



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 7, de 23 de fevereiro de 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

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

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 312/2017 e o Relatório de Recomendação nº 331, Outubro/2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Sobrecarga de Ferro.

Parágrafo único. 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, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da sobrecarga de ferro.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital 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 essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 1.324/SAS/MS, de 25 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 230, de 27 de novembro de 2013, seção 1, páginas 156-160.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
SOBRECARGA DE FERRO

1 INTRODUÇÃO

O ferro é vital para todos os organismos vivos, devido à 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 deferisirox em 49 pacientes nessa 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 polipeptídeos (alfa ou beta) da globina conduz ao acúmulo de hemoglobina deficiente, resultando em hemácias hipocrômicas e microcíticas. A talassemia maior é um subtipo da talassemia beta 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. O 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, a 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 essa 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 hematopoese 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 desses 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 aplásica 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 em 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 estão disponíveis. Dados indiretos permitem estimar a população que demanda transfusões frequentes e tem risco de sobrecarga de ferro.

No Reino Unido, a população com talassemia beta 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 habitantes, a prevalência estimada de talassemia beta seria de 1/100.000 indivíduos da população, estimando-se que possivelmente 0,03/100.000 indivíduos têm sobrecarga de ferro (16).

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 talassemia beta 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).

A identificação dos fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da sobrecarga de ferro. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2 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

3 DIAGNÓSTICO

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

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O portador de sobrecarga de ferro permanece assintomático enquanto os níveis de ferro acumulado não forem 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 bronzada da pele é um dos primeiros sinais. Anormalidades endócrinas incluem diabetes e hipogonadismo. O depósito hepático resulta em hepatopatia crônica, podendo evoluir para cirrose e risco aumentado de hepatocarcinoma. O 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).

3.2 EXAMES LABORATORIAIS

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

- saturação da transferrina (normal: 20%-50%); e
- ferritina sérica (normal: mulheres de 11-306,8 ng/mL e homens de 23,9-336,2 ng/mL).

A acurácia desses 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 nessa situação (6).

3.3 BIÓPSIA HEPÁTICA PARA AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FERRO

A avaliação da concentração hepática de ferro (CHF) 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 CHF acima de 3,2 mg/g de fígado seco é considerada diagnóstica.

3.4 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 CHF, superior à já documentada com a utilização da ferritina, cujo aumento sofre influência de diversos fatores, como infecção e inflamação (21-24). Os custos elevados e disponibilidade limitada do exame impedem sua utilização como exame de rotina.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com anemia crônica não ferropriva que requeiram transfusões sanguíneas regulares (mais de seis 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 desses 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, intolerância ou dificuldades de operacionalização.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes cuja doença de base (que motivou as transfusões e, conseqüentemente, a sobrecarga de ferro) esteja resolvida, não sendo mais necessária terapia transfusional. Nesses casos, a flebotomia deve ser a primeira opção de tratamento. Além disso, todos os que apresentem histórico de hipersensibilidade 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 ou 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 abaixo de 6 anos; ou
- pacientes com história de agranulocitose ou neutropenia ou, ainda, que utilizem concomitantemente medicamento(s) que possa(m) causar essas condições.

Não devem fazer uso de deferasirox:

- pacientes com depuração de creatinina abaixo de 40 mL/min ou creatinina sérica acima de duas vezes o limite superior da normalidade;

- gestantes ou nutrizes;
- 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 hematopoética ou não, nos quais a baixa expectativa de vida não permita os benefícios da terapia quelante.

6 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 e intolerância a flebotomia; ou
- pacientes sem possibilidade de acesso venoso para realização de flebotomia.

7 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, o que se deve, 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 CHF).

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 ao desenvolvimento de esquemas de infusão contínua. Dos medicamentos em estudo, apenas a desferroxamina tem efeito benéfico comprovado sobre a morbimortalidade em longo prazo.

Em pacientes com talassemia maior, 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 a 50 mg por dia (23). Pode-se minimizar o acúmulo de ferro adicional e reduzir os estoques de ferro se a taxa de transfusão puder ser mantida abaixo de quatro 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 a terapia subcutânea é a infusão contínua (24 horas/dia) por um cateter intravenoso. Essa estratégia foi usada em 17 pacientes com talassemia beta de alto risco com um seguimento médio de 4,5 anos, com taxas de infecção e 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 relevante, 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 CHF. Se a concentração hepática não é regularmente aferida, um índice de toxicidade, definido como a dose média de desferroxamina dividida pela concentração de ferritina, deve ser calculado para os pacientes, a cada 6 meses, e não deve exceder 0,025 (26).

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. Esses 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 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 sete 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 (avaliados pela concentração de ferritina sérica e pela 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 da aspartato-amino-transferase (AST)/transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), desconforto gastrointestinal e artralhas foram os efeitos adversos mais comumente reportados. Durante os 3 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 et al. (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 a 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 cinco pacientes tiveram o tratamento suspenso nesse 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 et al. (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 envolvendo 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 aqueles em uso de deferiprona. Mesmo assim, 52 eventos cardiovasculares ocorreram no grupo da desferroxamina (incluindo 10 óbitos), e nenhum 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. Além disso, revisões sistemáticas demonstram uma maior incidência de efeitos adversos com a deferiprona (42,43). Dessa 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 (44,45). O deferasirox, uma alternativa aceitável para pacientes que não tolerarem ou apresentarem contraindicações à desferroxamina ou à 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) (46).

Um ensaio clínico randomizado multicêntrico comparando múltiplas doses de deferasirox 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 (47).

Um estudo de fase II comparou duas doses de deferasirox (10 e 20 mg/kg/dia) com desferroxamina (40 mg/kg/dia, cinco 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 deferasirox quanto com desferroxamina (48).

Outro estudo, também de fase II, avaliou o uso de deferasirox 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 foram objetivos secundários. Dos 40 pacientes que iniciaram o estudo, 39 finalizaram e um interrompeu precocemente devido a 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 deferasirox promove 24 horas de cobertura quelante de ferro e produz redução progressiva da concentração do ferro livre plasmático (ferro não ligado à transferrina) após múltiplas doses.

Cappellini et al. (49) publicaram um estudo de fase III, randomizado e controlado que comparou o deferasirox com a desferroxamina. O estudo envolveu cerca de 600 pacientes (metade deles tinha 16 ou menos anos de idade) com talassemia beta maior e sob transfusão regular de hemácias. O objetivo primário era demonstrar a não inferioridade do deferasirox em relação à desferroxamina pela determinação da 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 deferasirox (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 deferasirox 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. Esse 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 talassemia beta 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 1 ano de estudo. A taxa de sucesso clínico foi de 57% e a redução média de ferro no fígado foi de 3,4 mg de Ferro/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 efeitos adversos relacionados ao uso do fármaco foram, na sua maioria, de leves a moderados e se resolveram sem necessidade de suspensão do tratamento (50).

Em uma série de casos, Raphael et al. (51) 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.

Um estudo que incluiu 1.744 pacientes com vários tipos de anemia 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, $17,8 \pm 4,7$ para aplasia de medula óssea, $20,2 \pm 3,8$ para anemia falciforme e $18,6 \pm 5,6$ 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).

O estudo CORDELIA (52) foi um ensaio clínico de fase II que objetivou demonstrar a não inferioridade do deferasirox em relação à desferroxamina na redução de ferro cardíaco em pacientes com talassemia beta maior e mais do que 50 transfusões levando a sobrecarga de ferro. Ao final do seguimento os autores concluem pela não inferioridade. No estudo THALASSA (53), pacientes com talassemia não dependente de transfusão e com sobrecarga de ferro foram randomizados para duas doses de deferasirox ou placebo. Ao final de 1 ano, os grupos ativos apresentaram menores taxas de estoque de ferro.

O deferasirox foi também avaliado em um ensaio clínico randomizado de fase II para prevenir a sobrecarga de ferro iatrogênica em pacientes realizando quimioterapia para leucemia mieloide aguda (54). O estudo foi interrompido precocemente por excesso de efeitos adversos gastrintestinais e toxicidade infecciosa no grupo que recebeu deferasirox.

Meerpohl et al. realizaram uma meta-análise para avaliar o uso de deferasirox em pacientes com talassemias e sobrecarga de ferro (55). Incluíram ensaios clínicos randomizados que compararam com nenhum tratamento, placebo ou tratamento ativo. Os autores concluem que o deferasirox é uma alternativa terapêutica para estes pacientes, não sendo superior a desferroxamina, devendo ser reservada para pacientes não responsivos ou intolerantes a esta.

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 talassemia beta maior, doença falciforme e síndrome mielodisplásica (56,57). 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 (58,59).

Uma revisão sistemática do uso do deferasirox na anemia falciforme (60) sugere que esse medicamento tenha eficácia semelhante à da desferroxamina, carecendo estudos acima de 52 semanas que permitam avaliar efeitos adversos de longo prazo. Outra revisão sistemática avaliando o uso desse fármaco na síndrome mielodisplásica (61) concluiu que inexistem estudos com boa evidência nessa doença.

7.2 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 do 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 ferro. 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 esse 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 associado a eventos cardíacos e morte (62). 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 dessa 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 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco.

7.3 FÁRMACOS

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

7.4 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 três 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.

7.5 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.

7.6 MONITORIZAÇÃO

Todos os pacientes devem ser acompanhados com avaliação trimestral de creatinina, aminotransferases/transaminases – AST/TGO e alanina- aminotransferase (ALT)/transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) -, gama-glutamiltransferase, 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 suas 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, náusea e vômitos. Se a concentração hepática não puder ser regularmente avaliada, um índice de toxicidade, definido como a dose média de desferroxamina dividida 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.

Para pacientes em uso de deferiprona deve ser solicitado hemograma antes do início do tratamento, semanalmente nos 3 primeiros meses após o início, podendo ser quinzenalmente após os 3 primeiros meses. Essa monitorização laboratorial deve ser realizada devido ao risco de agranulocitose, que ocorre em cerca de 1% dos pacientes tratados. A monitorização desse potencial efeito adverso deve ser feita continuamente. O surgimento de neutropenia abaixo de $500/\text{mm}^3$ 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 náusea, vômitos, coloração avermelhada da urina, diarreia, dor abdominal, aumento de apetite e dores articulares (63-66).

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, náusea, vômitos, rash cutâneo, proteinúria e elevação de AST/TGO, ALT/TGP e creatinina séricas.

Cabe ressaltar que muitos pacientes com bom nível de quelação que continuam sob 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. Nesses casos, deve-se orientar a redução da dose, e não a suspensão dos medicamentos (66).

8 REGULAÇÃO/CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

10 REFERÊNCIAS

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-thalassemias. *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):739-61.
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, Luckens JN. Philadelphia: Williams and Wilkins. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore, MD: Williams & 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, Steinberg 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(4):371-7.
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(11):729-32.
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(4):557-66.
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. Brasil. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). Deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro [Internet]. 2009 [acesso em 13 dez 2017]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Brats/2009_mes03_brats_07.pdf.
18. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. 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(2):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 thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol.* 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 concentrations 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 JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol.* 1989;73(3):403-9.
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. Meta-analytic 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 Sanctis 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):330-6.
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, Hermann C, Bentur Y, Chung D, Klein J, et al. Comparison of oral 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 deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica*. 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. *Haematologica*. 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. Botzenhardt S, Li N, Chan EW, Sing CW, Wong IC, Neubert A. Safety profiles of iron chelators in young patients with haemoglobinopathies. *Eur J Haematol*. 2017;98(3):198-217.
43. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Chowdhury O, Gooding S, Roberts DJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004839.
44. Kuo KH, Mrkobrada M. A systematic review and meta-analysis of deferiprone monotherapy and in combination with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patients with β -thalassemia. *Hemoglobin*. 2014;38(6):409-21.
45. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Gooding S, Chowdhury O, Roberts DJ. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8): CD004450.
46. All Wales Medicines Strategy Group. Deferasirox (Exjade®) Appraisal information [Internet]. 2008 [acesso em 13 dez 2017]. Disponível em: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/105>.
47. 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.
48. 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. *Haematologica*. 2006;91(7):873-80.
49. 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;107(9):3455-62.
50. 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.
51. 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.
52. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Beloul K, et al. A multicenter, randomized, open-label trial evaluating deferasirox compared with deferoxamine for the removal of cardiac iron in

- patients with (beta)-thalassemia major and iron overload (CORDELIA) [Internet]. 2012 [acesso em 13 dez 2017]. Disponível em <http://www.ironcurriculum.esh.org/Activity/2155/2155-07.pdf>.
53. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-7.
 54. Kennedy GA, Morris KL, Subramonpillai E, Curley C, Butler J, Durrant S. A prospective phase II randomized study of deferasirox to prevent iatrogenic iron overload in patients undertaking induction/consolidation chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;161(6):794-801.
 55. Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD007476.
 56. Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B, Dorn-Beineke A, 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.
 57. 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-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168-76.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD007461.
 61. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, Motschall E, Fleeman N, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007477.
 62. 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.
 63. 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; author reply 183-4.
 64. Richardson DR. Deferiprone: greater efficacy at depleting myocardial than hepatic iron? *Lancet*. 2002;360(9332):501-2.
 65. 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.
 66. 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.

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 a ser atendido(a), inclusive se 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:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual Componente Especializado da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste protocolo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SIGTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Sobrecarga de Ferro vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas, foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o orientado no PCDT sobrecarga de ferro, conforme Portaria nº 1.324, de 25 de novembro de 2013;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: desferroxamina, deferiprona e deferasirox;
- Não há solicitação de nenhuma nova tecnologia na CONITEC.

Na enquete da CONITEC nº 03/2016 realizada sobre os PCDT foram levantadas as seguintes questões:

- Sangria para pacientes com excesso de ferro;
- Diferentes esquemas de tratamento de acordo com a doença de base, com harmonização das informações com o Caderno de Atenção Básica de Talassemias do Ministério da Saúde (“Orientações para o diagnóstico e tratamento das talassemias beta”);
- Acesso a bomba de infusão para o uso de deferoxamina.

B) REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas. Os consultores especialistas também não apontaram para a necessidade de incorporação de tecnologias no PCDT.

Sendo assim, foi estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes com sobrecarga de ferro, de ambos os sexos, sem restrição de idade e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

C) BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas** definida pela pergunta PICO estabelecida no Quadro 1.

Quadro 1 – Pergunta PICO

População	Pacientes com sobrecarga de ferro
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia: avaliação de redução objetiva de depósitos de ferro nos tecidos, redução de ferritina, efeitos adversos.
Tipos de estudos	Meta-análises e revisões sistemáticas

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Medicamentos registrados no Brasil;
- Artigos com sobrecarga de ferro transfusional;
- Avaliação de resposta de depósitos de ferro.

O Quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro 2 - Buscas sobre intervenções terapêuticas - meta-análises e revisões sistemáticas

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
-------------	-------------------	--------------------	---------------------

Medline (via PubMed) Data da busca: 05/05/2017	"Iron Overload"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	10	1 Motivo das exclusões: - Artigo não relacionado ao tema: 5 - Incluído pela busca Cochrane Library detalhada abaixo: 4
Embase Data da busca: 05/05/2017	'iron overload'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2013-2017]/py	39	1 Motivo das exclusões: - Artigo não relacionado ao tema : 31 - Revisão: 2 - Incluído pela busca na Cochrane Library detalhada abaixo: 5
Cochrane Library Data da busca: 05/05/2017	MeSH descriptor: [Iron Overload] explode all trees in Cochrane Reviews	5	4 Motivo das exclusões: - Artigo já incluído na revisão prévia: 1

Os artigos selecionados encontram-se na Tabela 1.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **diagnóstico** nos principais consensos e diretrizes internacionais. O Quadro 3 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro 3 - Busca por consensos e diretrizes internacionais sobre diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
------	------------	-------------	--------------

Medline (via PubMed) Data da busca: 05/05/2017	"Iron Overload/diagnosis"[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Government Publications[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	2	0 Motivo das exclusões: - Tema não relacionado: 2
National Guideline Clearinghouse Data da busca: 05/05/2017	https://www.guideline.gov/search?q=Iron+Overload&f_Guideline_Category=Diagnosis&page=1	11	0 Motivo das exclusões: - Temas não relacionados: 11

Para informações adicionais de **dados nacionais** sobre a doença, também foi realizada uma busca, conforme Quadro 4, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Sobrecarga de ferro;
- Língua portuguesa.

Quadro 4 - Busca por dados nacionais sobre a doença

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 05/05/2017	"Iron Overload"[Mesh] AND "Brazil"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	18	0 Motivo das exclusões: - Tema não relacionado: 18

<p>Embase</p> <p>Data da busca: 05/05/2017</p>	<p>'iron overload'/exp AND 'brazil'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [span- ish]/lim) AND [humans]/lim</p>	<p>5</p>	<p>0</p> <p>Motivo das exclusões: - Tema não relacionado: 5</p>
--	---	----------	--

Da versão anterior do PCDT, 60 referências foram mantidas e seis acrescentadas.

Tabela 1 - Artigos selecionados – intervenções terapêuticas

Estudo	Desenho	Intervençã o/ Desfecho	Resultados	Limitações
<i>A systematic review and meta-analysis of deferriprone monotherapy and in combinations with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patient with B-thalassemia</i>	Revisão sistemática e meta-análise	Deferoxamina <i>versus</i> deferriprona <i>versus</i> combinação. Desfechos: Fração de ejeção, alterações endócrinas, múltiplos desfechos clínicos	Deferiprona é superior a deferoxamina na melhora da fração de ejeção. Combinação é superior que ambas na melhora da função ventricular e disfunção endócrinas. Sem outros benefícios clínicos ou melhora de mortalidade.	Amostra pequena, intervalo de confiança muito amplo, diversas limitações metodológicas. Os autores concluíram que evidências são limitadas no momento para definir melhor terapia.
<i>Safety profiles of iron chelators in young patients with haemoglobinopathies</i>	Revisão sistemática	Efeitos adversos dos quelantes de ferro. Descontinuidade do tratamento.	Os principais efeitos adversos são elevação de transaminases em todos os quelantes. Os fármacos via oral tiveram maior taxa de efeito gastrointestinal. Efeitos adversos indicando suspensão do tratamento ocorreu < 1%.	Revisão sistemática com mais de 2.400 pacientes, demonstrando baixa incidência de efeitos adversos nos estudos realizados. Limitação: estudos em menores de 25 anos.

<p><i>Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia</i></p>	<p>Revisão sistemática grupo Cochrane</p>	<p>Avaliação de eficácia clínica da desferoxamina</p>	<p>Diversos estudos atestam a eficácia do fármaco, que, segundo os autores, deveria permanecer como primeira linha no tratamento da sobrecarga de ferro na talassemia.</p>	<p>Ausência de ensaios clínicos com acompanhamento de longo prazo.</p>
<p><i>Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia</i></p>	<p>Revisão sistemática grupo Cochrane</p>	<p>Avaliação de eficácia clínica da deferiprona na talassemia</p>	<p>O fármaco é eficaz, mas apresenta maior incidência de efeitos adversos. Pode ser combinado com a desferoxamina para potencializar seu efeito ou como alternativa na intolerância a esse fármaco.</p>	<p>Ensaio disponível tem baixo poder e sem seguimento de longo prazo.</p>
<p><i>Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease</i></p>	<p>Revisão sistemática grupo Cochrane</p>	<p>Avaliação de estudos de eficácia clínica do deferasirox na sobrecarga de ferro na anemia falciforme</p>	<p>A droga parece ter eficácia semelhante à da desferoxamina no manejo da sobrecarga de ferro na anemia falciforme. Os efeitos adversos de curto prazo são aceitáveis.</p>	<p>Ausência de estudos acima de 52 semanas de acompanhamento.</p>

<i>Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome</i>	Revisão sistemática grupo Cochrane	Avaliação de estudos de eficácia clínica do deferasirox na sobrecarga de ferro na síndrome mierodisplásica	Não há estudos clínicos publicados do uso da droga nessa doença.	Necessário aguardar resultados de ensaios clínicos em andamento.
---	------------------------------------	--	--	--