma dose extra para compensar a dose perdida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Noripurum® pode causar as seguintes reações adversas:

Distúrbios gastrintestinais

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor abdominal, prisão de ventre, diarreia, enjoo, dor de estômago, indigestão e vômitos.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações na pele (vermelhidão, urticária, erupções ou coceira na pele).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Em casos de superdose não se observaram sinais ou sintomas de intoxicação e tampouco de sobrecarga fêrrica, pois o ferro de Noripurum® apresenta-se sob a forma de complexo de hidróxido de ferro III polimaltosado (ferripolimaltose); ou seja, não se encontra na forma de ferro livre no trato gastrintestinal e não é absorvido via difusão passiva. O médico deve ser imediatamente avisado e o paciente deve ser mantido sob cuidadosa observação médica.

Em caso de ingestão acidental ou proposital de sais de ferro II não complexados em doses muito acima das preconizadas, podem ocorrer sintomas como náuseas e sensação de plenitude gástrica. Nesses casos deve-se proceder ao esvaziamento gástrico e empregar medidas usuais de apoio.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0099

Farm. Resp: Rafael de Santis CRF-SP nº 55.728

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica



BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

Comercializado sob licença de **Vifor (International), Inc.** – Suíça



NOCP_1102_0614_VP



BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VP	100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 10 100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 30

ANEXO 6

INSTRUMENTO SF-36

Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

(circule uma)

Excelente.....	1
Muito boa.....	2
Boa.....	3
Ruim.....	4
Muito Ruim.....	5

2. Comparada a um ano atrás, como você classifica sua saúde em geral, agora?

(circule uma)

Muito melhor agora do que há um ano atrás.....	1
Um pouco melhor agora do que há um ano atrás.....	2
Quase a mesma de um ano atrás.....	3
Um pouco pior agora que há um ano atrás.....	4
Muito pior agora que há um ano atrás.....	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividade vigorosa, que exige muito esforço, tal como correr, levantar objeto pesado, participar de esporte árduo.	1	2	3
b) Atividade moderada, tal como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar compras de mercado.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada.	1	2	3
e) Subir um lance de escada.	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou baixar-se.	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro.	1	2	3
h) Andar vários quarteirões.	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se.	1	2	3

4. Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular **como consequência de sua saúde física**?

(circule uma em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades. (ex.: necessitou de um esforço extra) ?	1	2

5. Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou em outra atividade regular diária **como consequência de algum problema emocional** (como se sentir deprimido ou ansioso) ?

(circule uma em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades.	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas quatro semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, amigos, vizinhos ou em grupo? (circule uma)

De forma nenhuma.....	1
Ligeiramente.....	2
Moderadamente.....	3
Bastante.....	4
Extremamente.....	5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas quatro semanas? (circule uma)

Nenhuma.....	1
Muito leve.....	2
Leve.....	3
Moderada.....	4
Intensa.....	5
Muito intensa.....	6

8. Durante as últimas quatro semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa) ? (circule uma)

De maneira alguma.....	1
Um pouco.....	2
Moderadamente.....	3
Bastante.....	4
Extremamente.....	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação **as últimas 4 semanas**.

(circule um número para cada linha)

	TODO TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	UMA BOA PARTE DO TEMPO	ALGUMA PARTE DO TEMPO	UMA PEQUENA PARTE DO TEMPO	NUNCA
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animar você?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc...)? (circule uma)

- Todo o tempo.....1
 A maior parte do tempo.....2
 Alguma parte do tempo.....3
 Uma pequena parte do tempo.....4
 Nenhuma parte do tempo.....5

11. O quadro verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitiva- mente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitiva- mente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça.	1	2	3	4	5
c) Eu acho que minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

ANEXO 7

FACIT – Fatigue (VERSÃO 4)

Por favor, faça um círculo em torno do número que melhor corresponda ao seu estado durante os últimos 7 dias.

	<u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u>	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
HI 7	Sinto-me fatigado(a).....	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada.....	0	1	2	3	4
An 1	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada).....	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado(a).....	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado(a).....	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em acabar as coisas porque estou cansado(a).....	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia.....	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas atividades normais.....	0	1	2	3	4
An 8	Preciso dormir durante o dia.....	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado(a) demais para comer.....	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades habituais.....	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado(a) por estar cansado(a) demais para fazer as coisas que quero.....	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansado(a).....	0	1	2	3	4

ANEXO 8

Orientações para administração do FACIT-fatigue

ADMINISTRATION

The FACIT scales are designed for patient self-administration, but can also be administered by interview format. For self-administration, patients should be instructed to read the brief directions at the top of the page. After the patient's correct understanding has been confirmed, he/she should be encouraged to complete every item in order without skipping any. Some patients may feel that a given question is not applicable to them and will therefore skip the item altogether. **Patients should be encouraged to circle the response that is most applicable.** If, for example, a patient is not currently receiving any treatment, the patient should circle "not at all" to the question "I am bothered by side effects of treatment."

During interview administration, it is helpful to have the patient hold a card on which the response options have been printed. Interview administration is considered appropriate given adequate training of interviewers so as to elicit non-biased patient responses. One of the aims of a large multicenter study of cancer and HIV patients (N=1227) was to test the psychometric properties and statistical equivalence of the English and Spanish language versions of the FACT subscales across literacy level (low vs. high) and **mode of administration** (self vs. interview). Technical equivalence across mode of administration was demonstrated in the high literacy patients; there were no differences in data quality or in mean QOL scores, after adjustment for performance status rating, socioeconomic status, gender and age. Technical equivalence between modes of administration with the FACT permits unbiased assessment of the impact of chronic illnesses and their treatments on patients from diverse backgrounds.

SCORING THE FACT-G

The FACT-G scoring guide identifies those items which must be reversed before being added to obtain subscale totals. Negatively stated items are reversed by subtracting the response from "4". After reversing proper items, all subscale items are summed to a total, which is the subscale score. **For all FACIT scales and symptom indices, the higher the score the better the QOL.**

Handling missing items. If there are missing items, subscale scores can be prorated. This is done by multiplying the sum of subscale by the number of items in the subscale, then dividing by the number of items actually answered. This can be done on the scoring guide or by using the formula below:

$$\text{Prorated subscale score} = [\text{Sum of item scores}] \times [\text{N of items in subscale}] \div [\text{N of items answered}]$$

When there are missing data, prorating by subscale in this way is acceptable as long as **more than 50%** of the items were answered (e.g., a minimum of 4 of 7 items, 4 of 6 items, etc). The total score is then calculated as the sum of the unweighted subscale scores. The FACT scale is considered to be an acceptable indicator of patient quality of life as long as **overall item response rate** is greater than 80% (e.g., at least 22 of 27 FACT-G items completed). This is not to be confused with individual subscale item response rate, which allows a subscale score to be prorated for missing items if greater than 50% of items are answered.

NOTE: Computer programs written in SPSS and SAS for the FACIT scales and symptom indices are provided on diskette in Section 4 of the manual or can be downloaded from the website at www.facit.org for a fee.

SCORING THE SPECIFIC SCALES & SYMPTON INDICES

For the "Additional Concerns" subscale (i.e., cancer-specific questions) and the symptom indices, the procedure for scoring is the same as described above for the FACT-G. Again, over 50% of the items (e.g., 5 of 9 items, 7 of 12 items) must be completed in order to consider each subscale score valid.

The total score for the specific FACIT scales is the sum of the FACT-G (the first 4 subscales common to almost all scales) plus the "Additional Concerns" subscale. The symptom indices do not include the FACT-G in the total score.

By following this scoring guide and transcribing the FACT-G score, the two totals can be summed to derive the **TOTAL FACT/FACIT SCORE**.

Notes:

1. Multilingual versions can be scored on the English language scoring guides.
2. Several scales have more items listed in the “Additional Concerns” subscale than are currently recommended for scoring. This is usually because additional work on a given subscale has suggested a need for additional items. However, it may take awhile for the new items to be formally validated so we don’t formally recommend they be included in the scoring until we know more about how the item(s) function. We include the items on the scale to encourage investigators who have the time or resources to evaluate their data according to the existing scoring recommendations and to test out the value of the new item(s). As always, we welcome collaborators to share any relevant data of this nature to help further reliability and validity of the FACIT questionnaires.

SELECTING SCORES FOR ANALYSIS

These scoring templates allow one to obtain two different total scores in addition to each individual subscale score. The FACT-G total score provides a useful summary of overall quality of life across a diverse group of patients. The disease-specific questionnaire total scores (i.e., FACT-G plus disease-specific subscale score) may further refine the FACT-G summary score. Two alternative approaches are noteworthy, however. One is to separately analyze the FACT-G total score and the specific subscale score. Another is to select subscales of the FACT which are most likely to be changed by an intervention being tested. For example, the Physical, Functional, and Cancer-specific subscales would be most likely to change in a chemotherapy clinical trial. One could also consider creating a separate a priori index which sums two or three subscales. This has been done with the FACT-L and many other FACIT scales, combining the Physical, Functional and 7-item Lung Cancer Subscales into a 21-item **Trial Outcome Index** (Cella, Bonomi, Lloyd et al, 1994; Brady, Cella, Mo, 1997; Cella, 1997). On the other hand, the Emotional or Social Well-being subscale would be expected to change most when evaluating a psychosocial intervention.

COMPARING VERSION 4 SCORES TO PREVIOUSLY PUBLISHED (VERSION 2 & 3) SCORES

Most of the questions from Version 3 remain intact in Version 4 (see item history table in section 3 of the manual for details), although some items have been reworded and a few have changed from being negatively stated to positively stated items. Comparison between scale scores in these two versions is fairly straightforward. Adjustments must be made, however, when comparing the total FACT/FACIT score and when comparing the Emotional Well-Being (EWB) subscale score between the two versions. To compare Version 3 and 4 EWB scales, item GE6 (#25 in Version 3) must be omitted from the scoring of version 4. This can be done by scoring the first 5 items of the EWB subscale, multiplying by 5 (not 6), and dividing by the number of questions answered (not including the sixth question). The Version 4 total FACT-G score has been affected by the dropping of the Relationship with Doctor subscale and the addition in the scoring of item GE6 (#25 in Version 3). One way to compare total scores is to drop item GE6 from the Version 4 scoring and add **6.85** (mean score of the RWD subscale as reported in Cella et al., 1993) to the sum of the four subscales (Physical Well-Being, Social/Family Well-Being, Emotional Well-Being, and Functional Well-Being). This will give you the best estimate for comparison of published FACT/FACIT data.

ANEXO 9

Orientações para cálculo dos Escores do FACIT-Fatigue

FACIT-Fatigue Subscale Scoring Guidelines (Version 4) – Page 1

- Instructions:*
1. Record answers in "item response" column. If missing, mark with an X
 2. Perform reversals as indicated, and sum individual items to obtain a score.
 3. Multiply the sum of the item scores by the number of items in the subscale, then divide by the number of items answered. This produces the subscale score.
 4. **The higher the score, the better the QOL.**

<u>Subscale</u>	<u>Item Code</u>	<u>Reverse item?</u>		<u>Item response</u>	<u>Item Score</u>
FATIGUE	HI7	4	-	_____	= _____
	HI12	4	-	_____	= _____
SUBSCALE	An1	4	-	_____	= _____
	An2	4	-	_____	= _____
	An3	4	-	_____	= _____
	An4	4	-	_____	= _____
	An5	0	+	_____	= _____
	An7	0	+	_____	= _____
	An8	4	-	_____	= _____
	An12	4	-	_____	= _____
	An14	4	-	_____	= _____
	An15	4	-	_____	= _____
	An16	4	-	_____	= _____

Score range: 0-52

Sum individual item scores: _____
Multiply by 13: _____
Divide by number of items answered: _____ = **Fatigue Subscale score**

*For guidelines on handling missing data and scoring options, please refer to the Administration and Scoring Guidelines in the manual or on-line at www.facit.org.

ANEXO 10

Orientações para cálculo dos Escores do SF-36

28/12/2016

36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions | RAND



RAND > RAND Health > Surveys > RAND Medical Outcomes Study > 36-Item Short Form Survey (SF-36) >

36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions

Introduction

The RAND 36-Item Health Survey (Version 1.0) taps eight health concepts: physical functioning, bodily pain, role limitations due to physical health problems, role limitations due to personal or emotional problems, emotional well-being, social functioning, energy/fatigue, and general health perceptions. It also includes a single item that provides an indication of perceived change in health. These 36 items, presented here, are identical to the MOS SF-36 described in Ware and Sherbourne (1992). They were adapted from longer instruments completed by patients participating in the Medical Outcomes Study (MOS), an observational study of variations in physician practice styles and patient outcomes in different systems of health care delivery (Hays & Shapiro, 1992; Stewart, Sherbourne, Hays, et al., 1992). A revised version of the RAND 36-Item Health Survey (Version 1.1) that differs slightly from Version 1.0 in terms of item wording is currently in development.

Scoring Rules for the RAND 36-Item Health Survey (Version 1.0)

We recommend that responses be scored as described below. A somewhat different scoring procedure for the MOS SF-36 has been distributed by the International Resource Center for Health Care Assessment (located in Boston, MA). Because the scoring method described here (a simpler and more straightforward procedure) differs from that of the MOS SF-36, persons using this scoring method should refer to the instrument as RAND 36-Item Health Survey 1.0.

Scoring the RAND 36-Item Health Survey is a two-step process. First, precoded numeric values are recoded per the scoring key given in Table 1. Note that all items are scored so that a high score defines a more favorable health state. In addition, each item is scored on a 0 to 100 range so that the lowest and highest possible scores are 0 and 100, respectively. Scores represent the percentage of total possible score achieved. In step 2, items in the same scale are averaged together to create the 8 scale scores. Table 2 lists the items averaged together to create each scale. Items that are left blank (missing data) are not taken into account when calculating the scale scores. Hence, scale scores represent the average for all items in the scale that the respondent answered.

Example: Items 20 and 32 are used to score the measure of social functioning. Each of the two items has 5 response choices. However, a high score (response choice 5) on item 20 indicates the presence of limitations in social functioning, while a high score (response choice 5) on item 32 indicates the absence of limitations in social functioning. To score both items in the same direction, Table 1 shows that responses 1 through 5 for item 20 should be recoded to values of 100, 75, 50, 25, and 0, respectively. Responses 1 through 5 for item 32 should be recoded to values of 0, 25, 50, 75, and 100, respectively. Table 2 shows that these two recoded items should be averaged together to form the social functioning scale. If the respondent is missing one of the two items, the person's score will be equal to that of the non-missing item.

Table 3 presents information on the reliability, central tendency, and variability of the scales scored using this method.

References

1. Ware, J.E., Jr., & Sherbourne, C.D. "The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection," *Medical Care*, 30:473-483, 1992.
2. Hays, R.D., & Shapiro, M.F. "An Overview of Generic Health-Related Quality of Life Measures for HIV Research," *Quality of Life Research*. 1:91-97, 1992.
3. Steward, A.L., Sherbourne, C., Hayes, R.D., et al. "Summary and Discussion of MOS Measures," in A.L. Stewart & J.E. Ware (eds.), *Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcome Study Approach* (pp. 345-371). Durham, NC: Duke University Press, 1992.

Table 1

Step 1: Recoding Items

28/12/2016

36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions | RAND

Item numbers	Change original response category *	To recoded value of:
1, 2, 20, 22, 34, 36	1 →	100
	2 →	75
	3 →	50
	4 →	25
	5 →	0
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1 →	0
	2 →	50
	3 →	100
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1 →	0
	2 →	100
21, 23, 26, 27, 30	1 →	100
	2 →	80
	3 →	60
	4 →	40
	5 →	20
	6 →	0
24, 25, 28, 29, 31	1 →	0
	2 →	20
	3 →	40
	4 →	60
	5 →	80
	6 →	100
32, 33, 35	1 →	0
	2 →	25
	3 →	50
	4 →	75
	5 →	100

* Precoded response choices as printed in the questionnaire.

Table 2

Step 2: Averaging Items to Form Scales

Scale	Number of items	After recoding per Table 1, average the following items
Physical functioning	10	3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Role limitations due to physical health	4	13 14 15 16
Role limitations due to emotional problems	3	17 18 19
Energy/fatigue	4	23 27 29 31
Emotional well-being	5	24 25 26 28 30
Social functioning	2	20 32
Pain	2	21 22
General health	5	1 33 34 35 36

Table 3

Reliability, Central Tendency, and Variability of Scales in the Medical Outcomes Study

Scale	Items	Alpha	Mean	SD
Physical functioning	10	0.93	70.61	27.42
Role functioning/physical	4	0.84	52.97	40.78
Role functioning/emotional	3	0.83	65.78	40.71
Energy/fatigue	4	0.86	52.15	22.39
Emotional well-being	5	0.90	70.38	21.97
Social functioning	2	0.85	78.77	25.43
Pain	2	0.78	70.77	25.46
General health	5	0.78	56.99	21.11
Health change	1	—	59.14	23.12

Note: Data is from baseline of the Medical Outcomes Study (N=2471), except for "Health change," which was obtained one year later.

ABOUT

The RAND Corporation is a research organization that develops solutions to public policy challenges to help make communities throughout the world safer and more secure, healthier and more prosperous. RAND is nonprofit, nonpartisan, and committed to the public interest.

 1776 Main Street
Santa Monica, California 90401-3208

RAND® is a registered trademark. Copyright © 1994-2016 RAND Corporation
http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html

ANEXO 11

PROGRAMA NUTWIN

4/22/13

Contato do Programa de Apoio à Nutrição - NutWin



Programa de Apoio à Nutrição

NutWin

Download

Introdução
Recursos
Fale Conosco



Universidade Federal
de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

VERSÃO DE AVALIAÇÃO (v. 1.5.2.51 -)

ATENÇÃO: Anote os dados abaixo para utilização do Programa:

Nº de série de avaliação:	2NUU00F1V0K02050
Login:	SUPERVISOR
Senha:	NUT

IMPORTANTE: Esta versão tem validade de 30 dias. Os dados inseridos nesse período não poderão ser recuperados em reinstalações posteriores ao vencimento desse prazo.

(35 Mb) (Recomendamos a utilização de Internet Rápida)

Ao término da instalação do NutWin escolha "Registrar mais tarde" na tela de Registro do Programa de Apoio à Nutrição.

O Programa de Apoio à Nutrição está protegido pela lei nº 9.609/98

Para informações adicionais, contacte nutricao@dis.epm.br

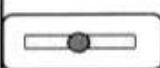
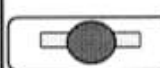











voltar para Introdução

Atualizado em: [an error occurred while processing this directive]

ANEXO 12

PICTOGRAMA MENSTRUAL

NAPKIN	TYPE	Score (mL of blood)
	BRAND	Kotex
	Day time	1
	Night time	1
	Day time	2
	Night time	3
	Day time	3
	Night time	6
	Day time	4
	Night time	10
	Day time	5
	Night time	15

TAMPON	TYPE	Score (mL of blood)
	BRAND	Tampax
	Regular	0.5
	Super	1
	Super Plus	1
	Regular	1
	Super	1.5
	Super Plus	2
	Regular	1.5
	Super	3
	Super Plus	6
	Regular	4
	Super	8
	Super Plus	12

FONTES CONSULTADAS

Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso – 2. ed. Barueri, SP : Minha Editora, 2010

Wintrobe Hematologia Clínica - G.R. Lee et al., 1ª.ed. São Paulo: Manole, 1998.

NATA Textbook, 1 ed.; 2000. Disponível no endereço eletrônico:

<http://www.nataonline.com/node/48>

Fundamentals of Clinical Trials. L.M. Friedman, C.D. Furberg, D. L. DeMets, 4ª.ed. New York: Springer, 2010

An Introduction to Medical Statistics. M. Bland, 4ª.ed. Oxford University Press, 2015

HOUAISS A. Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. 1ª ed. Objetiva, 2009.

MICHAELIS A. Dicionário inglês-português. 2ª ed. São Paulo: Melhoramentos, 2002.