

PORTARIA Nº 853, DE 5 DE DEZEMBRO DE 2011

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros nosológicos sobre a sobrecarga de ferro no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 44, de 16 de dezembro de 2010; e

Considerando a avaliação do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - SOBRECARGA DE FERRO.

§ 1º - O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da sobrecarga de ferro, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da sobrecarga de ferro o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

SOBRECARGA DE FERRO

1 - METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados Medline/Pubmed, EMBASE e Cochrane em 03 de agosto de 2010. Foram excluídos relatos de casos e pequenas séries de casos bem como estudos não randomizados.

No Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Iron Overload" [Mesh] AND "therapeutics"[All Fields]), restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Practice Guideline", "Randomized Controlled Trial", "Review", "Guideline" e "Controlled Clinical Trial", foram obtidos 416 artigos.

Para avaliação do papel da biópsia no diagnóstico de sobrecarga do ferro, foi realizada busca com os termos "Iron Overload" [Mesh] AND "biopsy" [Mesh], resultando em 556 artigos.

No EMBASE, utilizando-se os termos 'iron overload'/exp AND 'chelation therapy'/exp, restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros "controlled clinical trial]/lim", "meta analysis]/lim", "randomized controlled trial]/lim", "systematic review]/lim", foram localizados 17 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se os termos "Iron Overload", foram encontrados 27 revisões sistemáticas e 125 ensaios clínicos.

Foi consultado também, no mesmo dia 03 de agosto, o livro UpToDate, versão 18.2.

2 - INTRODUÇÃO

O ferro é vital para todos os organismos vivos por sua participação em múltiplos processos metabólicos essenciais, incluindo o transporte de oxigênio, a síntese de DNA e o transporte de elétrons. Deve ser cuidadosamente regulado para assegurar que sua absorção compense as perdas corporais. Ao contrário de outros metais, é altamente conservado pelo organismo. Em indivíduos sem sobrecarga de ferro, o excesso pode ser excretado somente em processos lentos de descamação epitelial, por secreções intestinais e por sangramento menstrual. Em indivíduos normais, a taxa de excreção (ou perda) de ferro é de 1 mg/dia; mulheres no período menstrual apresentam perda adicional de 0,5 a 1 mg/dia (1).

Toxicidade pode ocorrer tanto por uma dose única e excessiva de ferro quanto por acúmulo crônico proveniente de dieta, uso inadequado de sais de ferro ou transfusões sanguíneas.

As principais situações clínicas associadas à sobrecarga de ferro são hemocromatose hereditária e hemossiderose secundária. Esta última situação está relacionada à transfusão recorrente de concentrado de hemácias, levando à sobrecarga de ferro. As doenças mais frequentemente associadas à sobrecarga transfusional são talassemia maior, anemia falciforme, anemia aplásica refratária, síndromes mielodisplásicas, aplasia pura de série eritroide e leucemias agudas. Enquanto na hemocromatose hereditária o tratamento da sobrecarga de ferro é feito por sangrias (flebotomia), os quelantes do ferro são essenciais no controle da hemossiderose secundária em decorrência da anemia. Nos raros casos de hemocromatose hereditária, em que o paciente não tolera flebotomia em função de anemia ou hipotensão, o uso dos quelantes é uma opção terapêutica na opinião de especialistas. Porém, há um único estudo de

fase I/II que avalia o uso de deferasirox em 49 pacientes nesta situação clínica, com registro de boa resposta (1,2).

As talassemias são as anemias hereditárias que ocorrem por mutações que afetam a síntese da hemoglobina. A síntese reduzida de um dos dois polipeptídios (alfa ou beta) da globina conduz ao acúmulo de hemoglobina deficiente, resultando em hemácias hipocrômicas e microcíticas. A talassemia maior é um subtipo do betatalassemia que se caracteriza por anemia grave e necessidade de transfusões sanguíneas regulares (3).

As transfusões sanguíneas aliviam as complicações da anemia e a expansão compensatória da medula óssea, permitindo o desenvolvimento normal ao longo da infância e aumentando a sobrevida. Paralelamente, transfusões resultam em uma segunda doença: acúmulo de ferro nos tecidos que, sem tratamento, é fatal na segunda década de vida (4,5). Cada unidade de sangue transfundida carrega consigo 200-250 mg de ferro. Um indivíduo em terapia transfusional chega a absorver 8-16 mg de ferro/dia, enquanto que um indivíduo que não se submete à terapia transfusional absorve 1-2 mg/dia. O excesso de ferro é inicialmente armazenado intracelularmente na forma de ferritina em macrófagos e, persistindo a sobrecarga, em células do parênquima hepático, do miocárdio e de órgãos endócrinos (6).

O coração é mais suscetível do que o fígado ao efeito tóxico do ferro devido à sua menor capacidade de síntese de ferritina (6). Crianças não submetidas à terapia com quelantes frequentemente desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda e distúrbios de condução elétrica já na primeira infância e arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca na adolescência. No coração, mesmo pequenas quantidades de ferro livre podem gerar metabólitos tóxicos do oxigênio. Em pacientes talassêmicos, a hipertensão pulmonar crônica e a miocardite podem apressar o processo (5).

O fígado é um grande depósito de ferro transfundido. Acúmulo hepático de ferro já se manifesta no segundo ano de terapia transfusional, podendo resultar rapidamente em fibrose portal em uma porcentagem significativa de pacientes (5).

O prognóstico da talassemia foi alterado, principalmente nos últimos 20 anos, pelo desenvolvimento de terapia quelante de ferro (3,7). A desferroxamina, primeiro quelante introduzido em estudos de curto prazo em pacientes com sobrecarga de ferro no início da década de 1960, foi aceita como terapia-padrão durante a década seguinte em países capazes de suportar seus altos custos. Nesse período, terapia quelante de ferro para talassemia resultou em uma das reduções mais expressivas em morbidade e mortalidade associadas a uma doença genética (5). Apesar disso, a morbimortalidade associada a esta entidade nosológica ainda continua elevada (7,8).

A anemia falciforme é outra anemia hemolítica hereditária, causada pela presença da hemoglobina S, uma hemoglobina anormal gerada pela mutação da cadeia beta da globina. A presença da hemoglobina S ocasiona a polimerização da hemoglobina e posterior "falcização" da hemácia, o que gera sua retirada precoce da circulação (hemólise) e maior propensão a eventos trombóticos (9-11). A sobrecarga de ferro é uma complicação tardia nos pacientes com anemia falciforme. Algumas evidências apontam para um menor impacto da sobrecarga de ferro sobre os tecidos nos pacientes com anemia falciforme em relação aos pacientes com talassemia.

As síndromes mielodisplásicas constituem um grupo heterogêneo de doenças clonais adquiridas da medula óssea, caracterizadas por hematopoiese ineficaz e inadequada (12). Suas complicações são quadros de anemia crônica refratária para os quais, muitas vezes, as transfusões representam a única opção terapêutica. A sobrecarga de ferro secundária é uma complicação em alguns destes pacientes politransfundidos. Mais raramente, os doentes de leucemias agudas podem, em virtude das repetidas transfusões durante o tratamento, apresentar sobrecarga de ferro a ponto de requerer terapia quelante. Nos pacientes com anemia aplástica refratária a tratamento imunossupressor e sem doador compatível para transplante de medula óssea ou em idosos, transfusões constituem a única opção terapêutica, podendo a sobrecarga de ferro ser uma complicação a longo prazo.

Outras anemias raras também podem levar à dependência transfusional e à sobrecarga de ferro, como mielofibrose, anemia sideroblástica congênita, anemia diseritropoiética congênita, anemia de Blackfan-Diamond não responsiva a corticoterapia, anemia de Fanconi e deficiência de piruvatoquinase, entre outras (13-15).

Informações sobre a incidência e prevalência de sobrecarga de ferro não são disponíveis. Dados indiretos permitem estimar a população que demanda transfusões frequentes e tem risco de sobrecarga de ferro.

No Reino Unido, a população com betatalassemia foi estimada, em 2003, em 850 indivíduos. Havia prevalência maior entre indianos, paquistaneses e em indivíduos de origem mediterrânea. Considerando a população total da época, de 59.533.800, a prevalência estimada de betatalassemia seria de 1/100.000 indivíduos da população, estimando-se que possivelmente 0,03 têm sobrecarga de ferro por 100.000 indivíduos da população.

A síndrome mielodisplásica, outra causa de anemia crônica, tem dados ainda mais esparsos no Reino Unido, com uma estimativa de prevalência de 1 a 12,6 indivíduos/100.000 habitantes. Entre esses, aproximadamente 10% são dependentes de transfusões de sangue, com uma estimativa de pacientes sob risco de sobrecarga de ferro de 3,2 a 11,3 pacientes/100.000 habitantes (16).

No Brasil, estima-se que existam cerca de 490 pacientes com betatalassemia maior, e que a incidência anual de doença falciforme, aferida no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal, seja de 3.500/ano. Não há registro sobre a prevalência de síndrome mielodisplásica no País (17).

3 - CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- T 45.4 Intoxicação por ferro e seus compostos

- E 83.1 Doenças do metabolismo do ferro

4 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sobrecarga de ferro é clínico e laboratorial. Biópsia hepática e exames de imagem podem ser confirmatórios, mas dispensáveis.

4.1 - DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O portador de sobrecarga de ferro permanece assintomático enquanto os níveis de ferro acumulado não são > 60 g. Na medida em que há progressivo acúmulo de ferro, ocorre a deposição em diversos tecidos, dando origem aos sinais e sintomas clínicos. A coloração bronzeada da pele é um dos primeiros sinais. Anormalidades endócrinas incluem diabetes melito e hipogonadismo. Depósito hepático resulta em hepatopatia crônica, podendo evoluir para cirrose e risco aumentado de hepatocarcinoma. Acometimento cardíaco usualmente se manifesta por arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva. Dores articulares e abdominal, fadiga e perda ponderal também podem estar presentes (18).

4.2 - EXAMES LABORATORIAIS

Há dois exames laboratoriais úteis para o diagnóstico de sobrecarga de ferro:

- a) saturação da transferrina (normal: 20%-50%); e

- b) ferritina sérica (normal: mulheres de 11-306,8 ng/ml e homens de 23,9-336,2 ng/ml).

A acurácia destes métodos diagnósticos foi avaliada em um estudo que envolveu mais de 10.000 pacientes, o qual demonstrou que saturação da transferrina acima de 50% apresenta sensibilidade de somente 52% e especificidade de 90,8% para o diagnóstico de hemocromatose hereditária (18).

Uma análise comparativa dos marcadores séricos com estoques hepáticos de ferro (em pacientes com sobrecarga por doença alcoólica ou hemocromatose) demonstrou correlação significativa apenas da concentração de ferritina sérica nos pacientes que não apresentavam hepatite ou cirrose alcoólica (19).

A dosagem da ferritina sérica é o parâmetro mais útil para a avaliação/monitorização dos pacientes com sobrecarga de ferro, por ser o exame não invasivo de melhor correlação com os estoques de ferro corpóreo e por apresentar baixo custo. A ferritina é uma proteína de fase aguda, que pode estar elevada em estados inflamatórios, devendo ser avaliada com cautela nesta situação (6).

4.3 - BIÓPSIA HEPÁTICA PARA AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FERRO

A avaliação da concentração hepática de ferro por biópsia é o método quantitativo mais específico e sensível para determinar a sobrecarga de ferro (1). Considerado o teste diagnóstico definitivo, permite também a confirmação (ou não) de fibrose hepática (3). O conteúdo de ferro é descrito em miligramas de ferro por grama de tecido hepático seco. O emprego da biópsia hepática, porém, é limitado, uma vez que se trata de método invasivo e com potenciais complicações. Deve ser reservado para avaliação de casos duvidosos ou para documentação da presença de fibrose hepática. Quando a biópsia hepática for passível de realização, uma concentração hepática de ferro acima de 3,2 mg/g de fígado seco é considerada diagnóstica.

4.4 - EXAMES DE IMAGEM

O exame de ressonância magnética por T2 (20) é o método de imagem com maior acurácia diagnóstica para a aferição da concentração de ferro hepático, tendo sido encontrada uma boa correlação com a concentração hepática de ferro, superior à já documentada com a utilização da ferritina, cujo aumento sofre influência de diversos fatores, como infecção e inflamação (21-24). Custo elevado e disponibilidade limitada do exame impedem seu emprego de rotina.

5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento os pacientes com anemia crônica não ferropriva que requeiram transfusões sanguíneas regulares (mais de 6 transfusões/ano) e apresentem uma das seguintes condições:

- ferritina sérica acima de 1.000 ng/ml;
- biópsia hepática com concentração de ferro acima de 3,2 mg/g de fígado seco; ou
- ressonância magnética por T2 com sobrecarga cardíaca ou hepática de ferro.

Para uso dos quelantes utilizados por via oral devem, além destes critérios, ser observados também os seguintes:

- Para deferiprona: pacientes com talassemia maior e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização.
- Para deferasirox: pacientes com sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação ou intolerância.

6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento com quelantes de ferro os pacientes cuja doença de base (que motivou as transfusões e, conseqüentemente, a sobrecarga de ferro) esteja resolvida, não sendo mais necessária terapia transfusional. Nestes casos, flebotomia deve ser a primeira opção de tratamento. Além disso, todos os que apresentem histórico de hipersensibilidade respectivamente ao medicamento ou a algum componente da fórmula também não devem ser tratados com quelantes.

Não devem fazer uso de desferroxamina:

- pacientes com insuficiência renal crônica grave, com depuração de creatinina endógena abaixo de 30 ml/min, exceto se em diálise.

Não devem fazer uso de deferiprona:

- gestantes ou nutrízes;
- pacientes com idade < 6 anos; ou
- pacientes com história de agranulocitose ou neutropenia ou, ainda, que utilizem concomitantemente medicamento(s) que possa(m) causar estas condições.

Não devem fazer uso de deferasirox:

- pacientes com depuração de creatinina abaixo de 40ml/min ou creatinina sérica acima de 2 vezes o limite superior da normalidade;
- gestantes ou nutrízes;
- pacientes com menos de 2 anos de idade;
- pacientes com proteinúria moderada e relação proteinúria/creatinúria acima de 0,5 mg/mg;
- pacientes com hepatite B ou C em atividade;
- pacientes com bloqueio atrioventricular grau II ou III, alargamento do segmento QT ou em uso de cardiotônicos; ou
- pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco e pacientes com outras malignidades de origem hematopoiética ou não, nos quais a baixa expectativa de vida não traz benefícios da terapia quelante.

7 - CASOS ESPECIAIS

Em casos de hemocromatose hereditária, a quelação de ferro está indicada nas seguintes situações:

- pacientes com anemia de etiologia não ferropriva, com hemoglobina abaixo de 11 g/l;
- pacientes com hipotensão sintomática com intolerância a flebotomia; ou
- pacientes sem possibilidade de acesso venoso para realização de flebotomia.

8 - TRATAMENTO

8.1 - PACIENTES COM SOBRECARGA DE FERRO SECUNDÁRIA

Pacientes que apresentam sobrecarga de ferro secundária e necessitam de terapia transfusional para manter níveis de hemoglobina adequados têm na terapia com quelante a única opção de tratamento. Além dos critérios de inclusão neste Protocolo, o prognóstico do paciente deve também ser considerado.

A literatura sobre os quelantes, de forma geral, é escassa e deve-se, em parte, à dificuldade de obtenção de grandes amostras de pacientes que necessitem de transfusões rotineiras que levam à sobrecarga de ferro, e, em parte, às limitações dos diversos estudos, como seguimento de curto prazo e avaliação somente de desfechos laboratoriais (por exemplo, redução da ferritina e redução da concentração hepática de ferro).

A desferroxamina é um quelante altamente específico que se liga ao ferro permitindo, assim, sua fácil excreção na urina e na bile. As características farmacocinéticas obrigam o desenvolvimento de esquemas de infusão contínua. Dos medicamentos em estudo, apenas a desferroxamina tem efeito benéfico comprovado sobre a morbimortalidade a longo prazo.

Em pacientes com talassemia, a desferroxamina aumenta a sobrevida nos pacientes com doença cardíaca (3,5), além de reduzir a concentração de ferro hepático e interromper o desenvolvimento de fibrose hepática, o que justifica seu uso (3).

A infusão subcutânea noturna de desferroxamina deve resultar na excreção urinária de ferro de 20 mg-50 mg/dia (23). Podese minimizar o acúmulo de ferro adicional e reduzir os estoques de ferro, se a taxa de transfusão puder ser mantida abaixo de 4 unidades por mês. Uma conduta alternativa para pacientes que já apresentam sobrecarga de ferro grave (com manifestações como arritmias cardíacas e insuficiência ventricular esquerda) ou não toleram terapia subcutânea é a infusão contínua (24 horas/dia), por um cateter intravenoso. Esta estratégia foi usada em 17 pacientes com betatalassemia de alto risco com um seguimento médio de 4,5 anos, com taxas de infecção de trombose de 1,2 e 0,5 por 1.000 dias de cateter, respectivamente, e não houve mortalidade relacionada ao tratamento (25). Outra estratégia utilizada em adultos é a administração de 2.000 mg de concentrado de hemácias durante a transfusão.

Apesar dos benefícios da terapia com desferroxamina, sua efetividade é limitada pela difícil adesão ao tratamento. A principal limitação relaciona-se ao esquema de administração, que deve ser por via subcutânea ou intravenosa, usualmente em infusões de 8-24 horas/dia, por 5-7 dias da semana. Outro fator limitante diz respeito à ocorrência de efeitos adversos, tais como risco aumentado de mucormicose, principalmente em pacientes com insuficiência renal. Outros efeitos adversos são neurotoxicidades visual e auditiva com a terapia crônica e complicações agudas, como distúrbios gastrointestinais, hipotensão e anafilaxia. Altas doses de desferroxamina também se associam com piora de doença pulmonar, incluindo hipertensão pulmonar. Manifestação importante, principalmente em crianças, é a falha no crescimento linear, associada à displasia da cartilagem de crescimento dos ossos longos.

A toxicidade associada à desferroxamina pode ser evitada com a avaliação regular do conteúdo de ferro no organismo pela medida da concentração hepática de ferro. Se a concentração hepática não é regularmente aferida, um índice de toxicidade, definido como a dose média de desferroxamina dividido pela concentração de ferritina, deve ser calculado para os pacientes, a cada 6 meses, e não deve exceder 0,02526.

A deferiprona tem sido testada em pacientes com talassemia maior e anemia falciforme. Em uma série de 51 pacientes que não aderiram ou não toleraram o tratamento com desferroxamina, 26 receberam deferiprona por um período médio de 39 meses. Estes pacientes apresentaram estabilização dos estoques de ferro evidenciada pelas concentrações de ferritina sérica e excreção urinária de ferro. Entretanto, 8 de 17 pacientes que tiveram os estoques hepáticos de ferro avaliados mantiveram-se com níveis acima de 15 mg/g de peso de fígado seco, considerados tóxicos para fígado e coração (27- 31).

Em outro estudo, 19 pacientes com talassemia maior tratados continuamente com deferiprona, por uma média de 4,6 anos, foram comparados com um grupo de pacientes em uso de desferroxamina. Alguns

pacientes submeteram-se a múltiplas biópsias hepáticas. Em 7 de 18 pacientes, os níveis de ferro estavam acima do considerado seguro do ponto de vista cardíaco (32).

Uma meta-análise, que incluiu estudos abertos, estudos de crossover randomizados e não randomizados, estudos comparados e não comparados, avaliou a eficácia e efetividade da deferiprona em pacientes talassêmicos, tendo o fármaco se mostrado eficaz em reduzir estoques de ferro (avaliado por concentração de ferritina sérica e por excreção urinária de ferro) (33). Após uma média de 16 meses com doses de 75 mg/kg/dia, a maioria dos pacientes apresentou diminuição da concentração de ferritina (33).

Em um estudo de fase IV, 532 portadores de talassemia em tratamento com deferiprona foram monitorizados por uma média de 3 anos. Agranulocitose e neutropenia foram relatadas em 0,4 e 2,1 por 100 pacientes/ano, respectivamente. Elevação transitória de AST, desconforto gastrointestinal e artralgias foram os efeitos adversos mais comumente reportados. Durante os três anos de seguimento, 187 pacientes (32%) apresentaram um total de 269 eventos que levaram à interrupção da terapia. Dos 111 pacientes que interromperam permanentemente o tratamento, 47 o fizeram por efeitos adversos, 30 por falta de adesão e 14 por falha terapêutica (ferritina sérica acima de 4.000 ng/ml) (34). Devido aos riscos potenciais associados à deferiprona, recomenda-se que a monitorização do tratamento seja estritamente seguida conforme preconizado neste Protocolo.

Inexistem dados na literatura sobre o uso de deferiprona em crianças com idade menor de 6 anos. Informações sobre o emprego de deferiprona em crianças com 6-10 anos são limitadas, devendo o fármaco ser administrado com extrema cautela e preferencialmente em serviços especializados.

Também inexiste consenso na literatura sobre a comparação de desferroxamina e deferiprona em relação à efetividade (35). A maioria das evidências atuais advém de estudos com limitações metodológicas.

Em pacientes com talassemia maior e terapia transfusional, 75 mg/kg de deferiprona induzem excreção renal de ferro equivalente à alcançada com 50 mg/kg de desferroxamina, quantidade suficiente para induzir um balanço negativo de ferro na maioria dos pacientes (36,37).

Maggio e colaboradores (38) realizaram um ensaio clínico randomizado aberto, comparando deferiprona (75 mg/kg/dia) com desferroxamina (50 mg/kg/dia), com seguimento de 30 meses. A ferritina dos 144 pacientes estudados situava-se entre 1.500-3.000 ng/ml. O desfecho primário do estudo foi concentração de ferritina sérica. Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao desfecho primário. Efeitos adversos foram mais comuns no grupo deferiprona, sendo que 5 pacientes tiveram o tratamento suspenso neste grupo.

Um ensaio clínico não randomizado comparou desferroxamina e deferiprona por 24 meses em pacientes com sobrecarga de ferro e talassemia. Dezesesseis pacientes que não toleraram o uso de desferroxamina foram tratados com deferiprona na dose de 75 mg/kg/dia e comparados com 40 pacientes que fizeram uso de desferroxamina (20-50 mg/kg/dia por infusão subcutânea). O desfecho avaliado foi a concentração de ferritina, e não houve diferença entre os dois grupos, mesmo que o grupo desferroxamina tenha apresentado uma baixa adesão ao tratamento (39). Entretanto, o fato de o estudo não ter sido randomizado pode sugerir um viés de seleção, o que fragiliza suas conclusões.

Caro e colaboradores (35) realizaram uma revisão sistemática da literatura a respeito da comparação de desferroxamina e deferiprona. A análise incluiu ensaios clínicos e séries de casos, totalizando 30 pacientes no grupo desferroxamina e 68 pacientes no grupo deferiprona. Redução dos estoques de ferro hepático foi mais comumente encontrada no grupo desferroxamina do que no grupo deferiprona, num seguimento de 45 meses (razão de chances de 19, intervalo de confiança de 95% de 2,4 a 151,4). O grau de melhora também foi maior no grupo desferroxamina.

Estudo de coorte histórico avaliou pacientes tratados em um centro italiano com desferroxamina e deferiprona entre 1995 e 2001. Com um seguimento médio dos pacientes de 6 anos, observou-se maior

taxa de disfunção miocárdica entre os usuários de desferroxamina (20%) do que entre os usuários de deferiprona (4%)⁴⁰. O seguimento com ampliação da coorte com 3.610 pacientes/ano em uso de desferroxamina e 750 pacientes/ano de deferiprona confirmou os dados do estudo inicial. Na comparação basal dos pacientes, os níveis de ferritina eram significativamente superiores entre os em uso de deferiprona. Mesmo assim, 52 eventos cardiovasculares ocorreram no grupo da desferroxamina (incluindo 10 óbitos) e nenhum evento no grupo da deferiprona (41).

A literatura não permite uma conclusão definitiva a respeito da análise comparativa entre desferroxamina e deferiprona. Apresenta, entretanto, uma ampla experiência clínica e demonstração de eficácia com o uso da desferroxamina, sugerindo uma possível superioridade desta em relação à deferiprona em ensaios clínicos. Desta forma, recomenda-se que a desferroxamina seja considerada a primeira opção de tratamento, sendo reservada a deferiprona para pacientes com talassemia maior e que apresentem impossibilidade de uso de desferroxamina, por contraindicação, intolerância ou dificuldade de administração.

O deferassirox, uma alternativa aceitável para pacientes que não tolerarem ou apresentarem contraindicações à desferroxamina ou a deferiprona, é um novo agente quelante de ferro, de uso oral, aprovado para o tratamento da sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue e hemossiderose transfusional, em pacientes adultos e pediátricos (2 ou mais anos de idade) (42).

Um ensaio clínico randomizado multicêntrico, comparando múltiplas doses de deferassirox com desferroxamina, demonstrou resultados semelhantes. Entretanto, o estudo é limitado pela falta de informações a respeito de metodologia (método de randomização, segredo da alocação - cegamento), comparação dos dados basais dos grupos, entre outros) (43).

Um estudo de fase II comparou duas doses de deferassirox (10 e 20 mg/kg/dia) com desferroxamina (40 mg/kg/dia, 5 vezes/semana) em pacientes com hemossiderose transfusional. Após 48 semanas de tratamento, ocorreu redução semelhante dos estoques de ferro hepático tanto com a dose mais elevada de deferassirox quanto ao desferroxamina (44).

Outro estudo, também de fase II, avaliou o uso de deferassirox em crianças e adolescentes com talassemia. A avaliação de segurança e tolerabilidade foi o objetivo primário do estudo e a avaliação farmacocinética e de eficácia, objetivos secundários. Dos 40 pacientes que iniciaram o estudo, 39 finalizaram - um interrompeu precocemente por reação cutânea. A dose de 10 mg/kg/dia testada foi insuficiente para levar a um balanço negativo de ferro, de maneira que os estoques de ferro na 12ª semana de tratamento estavam maiores do que no início da avaliação (41).

Demonstrou-se que uma dose única diária de deferassirox promove 24 horas de cobertura ferroquelante e produz redução progressiva da concentração do ferro livre plasmático (ferro não ligado à transferrina) após múltiplas doses.

Cappellini e colaboradores (45) publicaram um estudo de fase III, randomizado e controlado, que comparou o deferassirox com a desferroxamina. O estudo envolveu cerca de 600 pacientes (metade deles tinha idade 16 ou menos anos de idade) com betatalassemia maior e sob transfusão regular de hemácias. O objetivo primário era demonstrar a não inferioridade do deferassirox em relação à desferroxamina pela determinação da concentração hepática de ferro (CHF) por biópsia hepática antes do início do tratamento e 12 meses após. As características demográficas, clínicas e laboratoriais de ambos os grupos de tratamento eram semelhantes e as doses de deferassirox (5-30 mg/kg/dia) e de desferroxamina (20-60 mg/kg/dia) administradas levaram em consideração a CHF inicial de cada paciente. Quanto ao objetivo primário, o estudo demonstrou a não inferioridade do deferassirox quando administrado em doses de 20-30 mg/kg/dia, que se correlacionaram com estabilização e redução da CHF, enquanto doses de 5-10 mg/kg/dia não foram suficientes para reduzir a CHF nos pacientes estudados. Em todos os grupos de tratamento, as variações nos valores séricos de ferritina foram dependentes da dose. Em pacientes com menos de 7 mg/g de peso seco de ferro hepático, as taxas de redução da CHF não foram significativas,

registrando-se, inclusive, aumento da CHF no grupo tratado com deferasirox. Este achado deveu-se ao fato de esses pacientes terem recebido doses menores, 5 e 10 mg/kg/dia, muito baixas para esse grupo que recebia transfusões regularmente. Contudo, no subgrupo de pacientes que receberam 20-30 mg/kg/dia de deferasirox, por apresentarem CHF significativamente mais elevada, a taxa de redução da CHF foi maior para o grupo deferasirox.

Um estudo aberto, com 1 ano de seguimento, incluiu doentes de betatalassemia maior, com 2 ou mais anos de idade e sobrecarga de ferro relevante (CHF basal $18,0 \pm 9,1$ mg Fe/g de peso de fígado seco e ferritina basal de 3.356 ng/ml), usuários prévios de desferroxamina ou deferiprona. A dose inicial utilizada pela maior parte dos pacientes foi de 20 mg/kg/dia. O desfecho avaliado foi a redução da concentração de ferro no fígado. Duzentos e trinta e três pacientes completaram um ano de estudo. A taxa de sucesso clínico foi de 57% e a redução média de ferro no fígado foi de 3,4 mg Fe/g de peso de fígado seco. A maior parte dos pacientes (78%) teve de aumentar a dose do medicamento para 30 mg/kg/dia. Os eventos adversos relacionados ao uso do fármaco foram, na sua maioria, menores a moderados e se resolveram sem necessidade de descontinuidade do tratamento (46).

Em uma série de casos, Raphael e colaboradores (47) avaliaram retrospectivamente 59 pacientes pediátricos (89% com doença falciforme) em uso de deferasirox para tratamento de sobrecarga de ferro. Desses pacientes, 53% haviam sido tratados previamente com desferroxamina. A adesão ao tratamento oral foi de 76% dos pacientes. Os níveis de ferritina sérica tiveram um decréscimo de 30% em 12 meses. As alterações na creatinina e nas provas de função hepática foram pequenas, sendo que nenhum paciente precisou suspender o tratamento. Os autores concluíram que a utilização do deferasirox no dia a dia é segura e com boa adesão ao tratamento.

Estudo incluindo 1.744 pacientes com várias anemias dependentes de transfusão e sobrecarga de ferro teve por objetivo avaliar a melhor dose e estratégia terapêutica para o deferasirox. A dose inicial teve como base a oferta de ferro recebida nas transfusões e, a cada 3 meses, a dosagem de ferritina sérica e marcadores de segurança. O estudo mostrou que a dose mediana para o tratamento, em mg/kg/dia, foi de $24,3 \pm 5,5$ para a talassemia maior, $19,3 \pm 5,7$ para síndrome mielodisplásica, de $17,8 \pm 4,7$ para aplasia de medula óssea, de $20,2 \pm 3,8$ para anemia falciforme e de $18,6 \pm 5,6$ para o grupo de anemias raras. A correta dose de início do medicamento e o rápido acerto da dose em função do objetivo de se reduzir a carga de ferro no organismo mostraram-se relevantes para o sucesso terapêutico, sem aumento de toxicidade (15).

Os ensaios clínicos de fase I, II e III conduzidos com deferasirox incluíram mais de 1.000 pacientes, crianças com mais de 2 anos de idade, adolescentes e adultos, com diagnóstico de anemia hereditária ou adquirida dependentes de transfusão de hemácias, sobretudo betatalassemia maior, doença falciforme e síndrome mielodisplásica (48,49). Os estudos demonstraram que o fármaco é bem tolerado nas faixas etárias avaliadas e é eficaz em manter ou reduzir a concentração de ferro não somente do tecido hepático, mas também do miocárdio (50,51).

8.2 - OBJETIVOS DA TERAPIA

O objetivo principal da terapia quelante é reduzir os estoques de ferro do organismo. A terapia ótima deve minimizar os riscos de aparecimento de efeitos adversos e diminuir a ocorrência das complicações associadas à sobrecarga de ferro (6). A tentativa de manter a quantidade de ferro em níveis normais (correspondendo a concentrações hepáticas de 0,6-1,2 mg/g de peso de fígado seco) provavelmente reduz a chance de complicações secundárias à sobrecarga de ferro⁵. Entretanto, o risco de efeitos adversos em decorrência do tratamento também aumenta de maneira significativa. Assim, uma estratégia conservadora na terapia com quelantes é manter o ferro corpóreo correspondente a concentrações hepáticas de 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco, mensurado a partir de biópsias hepáticas seriadas. O risco de toxicidade de desferroxamina com este objetivo é muito pequeno (5).

Se a avaliação da concentração de ferro hepático não puder ser realizada, a concentração de ferritina sérica deve ser utilizada. Em uma coorte de 97 pacientes com um seguimento médio de 12 anos, concentração de ferritina sérica acima 2.500 ng/ml foi o único parâmetro de impacto prognóstico na análise multivariada, estando este nível associado a eventos cardíacos e morte (52). O objetivo terapêutico, considerando-se valores de ferritina, é atingir concentrações menores de 1.000 ng/ml, concentração associada a muito baixo risco de ocorrência de complicações decorrentes de sobrecarga de ferro (5).

A correta avaliação dos estoques de ferro do organismo e a decisão do momento adequado para iniciar a terapia com quelantes constituem as principais dificuldades do tratamento dos pacientes com sobrecarga de ferro.

O momento ótimo para o início da terapia com quelantes continua um assunto controverso. Crescimento anormal foi observado em crianças tratadas com desferroxamina com menos de 3 anos de idade; paralelamente, anormalidades hepáticas foram relatadas em crianças que recebiam terapia transfusional devido à talassemia, mesmo antes desta idade (6).

Considerando que a mortalidade aumenta com ferritina acima de 2.500 ng/ml, a terapia quelante deve ser iniciada quando o paciente se encontrar com concentração de ferritina entre 1.000-2.500 ng/ml ou concentração de ferro hepático acima de 7 mg/g de peso de fígado seco.

8.3 - FÁRMACOS

- Desferroxamina: frasco-ampola de 500 mg
- Deferiprona: comprimidos de 500 mg
- Deferasirox: comprimidos de 125, 250 e 500 mg

8.4 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Desferroxamina: 20-60 mg/kg/dia, em infusão subcutânea através de bomba de infusão, durante 8-24 horas.

Dose inicial: 25 mg/kg/dia

Dose máxima: 60 mg/kg/dia

Esquema alternativo em adultos: 2.000 mg, por via intravenosa, durante transfusão de concentrado de hemácias

- Deferiprona: 75 mg/kg/dia, divididos em 3 administrações, por via oral.

Dose máxima: 100 mg/kg/dia

- Deferasirox: 20 mg/kg/dia, por via oral, em dose única inicial.

Dose máxima: 40 mg/kg/dia

A cada 3 meses, com base na dosagem de ferritina sérica e nos marcadores de segurança, deve-se adequar a dose do medicamento.

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Diminuição dos estoques de ferro do organismo, caracterizada por redução da ferritina sérica ou concentração do ferro hepático.
- Diminuição das complicações do excesso de ferro, como insuficiência cardíaca e cirrose hepática.
- Diminuição da mortalidade relacionada à sobrecarga de ferro em portadores de talassemia maior, anemia falciforme, síndrome mielodisplásica e anemias raras.

8.6 MONITORIZAÇÃO

Todos os pacientes devem ser acompanhados com avaliação trimestral de creatinina, aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas e ferritina sérica. O objetivo do tratamento é manter as concentrações de ferritina sérica abaixo de 1.000 ng/ml ou manter o ferro corpóreo correspondente a concentrações hepáticas de 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco (5).

Pacientes em uso de desferroxamina devem ter acuidades visual e auditiva avaliadas antes do início do tratamento e anualmente após o início, uma vez que podem ocorrer catarata, neurite óptica, perdas visual e auditiva. As reações adversas mais comuns são cefaleia, dor abdominal, urina avermelhada, hipotensão arterial, urticária, vertigens, diarreia, náuseas e vômitos. Se a concentração hepática não puder ser regularmente avaliada, um índice de toxicidade, definido como a dose média de desferroxamina dividido pela concentração de ferritina, deve ser calculado para os pacientes, a cada 6 meses, e não deve exceder 0,02526. Pacientes com distúrbios visuais prévios ou que desenvolvam tal complicação com o tratamento não devem utilizar o medicamento.

Pacientes em uso de deferiprona devem ter hemograma antes do início do tratamento, semanalmente nos 3 primeiros meses após o início, podendo ser quinzenalmente após os 3 primeiros meses. Esta monitorização laboratorial deve ser realizada pelo risco de agranulocitose que ocorre em cerca de 1% dos pacientes tratados. A monitorização deste potencial efeito adverso deve ser feita continuamente. O surgimento de neutropenia abaixo de 500/mm³ impõe a suspensão permanente do uso de deferiprona. Os pacientes que apresentarem agranulocitose devem ser tratados conforme protocolo específico de neutropenias do Ministério da Saúde. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, coloração avermelhada da urina, diarreia, dor abdominal, aumento de apetite e dores articulares (53-55).

Pacientes em uso de deferasirox devem ter as funções hepática e renal (creatinina e proteinúria) avaliadas antes do início do tratamento e semanalmente após o início. Após o primeiro mês de tratamento, as avaliações hepática e renal devem ser mensais. Está indicada a suspensão do fármaco quando houver insuficiência hepática ou depuração de creatinina abaixo de 40 ml/min. As reações adversas mais comuns são dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, rash cutâneo, proteinúria e elevação de AST/TGO, ALT/TGP e de creatinina.

Cabe ressaltar que muitos pacientes bem quelados que continuam em transfusão regular poderão apresentar valores de ferritina sérica abaixo de 1.000 ng/ml, não estando indicada a suspensão do fornecimento do quelante. Tais pacientes continuam tendo excesso de ferro por transfusão, produzindo ferro livre, elemento que promove a injúria tecidual nos órgãos. Nestes casos, deve-se orientar a redução da dose, e não a suspensão dos medicamentos (56).

9 - REGULAÇÃO/CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

10 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001;47-61.
- 2 - Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2010;52(5):1671-779.
- 3 - Olivieri NF. The beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1999;341(2):99-109.
- 4 - Fosburg M, Nathan D, Wayne A. Treatment of Cooley's anemia: deferoxamine provocation test. *Blood*. 1990;76(9):1897.
- 5 - Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997;89(3):739-761.
6. Giardina PJ, Grady RW. Chelation therapy in beta-thalassemia: the benefits and limitations of desferrioxamine. *Semin Hematol*. 1995;32(4):304-12.
- 7 - Vecchio C, Derchi G. Management of cardiac complications in patients with thalassemia major. *Semin Hematol*. 1995;32(4):288-96.
- 8 - Ladis V, Berdousi H, Palamidou F, Agrafioti C, Papadopoulou A, Anagnostopoulos G, et al. Morbidity and mortality of iron intoxication in adult patients with thalassemia major, and effectiveness of chelation. *Transfus Sci*. 2000;23(3):255-6.
- 9 - Wang WC, Lukens JN. Sick cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999. p. 1346-97.
- 10 - Gonçalves SC, Picon PD, Amaral KM, Krug BC, Silla LMR, Mattos AA. Doença falciforme. In: Picon PD, Beltrame A, editors. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas - medicamentos excepcionais*. Porto Alegre: Ministério da Saúde; 2002. p. 277-92.
- 11 - Rosse WF, Narla M, Petz LD, Steiberg MH. New Views of Sickle Cell Disease Pathophysiology and Treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2000:2-17.
- 12 - Steensma DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. *Leuk Res*. 2003;27(2):95-120.
- 13 - Camaschella C. Hereditary Sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Semin Hematol*. 2009;46:371-377.
- 14 - Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: A case-control study. *Am J Hematol*. 2009;84:729-732.
- 15 - Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95:557-566.

- 16 - McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(1):iii-iv, ix-xi, 1-121.
- 17 - BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro. [citado: out, 2009] Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/newsletter/brats/2009/BRATS7.pdf>.
- 18 - Beutler E, Vincent F, Terri G, Ngoc H. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med.* 2000;133(5):329-37.
- 19 - Chapman RW, Morgan MY, Laulicht M, Hoffbrand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci.* 1982;27(10):909-16.
- 20 - Kirk P, He T, Anderson LJ, Roughton M, Tanner MA, Lam WW, et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(2):315-9.
- 21 - Olthof AW, Sijens PE, Kreeftenberg HG, Kappert P, Irwan R, van der Jagt EJ, et al. Correlation between serum ferritin levels and liver iron concentration determined by MR imaging: impact of hematologic disease and inflammation. *Magn Reson Imaging.* 2007;25:228-31.
- 22 - Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis A, et al. Magnetic Resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassemia and sickle cell disease. *Br J Haematology.* 2004;126(5):736-42.
- 23 - Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood.* 2005;106(4):1460-5.
- 24 - St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentration using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105(2):855-61.
- 25 - Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood.* 2000;95(4):1229-36.
- 26 - Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JWP. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* 1989; 73:403-409.
- 27 - Hoffbrand AV, Al Refaie F, Davis B, Siritanakatkul N, Jackson BF, Cochrane J, et al. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood.* 1998;91(1):295-300.
- 28 - Collins AF, Fassos FF, Stobie S, Lewis N, Shaw D, Fry M, et al. Iron-balance and dose-response studies of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in iron loaded patients with sickle cell disease. *Blood.* 1994;83(8):2329-33.
- 29 - Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol.* 1998;103(2):361-4.
- 30 - Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Stamoulakatou A, Meletis J, Ourailidis A, et al. Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2005;84(7):434-40.

- 31 - Tsironi M, Polonifi K, Deftereos S, Farmakis D, Andriopoulos P, Moyssakis I, et al. Transfusional hemosiderosis and combined chelation therapy in sickle thalassemia. *Eur J Haematol*. 2005;75(4):355-8.
- 32 - Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med*. 1998;339(7):417-23.
- 33 - Addis A, Loebstein R, Koren G, Einarson TR. Metaanalytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(1):1-6.
- 34 - Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De S, V et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a largescale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*. 2002; 118(1): 330- 6.
- 35 - Caro J, Huybrechts KF, Green TC. Estimates of the effect on hepatic iron of oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine for treatment of iron overload in thalassemia major: a systematic review. *BMC Blood Disord*. 2002;2(1):4.
- 36 - Olivieri NF, Koren G, Herman C, Bentur Y, Chung D, Klein J, et al. Comparison of iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. *Lancet*. 1990;336(8726):1275-9.
- 37 - Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron RG, et al. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1995;332(14):918-22.
- 38 - Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(2):196-208.
- 39 - Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E, et al. Phase II clinical evaluation of deferiasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematol*. 2006;91(10):1343-51.
- 40 - Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematol*. 2003;88(5):489-96.
- 41 - Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733-7.
- 42 - NICE: The All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report deferiasirox (Exjade®)-June 2008. [citado: 21 out 2009]. Disponível em: [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/deferiasirox% 20Exjade% 20FAR. pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/deferiasirox%20Exjade%20FAR.pdf).
- 43 - Galanello R. Evaluation of ICL670, a once-daily oral iron chelator in a phase III clinical trial of beta-thalassemia patients with transfusional iron overload. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:183-5.
- 44 - Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferiasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematol*. 2006;91(7):873-80.
- 45 - Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a oncedaily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3455-62.

- 46 - Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol*. 2009;82(6):458-65.
- 47 - Raphael JL, Bernhardt MB, Mahoney DH, Mueller BU. Oral iron chelation and the treatment of iron overload in a pediatric hematology center. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):616-20.
- 48 - Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B, Beineke AD, Lutz K, Leismann O, et al. Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload - a phase II study. *Ann Hematol*. 2009;88(4):301-10.
- 49 - Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-year prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168-76.
- 50 - Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010; 116(4): 537- 43.
- 51 - Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood*. 2010; 115(12): 2364- 71.
- 52 - Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994;331(9):574-8.
- 53 - Brittenham GM, Nathan DG, Olivieri NF, Pippard MJ, Weatherall DJ. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2* validation and utility. *Lancet*. 2003;361(9352):183-4.
- 54 - Richardson DR. Deferiprone: greater efficacy at depleting myocardial than hepatic iron? *Lancet*. 2002;360(9332):501-2.
- 55 - Taher A, Sheikh-Taha M, Koussa S, Inati A, Neeman R, Mourad F. Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in iron-loaded thalassemia patients. *Eur J Haematol*. 2001;67(1):30-4.
- 56 - Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Herskho C, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006;108(9):3195-203.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Desferroxamina, Deferiprona e Deferasirox.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de desferroxamina, deferiprona e deferasirox para o tratamento de sobrecarga de ferro.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição dos estoques de ferro do organismo;
- diminuição das complicações decorrentes do excesso de ferro, como as cardíacas e hepáticas; e

- diminuição da mortalidade em portadores de talassemia.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- desferroxamina e deferasirox na gestação: fator de risco C (significa que risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);

- deferiprona na gestação: estudos em animais demonstraram anormalidades nos descendentes; não foram feitos estudos em humanos; e não há classificação sobre a gestação pela FDA (Food and Drug Administration).

- em gestantes, a decisão deve ser individualizada e, caso se opte por usar o medicamento, fazê-lo apenas após o primeiro trimestre;

- efeitos adversos mais comuns da desferroxamina: reações no local de aplicação da injeção (dor, inchaço, coceira, vermelhidão), urina escura, vermelhidão da pele, coceira, reações alérgicas, visão borrada, catarata, distúrbios de audição, zumbidos, tontura, dificuldade para respirar, desconforto abdominal, diarreia, câibra nas pernas, taquicardia, febre, retardo no crescimento (em pacientes que iniciam o tratamento antes dos 3 anos de vida), distúrbio renal, suscetibilidade a infecções (Yersinia e mucormicose);

- efeitos adversos mais comuns da deferiprona: infecções (febre, dor de garganta, sintomas gripais), dor e inchaço nas articulações, dor abdominal, náusea, vômitos, alteração de apetite, urina escura, elevação de enzimas hepáticas (ALT), diminuição das células brancas do sangue e agranulocitose (reversíveis com a suspensão do tratamento);

- efeitos adversos mais comuns da deferasirox: distúrbios gastrointestinais (incluindo náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, distensão abdominal, constipação, indigestão); elevação da creatinina sérica, erupção cutânea, dores de cabeça; reações menos comuns: tontura, febre, dor de garganta, ansiedade, distúrbios do sono, cansaço, mudança na cor da pele e inchaço de extremidades.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() desferroxamina

() deferiprona

() deferasirox

| |
|--|
| Local: Data: |
| Nome do paciente: |
| Cartão Nacional de Saúde: |
| Nome do responsável legal: |
| Documento de identificação do responsável legal: |

| | | |
|--|------|-----|
| <hr/> | | |
| Assinatura do paciente ou do responsável legal | | |
| Médico responsável: | CRM: | UF: |
| <hr/> | | |
| Assinatura e carimbo do médico | | |
| Data: _____ | | |

OBSERVAÇÃO: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.