

## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

### SOBRECARGA DE FERRO

#### 1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, EM-BASE, Cochrane e livros-texto de Medicina. Foram excluídos relatos de casos e pequenas séries de casos bem como estudos não randomizados.

BUSCA NA BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED (acesso em 03/08/2010):

Utilizando-se os termos "Iron Overload" [Mesh] AND "therapeutics"[All Fields]) restringindo-se para artigos em humanos, utilizando-se os filtros "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Practice Guideline", "Randomized Controlled Trial", "Review", "Guideline" e "Controlled Clinical Trial", obteve-se 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], obtiveram-se 556 artigos.

BUSCA NA BASE DE DADOS EMBASE (acesso em 03/08/2010):

Utilizando-se os termos 'iron overload/exp AND 'chelation therapy'/exp; restringindo-se para artigos em humanos utilizando-se os filtros "controlled clinical trial/lim", "meta analysis/lim", "randomized controlled trial/lim", "systematic review/lim", obtiveram-se 17 artigos.

BUSCA NA BASE DE DADOS COCHRANE (acesso em 03/08/2010):

Utilizando-se os termos "Iron Overload" obtiveram-se 27 revisões sistemáticas e 125 ensaios clínicos.

#### BUSCA EM LIVROS-TEXTO:

O livro UpToDate, disponível através do site www.uptodateonline.com, versão 18.2 foi consultado no dia 03/08/2010.

#### 2. INTRODUÇÃO

O ferro é vital para todos os organismos vivos pela sua participação em múltiplos processos metabólicos essenciais, incluindo o transporte de oxigênio, síntese de DNA e transporte de elétrons. O equilíbrio de ferro no corpo é cuidadosamente regulado para assegurar que a absorção compense as perdas corporais deste elemento. Ao contrário de outros metais, é altamente conservado pelo organismo. Em indivíduos sem sobrecarga de ferro, o excesso de ferro pode ser excretado somente em processos lentos de descamação epitelial, de secreções intestinais e sangramento menstrual. Em indivíduos normais, a taxa de excreção (ou perda) diária de ferro é de 1 mg/dia, sendo que mulheres em período menstrual apresentam perda adicional de 0,5 a 1 mg/dia. (15)

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 a hemocromatose hereditária (HH) e a hemossiderose secundária. Esta última situação está relacionada a 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 eritróide 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 manejo 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 está indicado. (15)

#### TALASSEMIA MAIOR

As talassemias são anemias hereditárias que ocorrem por mutações que afetam a síntese da hemoglobina. A síntese reduzida de um dos dois polipeptídeos (alfa ou beta) da globina conduz ao acúmulo de hemoglobina deficiente, resultando em hemácias hipocrômicas e microcíticas. A talassemia maior é um subtipo de talassemia beta que se caracteriza por anemia grave e necessidade de transfusões sanguíneas regulares.(1)

As transfusões sanguíneas, que aliviam as complicações da anemia, e a expansão compensatória da medula óssea permitem o desenvolvimento normal ao longo da infância e aumentam a sobrevivência. Paralelamente, transfusões resultam em uma segunda doença: o acúmulo de ferro nos tecidos que, sem tratamento, é fatal na segunda década de vida.(2,3) Cada unidade de sangue transfundida carrega consigo 200 mg a 250 mg de ferro.4 Um indivíduo em terapia transfusional chega a absorver 8 mg a 16mg de ferro ao dia, contrastando com 1 mg a 2 mg ao dia de um indivíduo que não faça terapia transfusional. O excesso de ferro é inicialmente armazenado intracelularmente na forma de ferritina em macrófagos e, persistindo a sobrecarga, em células do parênquima hepático, miocárdio e órgãos endócrinos.(4)

O coração é mais suscetível do que o fígado ao efeito tóxico do ferro devido à sua menor capacidade de síntese de ferritina.(4) 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 quantidades pequenas de ferro livre podem gerar metabólitos tóxicos do oxigênio. Nos pacientes talassêmicos, a hipertensão pulmonar crônica e a miocardite podem apressar o processo.(3)

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 significante de pacientes.(3)

O prognóstico da talassemia foi alterado, principalmente durante os últimos 20 anos, pelo desenvolvimento de terapia quelante de ferro.1,5 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 os altos custos desta terapia. Neste período, terapia quelante de ferro para talassemia resultou em uma das reduções mais dramáticas em morbidade e mortalidade associadas a uma doença genética(3. Apesar disso, a morbimortalidade associada a esta situação clínica ainda continua elevada.(5,6)

#### OUTRAS CAUSAS DE HEMOSSIDEROSE SECUNDÁRIA

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 a sua retirada precoce da circulação (hemólise) e maior propensão a eventos trombóticos.(7,8,9)

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. Outras mostram estoques de ferro elevados e dano hepático similares entre os pacientes com anemia falciforme e talassemia. Enquanto estas situações aparentemente discrepantes não são devidamente esclarecidas, o manejo da sobrecarga de ferro nos pacientes com anemia falciforme deve ser similar ao feito nos pacientes com talassemia maior.(9)

As síndromes mielodisplásicas são um grupo heterogêneo de doenças clonais adquiridas da medula óssea caracterizadas por uma hematopoese ineficaz e inadequada.(10) Suas complicações são quadros de anemia crônica refratária em que, muitas vezes, as transfusões representam a única opção terapêutica. Sobrecarga de ferro secundária é uma complicação em alguns destes pacientes politransfundidos. Mais raramente, os pacientes portadores de leucemias agudas podem, em virtude das repetidas transfusões durante o seu tratamento, apresentar sobrecarga de ferro a ponto de requerer terapia quelante. Nos pacientes com anemia aplásica refratária a tratamento imunossupressor e sem doador compatível para transplante de medula óssea ou em idosos, transfusões são a única opção terapêutica, podendo a sobrecarga de ferro ser uma complicação em longo prazo.

#### EPIDEMIOLOGIA

Informações sobre incidência e prevalência da sobrecarga de ferro não estão disponíveis. Existem dados indiretos que podem permitir estimar a população que demanda transfusões frequentes e têm risco de sobrecarga de ferro.

No Reino Unido, a população com beta talassemia foi estimada, em 2003, em 850 indivíduos. Havia prevalência maior entre indianos, paquistaneses e aqueles de origem mediterrânea. Considerando a população total da época como 59.533.800, a prevalência estimada de beta talassemia seria de 1 por 100.000 indivíduos da população. O cálculo de quantos desses pacientes são possivelmente portadores de sobrecarga de ferro estimou em 0,03 pacientes com sobrecarga de ferro por 100.000 indivíduos da população.

Finalmente, 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. (11)

No Brasil, estima-se que existam cerca de 490 pacientes com beta talassemia maior, e que a incidência anual de doença falciforme, aferida através do Programa Nacional de Triagem Neonatal, seja de 3.500/ano. Não há registro sobre a prevalência de síndrome mielodisplásica no País. (12)

#### 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

#### DIAGNÓSTICO

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

#### 4 . DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O paciente portador de sobrecarga de ferro permanece assintomático enquanto os níveis de ferro acumulados não são superiores a 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 foi um dos primeiros sinais a serem descritos. Anormalidades endócrinas incluem o diabetes melito e o 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.(13)

#### 4.2 EXAMES LABORATORIAIS

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

a) saturação da transferrina (normal: 20 a 50%)

b) ferritina sérica (normal: mulheres 11,0 a 306,8 ng/ml e homens 23,9 a 336,2 ng/ml)

A acurácia destes métodos diagnósticos foi avaliada em um estudo envolvendo mais de 10.000 pacientes.(13) Este estudo demonstrou que saturação da transferrina superior a 50% apresenta sensibilidade de somente 52% e uma especificidade de 90,8% para o diagnóstico de hemocromatose hereditária.

Uma análise comparativa(14) de correlação de 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.

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, além de apresentar baixo custo. (4)

#### 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 sobrecarga de ferro.<sup>15</sup> Considerado o teste diagnóstico definitivo para sobrecarga de ferro, permite, além da avaliação da quantidade de ferro, a análise da presença ou não de fibrose hepática.<sup>1</sup> O conteúdo de ferro é descrito em microgramas de ferro por grama de tecido hepático seco. O emprego da biópsia hepática para diagnóstico de sobrecarga de ferro é limitado, uma vez que se trata de método invasivo e com potenciais complicações. Deve ser reservado na avaliação de casos duvidosos ou quando se deseja documentar a presença de fibrose hepática. Quando a biópsia hepática for passível de realização, uma concentração hepática de ferro maior de 3,2 mcg/g de fígado seco é considerada diagnóstica.

#### 4.4 EXAMES DE IMAGEM

O método de imagem com maior acurácia diagnóstica é a aferição da concentração de ferro hepático determinada pela ressonância nuclear magnética por T2, tendo sido encontrada uma boa correlação com a concentração hepática de ferro, sendo superior à correlação já documentada com a utilização da ferritina, cujo aumento sofre influência de diversos fatores como infecção e inflamação.<sup>19-22</sup> O custo elevado e a disponibilidade limitada do exame impedem seu emprego de rotina.

#### 5.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com anemia crônica não-ferropriva e que requeiram transfusões sanguíneas regulares superiores a seis transfusões por ano com:

- Ferritina sérica maior que 1.000 ng/ml ou

- Biópsia hepática com concentração de ferro maior de 3,2 mcg/g de fígado seco

Para uso dos quelantes utilizados por via oral, além destes devem ser obedecidos os critérios abaixo:

#### PARA DEFERIPRONA:

- Pacientes com talassemia major e

- Impossibilidade de uso da desferroxamina, quer por contra-indicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização.

#### PARA DEFERASIROX

- Pacientes com outras anemias que não talassemia major e

- Impossibilidade de uso da desferroxamina, quer por contra-indicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização

#### 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão utilizar quelantes de ferro os pacientes em que a doença de base (que motivou as transfusões e consequentemente a sobrecarga de ferro) esteja resolvida, não sendo mais necessária terapia transfusional. Nestes casos, o uso de flebotomias deve ser a primeira opção de tratamento. Além disso, pacientes que apresentem histórico de hipersensibilidade ao medicamento ou a algum componente da fórmula também não devem ser tratados com quelantes.

Os pacientes não devem usar DESFERROXAMINA na seguinte situação:

- Pacientes com insuficiência renal crônica grave, com depuração de creatinina endógena (DCE) < 30 ml/min.

Os pacientes não devem usar DEFERIPRONA nas seguintes situações:

- Gestantes ou nutrízes;

- Pacientes com idade inferior a 6 anos;

- Pacientes que apresentem história de agranulocitose ou neutropenia ou, ainda, que utilizem concomitantemente medicamentos que possam causar estas situações clínicas.

Os pacientes não devem usar DEFERASIROX nas seguintes situações:

- Pacientes com qualquer grau de insuficiência renal;

- Gestantes ou nutrízes;

- Pacientes com idade inferior a 2 anos;

- Pacientes com proteinúria e relação proteína/creatinina >

0,5

- Pacientes portadores de Hepatite B ou C em atividade

- Pacientes com Bloqueio AV Grau II ou III, alargamento de QT ou uso de cardiônicos.

#### 7. CASOS ESPECIAIS

Nos pacientes com hemocromatose hereditária a quelação de ferro está indicada nas seguintes situações:

- Portadores de anemia de etiologia não ferropriva, com hemoglobina < 11 g/l;

- Pacientes com hipotensão sintomática com intolerância à flebotomia

- Paciente 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 que necessitam de terapia transfusional para manter níveis de hemoglobina adequados têm na terapia com quelantes a única opção terapêutica. Além dos critérios de inclusão deste protocolo o prognóstico do paciente deve também ser considerado.

A literatura sobre os quelantes, de forma geral, é escassa devida, em parte, à dificuldade de se conseguir grandes amostras de pacientes que necessitem transfusões rotineiras levando à sobrecarga de ferro. Além disso, diversos estudos têm como limitações seguimento curto e avaliação somente de desfechos laboratoriais como "redução da ferritina" e "redução da concentração hepática de ferro".

#### DEFERROXAMINA

A deferroxamina (DFO) é um quelante altamente específico que se liga ao ferro permitindo, assim, sua fácil excreção na urina e bile. Apesar de absorvida por via oral, as características farmacocinéticas obrigam o desenvolvimento de protocolos de infusão contínua. Dos medicamentos em estudo, apenas a deferroxamina tem efeito benéfico comprovado sobre a morbimortalidade em longo prazo.

Em pacientes com talassemia, a deferroxamina 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.<sup>3</sup>

Infusão subcutânea noturna de deferroxamina deve resultar na excreção urinária de ferro de 20 mg a 50 mg ao dia.<sup>23</sup> Pode minimizar acúmulo de ferro adicional e reduzir estoques de ferro se a taxa de transfusão puder ser mantida abaixo de quatro unidades por mês. Uma conduta alternativa em pacientes que já têm sobrecarga de ferro grave (com manifestações como arritmias cardíacas e insuficiência ventricular esquerda) ou não toleram terapia subcutânea é a infusão contínua, 24 horas ao dia, de deferroxamina por um cateter intravenoso. Esta estratégia foi usada em 17 pacientes com betatalassemia de alto risco com um seguimento médio de 4,5 anos; taxas de infecção e de trombose foram 1,2 e 0,5 por 1.000 dias de cateter, respectivamente, e não houve mortalidade relacionada ao tratamento.<sup>(24)</sup>

Outra estratégia utilizada em adultos é a administração de 2.000 mg durante a transfusão de concentrado de hemácias.

Apesar dos benefícios da terapia com deferroxamina, sua efetividade é limitada pela difícil aderência ao tratamento. A principal limitação é o esquema de administração, que deve ser por via subcutânea ou intravenosa, usualmente em infusões de 8 a 24 horas ao dia, cinco a sete dias da semana. Também de importância, é a ocorrência dos efeitos adversos, em que se destaca o risco aumentado de mucormicose, principalmente em pacientes com insuficiência renal. Outros efeitos adversos são neurotoxicidade visual e auditiva com a terapia crônica e complicações agudas como distúrbios gastrointestinais, hipotensão e anafilaxia. Altas doses de deferroxamina 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 deferroxamina pode ser evitada por aferição regular do conteúdo de ferro no organismo através da medida da concentração hepática de ferro. Se a concentração hepática não é regularmente aferida, um índice de toxicidade, definido como a dose média de deferroxamina dividido pela concentração de ferritina, deve ser calculado para os pacientes, a cada seis meses, e não deve exceder 0,025.<sup>(27)</sup>

#### DEFERIPRONA

Deferiprona tem sido testada em pacientes com talassemia maior e anemia falciforme. Em uma série (28) de 51 pacientes que não foram aderentes ou não toleraram o tratamento com deferroxamina, 26 receberam a administração de 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, oito de 17 pacientes que tiveram os estoques hepáticos de ferro avaliados mantiveram-se com níveis acima de 15 mg/g, considerados tóxicos para o fígado e coação.

Em outro estudo (29), 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 deferroxamina. Alguns pacientes submeteram-se a múltiplas biópsias hepáticas. Em 7 dos 18 pacientes, os níveis de ferro estavam acima do considerado seguro do ponto de vista cardíaco.

Uma metanálise que incluiu estudos abertos, estudos de crossover randomizados e não-randomizados, estudos comparados e não comparados, avaliou eficácia e efetividade da deferiprona em pacientes talassêmicos.<sup>30</sup> Nesta análise, a deferiprona foi eficaz em reduzir estoques de ferro (avaliado por concentração de ferritina sérica e por excreção urinária de ferro). Após uma média de 16 meses com doses de 75 mg/kg/dia de deferiprona, a maioria dos pacientes apresentou diminuição da concentração de ferritina.<sup>(32,33)</sup>

Em um estudo de fase IV 34, 532 pacientes 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 3 anos de seguimento, 187 pacientes (32%) apresentaram um total de 269 eventos que levaram a interrupção da terapia. Dos 111 pacientes que interromperam permanentemente o tratamento, 47 o fizeram por efeitos adversos, 30 por falta de aderência e 14 por falha terapêutica (ferritina sérica acima de 4.000 mcg/l). Devido aos riscos potenciais associados à deferiprona, recomenda-se que a monitorização do tratamento seja estritamente seguida conforme preconizado no item 9 deste protocolo.

Não existem dados na literatura sobre o uso de deferiprona em crianças com menos de 6 anos de idade. Informações sobre uso de deferiprona em crianças entre 6 e 10 anos são limitadas, devendo sua utilização ser realizada com extrema cautela nestes pacientes, preferencialmente em serviços especializados.

#### DEFERROXAMINA VERSUS DEFERIPRONA

Não existe consenso na literatura sobre a comparação de deferroxamina e deferiprona em relação à efetividade.<sup>(36)</sup> 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 a alcançada com 50 mg/kg de deferroxamina, suficiente para induzir um balanço negativo de ferro na maioria dos pacientes.<sup>(37)</sup>

Maggio e colaboradores<sup>39</sup> realizaram um ensaio clínico randomizado aberto comparando deferiprona (75 mg/kg/dia) com deferroxamina (50 mg/kg/dia) com seguimento de 30 meses. A ferritina dos 144 pacientes estudados situava-se entre 1.500 e 3.000 ng/ml. O desfecho primário deste estudo foi concentração de ferritina sérica. Não houve diferença entre os dois grupos de estudo em relação ao desfecho primário. Efeitos adversos foram mais comuns no grupo deferiprona, sendo que cinco pacientes descontinuaram o tratamento neste grupo.

Um ensaio clínico não-randomizado (45) comparou deferroxamina e deferiprona por 24 meses em pacientes com sobrecarga de ferro e talassemia. Dezesesseis pacientes que não toleraram o uso de deferroxamina foram tratados com deferiprona na dose de 75 mg/kg/dia e comparados com 40 pacientes que fizeram uso de deferroxamina (20-50 mg/kg/dia por infusão subcutânea). O desfecho avaliado foi a concentração de ferritina, e houve diferença entre os dois grupos, mesmo tendo o grupo deferroxamina apresentado uma baixa aderência ao tratamento. Entretanto, o fato de o estudo não ter sido randomizado pode sugerir um viés de seleção, o que fragiliza suas conclusões.

Caro e colaboradores (36) realizaram uma revisão sistemática da literatura a respeito da comparação de deferroxamina e deferiprona. A análise incluiu estudos tipo ensaios clínicos e séries de casos, totalizando 30 pacientes no grupo deferroxamina e 68 pacientes no grupo deferiprona. Redução dos estoques de ferro hepático foi mais comumente encontrada no grupo deferroxamina 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 deferroxamina.

Estudo de coorte histórico avaliou pacientes tratados com deferroxamina e deferiprona entre 1995 e 2001 em um centro italiano. Com um seguimento médio dos pacientes de 6 anos, observou-se maior taxa de disfunção miocárdica entre os usuários de deferroxamina (20%) do que entre os usuários de deferiprona (4%).<sup>46</sup> Seguimento com ampliação da coorte com 3.610 pacientes-ano em uso de deferroxamina e 750 pacientes-ano de deferiprona confirmaram os dados do estudo inicial. Na comparação basal dos pacientes, os níveis de ferritina eram significativamente superiores entre aqueles em uso de deferiprona. Mesmo assim, 52 eventos cardiovasculares ocorreram no grupo deferroxamina (incluindo 10 óbitos) e nenhum evento no grupo deferiprona.<sup>(47)</sup>

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

O deferassirox é uma alternativa aceitável para pacientes que não tolerarem ou com contraindicações à deferroxamina ou deferiprona.<sup>(48)</sup>

#### DEFERASSIROX

Deferassirox é um novo agente quelante de ferro de uso oral aprovado para o tratamento da sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue, hemossiderose transfusional, em pacientes adultos e pediátricos (2 anos de idade ou mais).

Ensaio clínico randomizado multicêntrico<sup>(58)</sup> comparando múltiplas doses de deferassirox com deferroxamina demonstrou resultados semelhantes. Entretanto, este 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].

Estudo de fase II comparou duas doses de deferassirox (10 e 20 mg/kg/dia) com deferroxamina (40 mg/kg/dia, 5 vezes por semana) em pacientes com hemossiderose transfusional.<sup>(59)</sup> Após 48 semanas de tratamento, redução dos estoques de ferro hepático semelhantes ocorreram com o uso da dose mais elevada de deferassirox e o uso de deferroxamina.

Outro estudo, também de fase II, avaliou o deferassirox em crianças e adolescentes com talassemia.<sup>(60)</sup> O objetivo primário do estudo foi avaliação de segurança e tolerabilidade. Avaliação farmacocinética e de eficácia foram 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.

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 et al<sup>(61)</sup> publicaram estudo fase III, randomizado e controlado, que comparou deferassirox com deferroxamina. Este estudo envolveu cerca de 600 pacientes (metade destes pacientes tinha idade igual ou inferior a 16 anos) com talassemia beta maior em regime de transfusão regular de hemácias, e tinha como objetivo primário demonstrar a não inferioridade do deferassirox em relação à deferroxamina através da 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 (entre 5 e 30 mg/kg/dia) e de deferroxamina (entre 20 e 60 mg/Kg/dia) administradas levaram em consideração a CHF inicial de cada paciente. Quanto ao objetivo primário, este estudo demonstrou a não inferioridade do deferassirox em comparação com deferroxamina, quando administrado em doses de 20 a 30 mg/kg/dia, que se correlacionaram com estabilização e redução da CHF, enquanto doses de 5 e 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 ferro hepático as taxas de redução da CHF não foram significativas, registrando-se, inclusive, aumento da CHF no grupo tratado com deferassirox. Este achado deveu-se ao fato de esses pacientes terem recebido doses menores, 5 e 10 mg/Kg/dia, que eram doses muito baixas nesse grupo de pacientes que recebiam transfusões regularmente. Contudo, no subgrupo de pacientes que receberam 20 a 30 mg/Kg/dia de deferassirox, por apresentarem CHF significativamente mais elevada, a taxa de redução da CHF foi maior para o grupo com o deferassirox.<sup>(61)</sup>

Estudo aberto, com um ano de seguimento (65), incluiu pacientes portadores de beta talassemia maior, com idade ≥ 2 anos e sobrecarga de ferro, usuários prévios de deferroxamina ou deferiprona. A dose 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 fígado seco. A maior parte dos pacientes teve que aumentar a dose do medicamento para 30 mg/kg/dia. Os eventos adversos relacionados ao fármaco foram, na sua maioria, menores a moderados e se resolveram sem necessidade de descontinuidade do tratamento.

Em uma série de casos, Raphael et al (66) avaliaram retrospectivamente 59 pacientes pediátricos (89% portadores de doença falciforme) em uso de deferassirox para tratamento de sobrecarga de ferro. Desses pacientes, 53% haviam sido tratados previamente com deferroxamina. A aderência ao tratamento oral foi de 76% dos pacientes. A ferritina sérica teve um decréscimo de 30% em 12 meses. As alterações na creatinina e nas provas de função hepática foram pequenas, sendo que nenhum paciente precisou descontinuar o tratamento. Os autores concluíram que a utilização do deferassirox no dia a dia é segura, com boa aderência ao tratamento.

Os ensaios clínicos de fase I, II e III conduzidos com deferassirox incluíram mais de 1.000 pacientes, crianças com mais de dois anos de idade, adolescentes e adultos, com diagnóstico de anemia hereditária ou adquirida dependentes de transfusão de hemácias, sobretudo talassemia beta maior, doença falciforme e síndrome mielodisplásica. Estes estudos demonstraram que este fármaco é bem tolerado nas faixas etárias estudadas e é eficaz em manter ou reduzir a concentração de ferro não somente do tecido hepático, mas também do miocárdio.<sup>(23,26)</sup>

#### 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 com a terapia com quelantes e diminuir a ocorrência das complicações associadas à sobrecarga do ferro.<sup>(4)</sup> A tentativa de manter a quantidade de ferro em níveis normais (correspondendo a concentrações hepáticas de 0,6 a 1,2 mg/g de fígado seco) provavelmente reduz a chance de complicações secundárias à sobrecarga de ferro.<sup>(3)</sup> Entretanto, o risco de ocorrência 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 a 7 mg/g de fígado seco, mensurado através de biópsias hepáticas seriadas. O risco de toxicidade de deferroxamina com este objetivo é muito pequeno.<sup>(3)</sup>

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 de 2.500 ng/ml foi o único parâmetro de impacto prognóstico na análise multivariada, estando este nível associado eventos cardíacos e morte. <sup>(26)</sup> O objetivo terapêutico, considerando-se valores de ferritina, é de atingir concentrações inferiores a 1.000 mcg/l, concentração associada a muito baixo risco de ocorrência de complicações decorrentes de sobrecarga de ferro. <sup>(3)</sup>

#### 8.2.1 INÍCIO DA TERAPIA COM QUELANTES

Entre as principais dificuldades do tratamento dos pacientes com sobrecarga de ferro, destaca-se a correta avaliação dos estoques de ferro do organismo e a decisão do momento correto de iniciar a terapia com quelantes.

O momento ótimo para o início da terapia com quelantes continua um assunto controverso. Relatos de crescimento anormal foram apresentados em crianças tratadas com deferroxamina antes dos 3 anos de idade; paralelamente, anormalidades hepáticas foram relatadas em crianças que recebiam terapia transfusional devido a talassemia, mesmo antes desta idade. <sup>(4)</sup>

Assumindo que a mortalidade aumenta com ferritina superior a 2.500 ng/ml, a terapia quelante deve ser iniciada quando o paciente se encontrar com concentração de ferritina entre 1.000 e 2.500 ng/ml ou concentração de ferro hepático superior a 7 mg/g.

#### 8.2.2 FÁRMACOS

Deferroxamina: frasco-ampola de 500 mg.

Deferiprona: comprimidos de 500 mg.

Deferassirox: comprimidos de 125, 250 e 500 mg.

8.2.3 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO  
Desferroxamina: 20-60 mg/kg/dia, em infusão subcutânea através de bomba de infusão, durante 8-14 horas; dose inicial: 25 mg/kg/dia. Dose máxima: 60 mg/kg/dia. Esquema alternativo em adultos: 2.000 mg, IV, durante transfusão de concentrado de hemácias.

Deferiprona: 75 mg/kg/dia, dividida em 3 administrações, por via oral. Dose máxima: 100 mg/kg/dia.  
Deferasirox: dose inicial: 20 mg/kg/dia, por via oral, em dose única. Dose máxima: 30 mg/kg/dia.

#### 8.2.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- 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 em pacientes portadores de talassemia.(24)

#### 8.2.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

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

Pacientes em uso de desferroxamina devem ter acuidade visual e auditiva avaliada antes do início do tratamento e anualmente após o início do tratamento, uma vez que pode ocorrer o surgimento de catarata, neurite óptica, perda 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 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 seis meses, e não deve exceder 0,025. (27) 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 monitorizado antes do início do tratamento e semanalmente nos três primeiros meses após o início do tratamento, podendo esta monitorização laboratorial ser espaçada para quinzenal após os três primeiros meses. Isso deve ser feito 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/mm<sup>3</sup> impõe a suspensão permanente do uso do 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.(43-45)

Pacientes em uso de deferasirox devem ter a função hepática e renal avaliadas antes do início do tratamento e semanalmente após início do tratamento. Após o primeiro mês de tratamento avaliação hepática e renal devem ser mensais. Está indicada a suspensão do fármaco quando houver insuficiência hepática ou depuração de creatinina <40 ml/min. As reações adversas mais comuns são dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, rash cutâneo, proteinúria e elevação de transaminases e creatinina.

#### 9. REGULAÇÃO/CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão neste protocolo, a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses do medicamento prescrito e dispensado e da adequação de uso.

#### 10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, quando utilizado medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

#### 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olivieri NF. The Beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 1999; 341(2):99-109.
2. Fosburg M, Nathan D, Wayne A. Treatment of Cooley's anemia: deferoxamine provocation test. *Blood* 1990; 76(9):1897.
3. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89(3):739-761.
4. Giardina PJ, Grady RW. Chelation therapy in  $\alpha$ -thalassemia: the benefits and limitations of desferrioxamine. *Semin Hematol* 1995; 32(4):304-312.
5. Vecchio C, Derchi G. Management of cardiac complications in patients with thalassemia major. *Semin Hematol* 1995; 32(4):288-296.
6. Ladis V, Berdousi H, Palamidou F, Agrafioti C, Papanicolaou 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):255-256.
7. Wang WC, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskvas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1999: 1346-1397.
8. 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: 277-292.
9. 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.

10. Stevens DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. *Leuk Res* 2003; 27(2):95-120.

11. 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 Technology Assessment*, 2009 13(1)85 pag: disponível em: <http://www.hta.ac.uk/> acesso em 21/10/2009

12. BRATS Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro. Março de 2009, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/divulga/newsletter/brats/2009/BRATST7.pdf>; acesso em 10/2009.

13. 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):329-337.

14. Chapman RW, Morgan MY, Laulich 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):909-916.

15. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;47-61.

16. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 115:929-936.

17. Edwards C, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993; 328(22):1616-1620.

18. Kontoghiorghes GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci* 2000; 23(3):211-223.

19. Olthof AW, Sijens PE, Kreeftinberg HG, et al. Correlation between serum ferritin levels and liver iron concentration determined by MR imaging: impact of hematologic disease and inflammation. *Magnetic Resonance Imaging* 2007; 25: 228-231

20. Voskaridou E, Doukous M, 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: 736-36

21. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 e R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005; 106:1460-65

22. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusson W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentration using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105: 855-61.

23. Schafer AI, Rabinow S, Le Boff MS, Bridges K, Chevron RG, Dluhy R. Long-term efficacy of deferoxamine iron chelation therapy in adults with acquired transfusional iron overload. *Arch Intern Med* 1985; 145(7):1217-1221.

24. 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):1229-1236.

25. Franchini M, Gandini G, de Gironcoli M, Vassanelli A, Borgna-Pignatti C, Aprili G. Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload. *Blood* 2000; 95(9):2776-2779.

26. 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; 331:574-578.

27. 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.

28. 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.

29. 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):417-423.

30. Addis A, Loebstein R, Koren G, Einarson TR. Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(1):1-6.

31. Cragg L, Hebbel RP, Miller W, Solovey A, Selby S, Enright H. The iron chelator L1 potentiates oxidative DNA damage in iron-loaded liver cells. *Blood* 1998; 92(2):632-638.

32. Nathan DG, Weatherall DJ. Academic Freedom in Clinical Research. *N Engl J Med* 2002; 347(17):1368-1371.

33. Olivieri NF. Patient's health ro company profits? The commercialisation of academic research. *Sci Eng Ethics* 2003; 9(1):29-41.

34. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De S, V et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002; 118(1):330-336.

35. Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, Guido M, Piga A, Galanello R et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood* 2002; 100(5):1566-1569.

36. 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.

37. 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; 336:1275-1279.

38. 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):918-922.

39. 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.

40. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002; 360(9332):516-520.

41. St Pierre TG. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2\* validation and utility. *Lancet* 2003; 361(9352):182-184.

42. Fischer R, Engelhardt R. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2\* validation and utility. *Lancet* 2003; 361(9352):182-183.

43. Brittenham GM, Nathan DG, Olivieri NF, Pippard MJ, Weatherall DJ. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2\* validation and utility. *Lancet* 2003; 361(9352):183-184.

44. Richardson DR. Deferiprone: greater efficacy at depleting myocardial than hepatic iron? *Lancet* 2002; 360(9332):501-502.

45. 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):30-34.

46. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassaemia major: a retrospective analysis. *Haematol*. 2003 May;88(5):489-96.

47. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Romeo MA, Zhao H, Cnaan A. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3733-7.

48. NICE: The All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report deferasirox (Exjade®)-June 2008, disponível em <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/deferasirox%20Exjade%20FAR.pdf>, acesso em 21/10/2009

49. Liu DY, Liu ZD, Hider RC. Oral iron chelators--development and application. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15(2):369-384.

50. Mourad F, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between deferoxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overload thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121:187-189.

51. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, Kelekis NL, Alexopoulou E, Papatotriou I, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2006 Jan-Feb;36(1):21-5.

52. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005 Oct;90(10):1309-14.

53. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3436-41.

54. Tsimoni M, Deftereos S, Andriopoulos P, Farmakis D, Meletis J, Aessopos A. Reversal of heart failure in thalassemia major by combined chelation therapy: a case report. *Eur J Haematol*. 2005 Jan;74(1):84-5.

55. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high -risk beta-thalassemia . *Blood* 2000;95:1229-1236.

56. Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan MC, Bigler H, Sechaud R. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol*. 2003;Jun;43(6):565-72.

57. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R, Krebs- Brown AJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*. 2003 May 10;361(9369):1597- 602.

58. Galanello R. Evaluation of ICL670, a once-daily oral iron chelator in a phase III clinical trial of beta-thalassaemia patients with transfusional iron overload. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:183-5.

59. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematol*. 2006 Jul;91(7):873-80.

60. Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematol*. 2006 Oct;91(10):1343-51

61. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3455-62.

62. Shashaty G, Frankewich R, Chakraborti T, Choudary J, Al-Fayoumi S, Kacuba A et al. Deferasirox for the treatment of chronic iron overload in transfusional hemosiderosis. *Oncology (Williston Park)*. 2006 Dec;20(14):1799-1806, 1811; discussion 1811-13, 1817

63. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Hershko 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.

64. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter JSwerdlow P, Eckman J, Lane P et al. A randomised comparison of Deferasirox versus desferroxamina for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007; 136(3): 501-8

65. 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 talassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol*, 2009; 82(6): 458-65.

66. 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; 52:616-20.

67. Kattamis CA, Kattamis CA. Management of thalassemias: growth and development, hormone substitution, vitamin supplementation, and vaccination. *Semin Hematol* 1995; 32(4):269-279.

68. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129:932-939.

69. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997; 25(1):162-166.

70. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110:1107-1119.

71. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341:99-109

72. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1 Suppl 1):30-36

73. 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: 301-10.

74. 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.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade  
DEFERROXAMINA, DEFERIPRONA E DEFERASIROX.

Eu \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos desferroxamina, deferiprona e deferasirox no tratamento de sobrecarga de ferro.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- diminuição dos estoques de ferro do organismo;
- diminuição das complicações do excesso de ferro como as cardíacas e hepáticas;
- diminuição da mortalidade em pacientes portadores de talassemia.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos classificados na gestação:
- desferroxamina: fator de risco C (significa que risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- deferiprona: estudos em animais demonstraram anormalidades nos descendentes. Não foram feitos estudos em humanos. Não há classificação sobre a gestação pelo FDA (Food and Drug Administration, agência norte-americana).
- deferasirox: fator de risco C (significa que o risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);

risco de ocorrência dos seguintes efeitos colaterais:

- 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 começam tratamento antes dos 3 anos de vida), distúrbio renal, suscetibilidade a infecções (*Yersinia* e *mucomicose*).

- 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).

- deferasirox: distúrbios gastrintestinais incluindo náuseas, vômito, diarreia, dor abdominal, distensão abdominal. Constipação, indigestão. Elevação da creatinina sérica, erupção cutânea e dores de cabeça. Reações menos comuns incluem tontura, febre, dor de garganta, ansiedade, distúrbios do sono, cansaço, mudança na cor da pele e inchaço de extremidades.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O 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:		
<u>Assinatura do paciente ou do responsável legal</u>		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
<u>Assinatura e carimbo do médico</u>		
Data:		

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