

DEFERASIROX PARA O TRATAMENTO DA SOBRECARGA DE FERRO

Resumo

A sobrecarga de ferro é a principal complicação da transfusão sanguínea recorrente, realizada para o tratamento da betatalassemia, doença falciforme, síndrome mielodisplásica e outras anemias raras. O ferro em excesso é acumulado em quase todos os tecidos. Os danos mais graves ocorrem no fígado, coração, tireóide, hipófise, hipotálamo, pâncreas e nas articulações. Atualmente, estão disponíveis três medicamentos que atuam como quelantes de ferro: deferassirox, desferroxamina e deferiprona.

Este boletim tem como tema um medicamento recentemente incorporado pelo Sistema Único de Saúde, o deferassirox. Administrado por via oral, esse medicamento está indicado para o tratamento da sobrecarga crônica de ferro, devido a transfusões de sangue, em pacientes adultos e pediátricos.

A desferroxamina atende um maior número de indicações e está associada a uma sobrevida de aproximadamente 50 anos; entretanto, a adesão ao tratamento é baixa, devido às dores e intolerância à infusão subcutânea. A deferiprona, apesar de ser administrada por via oral, tem uso limitado por seu perfil de reações adversas.

Existem atualmente três ensaios clínicos publicados, de baixa qualidade metodológica, que avaliaram o uso do deferassirox em relação à desferroxamina. Não foram localizados estudos comparativos entre o deferassirox e a deferiprona. Nos ensaios clínicos indentificados, a concentração hepática de ferro (CHF) foi considerada como desfecho primário, apesar de na prática clínica a quantidade de ferro ser monitorada pela concentração de ferritina sérica.

Os dados dos ensaios clínicos que envolveram pacientes com betatalassemia sugerem que a dose de deferassirox equivale numericamente à metade da dose de desferroxamina. Em pacientes com doença falciforme, o deferassirox não foi mais eficaz que a desferroxamina. O deferassirox não foi avaliado em pacientes com síndrome mielodisplásica, nos estudos indentificados. As mudanças na ferritina sérica revelam-se mais favoráveis em pacientes com betatalassemia e doença

falciforme que receberam desferroxamina, do que aqueles que receberam deferassirox. Até o momento, não existem ensaios clínicos que avaliaram a concentração de ferro no miocárdio em pacientes que usaram deferassirox.

Como o deferassirox foi introduzido recentemente no mercado, informações pós-comercialização de farmacovigilância precisam ser monitoradas, principalmente no que se refere ao risco de insuficiência renal, citopenias (agranulocitose e trombocitopenia), além de distúrbios gastrointestinais, hepáticos, renais e sanguíneos.

Alguns aspectos importantes devem ser considerados na escolha do medicamento para o tratamento da sobrecarga de ferro, dentre os quais destacam-se: a eficácia e o perfil de segurança demonstrados nos ensaios clínicos; as particularidades de cada medicamento que influenciam a adesão do paciente ao tratamento; e as estimativas de custo com cada uma das opções escolhidas.

Situação Clínica

O ferro é um elemento vital para a maioria dos organismos. Participa de uma variedade de processos bioquímicos, incluindo o transporte de oxigênio, a síntese de DNA e o transporte de elétrons. Os distúrbios relacionados ao metabolismo do ferro incluem uma série de doenças, com diversas manifestações clínicas, que variam desde anemia ferropriva à sobrecarga de ferro¹.

A sobrecarga de ferro, condição na qual o ferro se acumula no organismo, tem baixa prevalência², e pode ser causada ou por uma absorção maior do que a normal do elemento na dieta ou, mais habitualmente, por transfusões sanguíneas recorrentes. Em cada sessão de transfusão uma parte do ferro é incorporada e não pode ser eliminada pelo organismo. Os pacientes que carecem de transfusões sanguíneas recorrentes podem acumular cerca de 0,3 a 0,5mg/kg de ferro por dia. Como não existe um mecanismo natural para a remoção do ferro em excesso, observa-se um acúmulo gradual nos tecidos, com a consequente elevação a níveis tóxicos e a

formação de radicais livres que podem induzir dano celular, fibrose e esclerose³.

O ferro em excesso é acumulado em quase todos os tecidos. Os danos mais graves ocorrem no fígado, coração, tireóide, hipófise, hipotálamo, pâncreas e nas articulações. Quando o corpo acumula de 12 a 24g de ferro, normalmente se iniciam os sinais e sintomas relacionados à toxicidade. Os valores normais de ferro no organismo são de 2,5g em mulheres e 3,5g em homens³.

Usualmente, quando os sintomas da sobrecarga ocorrem, os danos ocasionados aos tecidos ainda são reversíveis. Eles incluem: fadiga, hepatomegalia, pigmentação brônzea da pele, perda de libido, artralgias, diabetes e/ou cardiomiopatia. O envolvimento do fígado pode levar ao aumento sérico de transaminases e pode evoluir para fibrose e/ou cirrose³.

A sobrecarga de ferro é identificada pela elevação das concentrações plasmáticas de ferro e ferritina sérica, bem como pela saturação da transferrina. A mensuração direta do depósito de ferro no fígado, por meio de biópsia, aponta uma medida acurada do ferro armazenado no organismo. Entretanto, esse método é invasivo, o depósito de ferro pode ser incompleto no órgão e os resultados são pouco reproduzíveis. Além disso, a mensuração do ferro hepático pode não representar o acúmulo do elemento em outros órgãos vitais, como o coração³.

Métodos não-invasivos para quantificar o depósito de ferro incluem susceptometria magnética do fígado e ressonância nuclear magnética do fígado e/ou do coração. Na prática clínica, a quantidade de ferro é monitorada pela concentração da ferritina sérica. Nos ensaios clínicos, a concentração hepática de ferro (CHF) é considerada como desfecho primário².

O tratamento de anemias crônicas – principalmente aquelas acarretadas pela betatalassemia, doença falciforme e síndrome mielodisplásica – é realizado por meio de transfusões sanguíneas recorrentes. Assim como a etiologia, o prognóstico destes pacientes é dependente da doença de base que ocasiona a anemia crônica. Mas, independentemente da doença de base, a sobrecarga de ferro em pacientes que recebem transfusões sanguíneas recorrentes deve ser tratada². Crianças que são tratadas com medicamentos quelantes de ferro desenvolvem-se normalmente e sobrevivem até a fase adulta³.

As evidências do uso de quelantes de ferro são majoritariamente provenientes de estudos que recrutaram pacientes com betatalassemia, nos quais foi mostrada uma relação direta entre a sobrecarga de ferro e a redução da sobrevida, principalmente devido a complicações cardíacas⁴⁻¹².

Em virtude da baixa prevalência, existem poucas evidências das implicações prognósticas da sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme ou síndrome mielodisplásica, bem como dos benefícios do uso de quelantes de ferro nos mesmos. Além disso, transfusões recorrentes podem não ser necessárias em pacientes com anemia falciforme¹³ e pacientes com síndrome mielodisplásica normalmente possuem idade avançada e podem não sobreviver a tempo de acumular o ferro em limiar de sobrecarga². Dessa forma, as implicações relacionadas à sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme e com síndrome mielodisplásica podem não ter as mesmas conseqüências que as observadas em pacientes com betatalassemia.

Epidemiologia

Até o momento não existem dados brasileiros sobre a incidência e prevalência da sobrecarga de ferro. É possível fazer estimativas indiretas, mediante o cálculo da população que requer transfusão recorrente e, posteriormente, daqueles pacientes que poderão desenvolver sobrecarga de ferro.

A betatalassemia acomete principalmente pacientes de ascendência mediterrânea, asiática e africana. Segundo a Associação Brasileira de Talassemia, existem cerca de 490 pacientes com betatalassemia *major* no Brasil, sendo que a maior parte dessa população concentra-se na região sudeste¹⁴.

Com relação à doença falciforme, o Programa Nacional de Triagem Neonatal, do Ministério da Saúde, estima o nascimento anual de cerca de 3.500 crianças com a doença, no Brasil. As maiores prevalências são encontradas nos estados da Bahia, Rio de Janeiro, Pernambuco, Minas Gerais e Maranhão¹⁵.

Poucos dados sobre a incidência da síndrome mielodisplásica no mundo estão disponíveis¹⁶. Em alguns países, ocorrem 4,1 a 12,6 novos casos/100.000 habitantes/ano, observando-se ainda um aumento da incidência com o envelhecimento¹⁷.

Tecnologia

O deferassirox é um quelante de administração oral, altamente seletivo para o ferro (III). É um agente tridentado que se liga ao ferro com uma elevada afinidade, numa razão 2:1¹⁸. Com a administração de 10, 20, e 40mg/kg/dia de deferassirox são depurados, respectivamente, 0,119, 0,329 e 0,445mg de ferro/kg/dia. O deferassirox promove a eliminação do ferro principalmente pelas fezes¹⁹.

O medicamento teve seu registro concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em janeiro de

2006. A patente de molécula para deferasirox foi concedida em 2005 pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), sendo válida até 2017.

Indicações terapêuticas

Deferasirox está indicado para o tratamento de sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) em pacientes adultos e pediátricos (com 2 anos de idade ou mais)¹⁸.

O medicamento está disponível na forma de comprimido dispersível e deve ser tomado uma vez ao dia, preferencialmente no mesmo horário, com estômago vazio, 30 minutos antes da ingestão de alimentos. A dose recomendada é de 10 a 30 mg/kg/dia¹⁸.

Opções Terapêuticas

A desferroxamina e a deferiprona são os medicamentos quelantes de ferro que integram o tratamento convencional da sobrecarga de ferro. Entretanto, como descrito a seguir, esses medicamentos possuem indicações distintas²⁰. A terapêutica com esses medicamentos é orientada pelo grau de sobrecarga de ferro, aliada à necessidade de transfusões sanguíneas pelos pacientes².

1. Desferroxamina

A desferroxamina está registrada no Brasil desde 1981 e é indicada em casos de sobrecarga de ferro em pacientes acometidos por betatalassemia, doença falciforme e síndrome mielodisplásica, assim como outras anemias dependentes de transfusões sanguíneas recorrentes e enfermidades que aumentam a concentração de ferro. A desferroxamina também é indicada no tratamento do acúmulo crônico do alumínio²¹.

Algumas características da desferroxamina, como sua meia-vida curta e a incapacidade de ser absorvida no intestino, exigem que o tratamento seja feito por meio de infusão subcutânea, por 8 a 12 horas, normalmente em período noturno, cinco a sete vezes por semana². A dose de desferroxamina depende do grau de sobrecarga de ferro e da idade do paciente. Normalmente, em sobrecarga estabelecida, a dose é de 20 a 60 mg/kg/dia. Em casos de sobrecarga excessiva de ferro, o medicamento é administrado por infusão intravenosa contínua²¹.

O aparelho infusor permite a adaptação de uma seringa que, ajustada ao corpo do paciente, injeta a desferroxamina lentamente no organismo. Além do desconforto para o paciente, devido à duração de infusão e reações cutâneas no local da punção, o equipamento não está amplamente

disponível em muitos países. Estes fatores levam, muitas vezes, à dificuldade de instituição do tratamento e de adesão do paciente ao tratamento. No contexto do Sistema Único de Saúde, a distribuição do aparelho é feita em regime de comodato para que o paciente possa utilizá-lo em casa.

Dentre as reações adversas observadas, as mais comuns incluem: dor no local de aplicação, artralgia/mialgia, dor de cabeça, urticária, náuseas e febre. Distúrbios visuais e auditivos são descritos em terapia prolongada, portanto, sugere-se que essas ocorrências sejam investigadas em pacientes sob uso do medicamento antes do início do tratamento e a cada três meses após o início do mesmo. Como doses excessivas da desferroxamina podem estar associadas ao déficit de crescimento, devem ser monitorados o peso e a altura de crianças tratadas com esse medicamento².

2. Deferiprona

A deferiprona teve seu registro concedido pela ANVISA em 2002. Esse medicamento é indicado para o tratamento do excesso de ferro em pacientes com talassemia *major* para os quais a terapia de quelação com a desferroxamina não é recomendada. Em adultos e crianças acima de dez anos, a posologia da deferiprona é de 25mg/kg, três vezes ao dia (dose máxima de 75mg/kg/dia)²².

As reações adversas mais comumente reportadas com o uso da deferiprona são náuseas, dores abdominais, vômitos, artralgias, aumento dos níveis séricos de alanina transaminase, neutropenia, aumento do apetite e agranulocitose. Em virtude do risco de neutropenia e de agranulocitose, a deferiprona é contra-indicada em pacientes com histórico desses eventos. Semanalmente, recomenda-se a contagem de neutrófilos dos pacientes que estão utilizando este medicamento².

Evidências

Para a síntese das evidências científicas de eficácia e segurança do deferasirox no tratamento da sobrecarga de ferro, foi realizada busca por relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde e por revisões sistemáticas na base de dados do Medline (via PubMed). Adicionalmente, na mesma base, buscaram-se ensaios clínicos para atualização da informação disponível.

Das referências identificadas, foi selecionado o trabalho de McLeod², por ser uma revisão sistemática e estudo de avaliação econômica elaborado por uma agência de avaliação de tecnologias em saúde. Para melhor entendimento do texto, estão descritos os desfechos primários usados nos ensaios clínicos (concentração hepática de ferro – CHF). Até o momento, não foram identificados novos ensaios clínicos que pudessem atualizar esses achados.

Na tabela a seguir, estão descritas as estratégias de busca usadas no MedLine.

Tabela 1 - Estratégia de busca no Medline (via PubMed)

Busca por relatórios de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde	("Iron Overload"[Mesh]) AND ("deferasirox "[Substance Name] OR ICL670A OR ICL670 OR ICL-670 OR ICL-670A OR (ICL 670) OR (ICL 670A) OR Exjade) AND ((technology assessment, biomedical) OR (assessment, biomedical technology) OR (assessments, biomedical technology) OR (biomedical technology assessment) OR (technology assessments, biomedical) OR (biomedical technology assessment) OR (technology assessment) OR (assessment, technology))
Busca por revisões sistemáticas	("Iron Overload"[Mesh]) AND ("deferasirox "[Substance Name] OR ICL670A OR ICL670 OR ICL-670 OR ICL-670A OR (ICL 670) OR (ICL 670A) OR Exjade) AND (systematic[sb])
Busca por ensaios clínicos	("Iron Overload"[Mesh]) AND ("deferasirox "[Substance Name] OR ICL670A OR ICL670 OR ICL-670 OR ICL-670A OR (ICL 670) OR (ICL 670A) OR Exjade) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

1. Eficácia

Na etapa de revisão sistemática do estudo de McLeod² foram recuperados três ensaios clínicos que avaliaram o uso do deferasirox em comparação a desferroxamina: Cappellini⁴, Piga⁵ e Vichinsky²³. Não foram localizados estudos nos quais o deferasirox foi comparado à deferiprona.

Adicionalmente, foram encontrados ensaios clínicos que avaliaram a desferroxamina em comparação à deferiprona associada ou não à desferroxamina.

De modo geral, a qualidade metodológica de todos os estudos foi baixa, pois o processo de aleatorização e de mascaramento dos pesquisadores e participantes dos estudos não foi relatado²⁴.

Dos estudos que avaliaram o deferasirox, o estudo de não-inferioridade de Cappellini⁴ envolveu o maior número de participantes (n=586) e seus resultados estão sumarizados a seguir.

Nesse estudo, foram utilizados os seguintes critérios de sucesso de tratamento: (i) pacientes que iniciaram o tratamento com a concentração hepática de ferro (CHF) < 10mg Fe/g/kg e que terminaram com 1–7mg Fe/g/kg; e (ii) pacientes que o iniciaram com a CHF ≥ 10mg Fe/g/kg e que tiveram essa medida reduzida em pelo menos três unidades.

Na avaliação geral, 52,9% (47-58; IC95%) dos pacientes que receberam deferasirox responderam satisfatoriamente ao tratamento, enquanto 66,4% (60,9-72; IC95%) dos pacientes responderam adequadamente à desferroxamina. Isto indica que o deferasirox pode não ter sido tão eficaz quanto a desferroxamina, ou seja, o estudo não comprovou a não-inferioridade do deferasirox em relação à desferroxamina quando são considerados todos os pacientes.

Posteriormente, foi observado que os pacientes com CHF < 7mg Fe/g/kg receberam uma dose de deferasirox com menor equivalência a desferroxamina, apesar de o deferasirox numericamente equivaler à metade da dose de desferroxamina. Nesse subgrupo não foi notada a não-inferioridade do deferasirox em relação à desferroxamina.

Na população com CHF ≥ 7mg Fe/g/kg, a dose do deferasirox foi numericamente equivalente à metade da dose de desferroxamina (ver Tabela 2). Nesse subgrupo foi alcançada a não-inferioridade do deferasirox em relação à desferroxamina.

A união dos dois grupos revela heterogeneidade estatisticamente significativa. Esse fato explicita que os resultados são distintos entre os subgrupos, principalmente devido ao desequilíbrio de dose do deferasirox em relação à desferroxamina, e que a adoção desse resultado isolado pode ser inapropriada. Por outro lado, quando os ensaios clínicos

incluem uma amostra heterogênea de pacientes em termos de idade e de doenças de base, é necessário um cálculo de amostra adequado para uma apropriada análise de subgrupo²⁵. Alternativamente, podem ser empregadas técnicas

que minimizem essas diferenças (como feito em estudos observacionais)²⁶ ou a realização de novos ensaios clínicos que atendam a faixa de idade pretendida e/ou a doença de base²⁷.

Tabela 2 - Resultados do estudo de Cappellini⁴

Nível da CHF antes do início do estudo		Grupo deferassirox	Grupo desferroxamina
< 7 mg Fe/g/kg (nível baixo) †	Posologia (mg/kg/dia)	5-10	20-30
	Número de pacientes	83	87
	Resultado (média ± DP)	5 ± 3,8	0,13 ± 2,2
≥ 7 mg Fe/g/kg (nível elevado) ‡	Posologia (mg/kg/dia)	20-30	35-≥50
	Número de pacientes	185	186
	Resultado (média ± DP)	-5,3 ± 8	-4,3 ± 5,8
Todos os pacientes ¥	Posologia (mg/kg/dia)	5-30	≥20
	Número de pacientes	268	273
	Resultado (média ± DP)	-2,4 ± 8,2	-2,9 ± 5,4

Abreviaturas: CHF - concentração hepática de ferro, DP – desvio-padrão. † Os valores positivos dos resultados refletem um aumento da CHF, ao invés da redução. ‡ Os valores negativos dos resultados apontam uma diminuição da CHF. ¥ O agrupamento dos grupos revela heterogeneidade estatisticamente significativa ($\chi^2 = 45,55$, graus de liberdade = 1, $p < 0,00001$; $I^2 = 97,8\%$).

O estudo de Piga⁵, com um menor número de participantes com betatalassemia, reforçou os achados encontrados por Cappellini⁴ com a posologia de 20mg/kg/dia de defera-

sirox, segundo o qual a eficácia pode ser comparada à da desferroxamina e a dose de deferassirox equivale numericamente à metade da dose de desferroxamina, conforme a Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados do estudo de Piga⁵

	Grupo 10 mg/kg/dia de deferassirox	Grupo 20 mg/kg/dia de deferassirox	Grupo 40mg/kg/dia de desferroxamina
Número de pacientes	24	22	21
Resultado (média ± DP)	-0,4 ± 2,2 †	-2,1 ± 2,6 ‡	-2,0 ± 2,0

Abreviatura: DP – desvio-padrão. † Na posologia de 10mg/kg/dia, o deferassirox foi inferior a desferroxamina (teste $t = 2,56$; graus de liberdade = 43; $p = 0,014$). ‡ Na posologia de 20mg/kg/dia, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o deferassirox e a desferroxamina (teste $t = 0,14$; graus de liberdade = 39; $p = 0,89$).

Com relação aos pacientes com doença falciforme, no estudo de Vichinsky²³, segundo a tabela abaixo, o deferassirox não foi mais eficaz que a desferroxamina na redução da CHF.

Tabela 4 - Resultados do estudo de Vichinsky²³

	Grupo deferassirox	Grupo desferroxamina
Posologia (mg/kg/dia)	5-30	≥20
Número de pacientes	113	54
Resultado (média ± DP) †	-3 ± 6,2	-2,8 ± 10,4

Abreviatura: DP – desvio-padrão. † Diferença considerada estatisticamente não significativa (teste $t = 0,13$; graus de liberdade = 72; $p = 0,896$).

McLeod² relata as dificuldades na comparação dos resultados obtidos com os pacientes que usaram deferassirox e aqueles que usaram desferroxamina. Essas dificuldades foram atribuídas às diferenças na população estudada em relação à: (i) idade e a doença de base (betatalassemia em dois estudos e doença falciforme em outro); (ii) posologia definida pela CHF em dois dos estudos; (iii) diferentes métodos iniciais e finais de mensuração da CHF; e (iv) meios distintos de reportar as mudanças na ferritina sérica entre os ensaios.

Apesar disso, os dados dos ensaios clínicos que envolveram pacientes com betatalassemia^{4,5} sugerem que, na dose de 20mg/kg/dia, o deferassirox apresentou a mesma eficácia que a desferroxamina em termos de redução da CHF. Esse achado foi confirmado pelos critérios de sucesso do tratamento adotados pelos ensaios clínicos na redução desse marcador bioquímico. Em pacientes com doença falciforme, deferassirox não foi mais eficaz que a desferroxamina.

Com exceção da dose de 30mg/kg/dia de deferassirox, usada no estudo de Cappellini⁴, as mudanças na ferritina sérica foram mais favoráveis em pacientes com betatalassemia e doença falciforme que receberam desferroxamina, do que aqueles que receberam deferassirox. Até o momento, não existem ensaios clínicos nos quais foi mensurada a concentração de ferro no miocárdio em pacientes que usaram deferassirox.

Como seguimento ao estudo de Cappellini⁴, foi posteriormente publicado que os pacientes envolvidos no ensaio clínico preferiram receber deferassirox a desferroxamina, no que se refere aos parâmetros satisfação (85,47 vs 38,97%), conveniência (92,91 vs 11,38%), preferência (96,9 vs 0,7%) e disponibilidade a continuar com o tratamento (85,8 vs 13,8%)²⁸. Como limitação, cabe destacar que esses resultados apresentam uma mensuração não validada de resultados descritos por pacientes, apesar de refletirem indiretamente a adesão ao tratamento. No modelo econômico proposto por Delea²⁹, foi estimado que a adesão ao tratamento era de 74% com deferassirox e de 64% com desferroxamina, informação não validada em pesquisas clínicas.

2. Segurança

Nos ensaios clínicos identificados por McLeod² que avaliaram o deferassirox em comparação à desferroxamina, a maioria dos pacientes avaliados (em ambos os grupos) experimentou ao menos uma reação adversa, sendo os distúrbios gastrointestinais os mais comumente relatados. Esses efeitos são mais corriqueiros em crianças e são dose-dependentes²⁰.

As crises dolorosas relacionadas à anemia falciforme foram relatadas em cerca de um terço dos pacientes avaliados no

ensaio clínico de Vichinsky²³, em ambos os grupos. De modo semelhante aos ensaios clínicos, estudos de seguimento de longa duração revelam que não existem diferenças estatisticamente e clinicamente significativas no perfil de reações adversas nos pacientes que utilizaram deferassirox em comparação à desferroxamina².

Entretanto, dados de reações adversas do deferassirox pós-comercialização apontaram casos fatais, agudos e irreversíveis de insuficiência renal e citopenias (incluindo agranulocitose e trombocitopenia)³⁰. A agência norte-americana *Food and Drug Administration* detalhou essas reações adversas com algumas limitações, tal como o registro duplo do mesmo evento adverso³¹. As mais prevalentes envolveram o sistema gastrointestinal (que inclui danos hepáticos), renal e sanguíneo. Esse fato fez com que as informações de bula fossem atualizadas e induziu maior sensibilização dos profissionais de saúde em relatarem qualquer reação adversa relacionada ao uso do deferassirox. No Brasil, o laboratório fabricante do medicamento também alterou a bula do produto.

Informações Econômicas

No trabalho desenvolvido por McLeod² foram revisados todos os estudos de custo-efetividade que avaliaram o uso do deferassirox em pacientes com sobrecarga de ferro. Dos oito estudos identificados, apenas um está disponível em formato de artigo²⁹ e sete são pôsteres publicados em congressos científicos. Desses pôsteres, um foi elaborado na perspectiva brasileira³¹.

O estudo de Delea²⁹ é uma análise de custo-efetividade no qual o deferassirox foi comparado à desferroxamina no tratamento de pacientes com sobrecarga de ferro associada à betatalassemia, na perspectiva do sistema de saúde dos Estados Unidos, em um horizonte temporal de 50 anos.

No modelo adotado foi presumido que, em longo prazo, o uso de quelantes de ferro previne o desenvolvimento de doenças cardíacas e mortalidade, e que a adesão ao tratamento com deferassirox foi superior à desferroxamina (74 vs 64%). O risco de doença cardiovascular e mortalidade foram inversamente relacionados à adesão ao tratamento.

Com relação à qualidade de vida, também foi presumido que os pacientes terão maior benefício se estiverem livres de complicações cardíacas e que os benefícios serão maiores na administração oral em relação à administração subcutânea. No modelo não foram incorporadas informações das consequências relacionadas às reações adversas. Para cada ponto percentual de diminuição da adesão, foi atribuído o aumento do risco cardiovascular em 7,3% e com o desenvolvimento de risco cardiovascular, a mortalidade foi estimada em 16%.

A relação incremental de custo-efetividade do deferisirox em relação à desferroxamina foi de US\$28.255/QALY. O medicamento foi considerado custo-efetivo, tendo em consideração um limiar de US\$50.000/QALY.

Não existem informações suficientes que permitam avaliar criticamente o trabalho realizado na perspectiva brasileira. No entanto, com base em algumas características do estudo de Delea e do pôster brasileiro, como semelhança da população (pacientes com betatalassemia), semelhança no horizonte temporal adotado (50 anos), sobreposição de dados e de autores (alguns patrocinados pelo detentor do registro), presumiu-se que ambos os trabalhos usaram o mesmo modelo econômico. Possivelmente, o uso do modelo partiu da adoção de parâmetros de efetividade semelhantes (sobrevida livre de complicações, sobrevivida com doença cardíaca, morte, adesão ao tratamento e qualidade de vida) com diferenças no uso de recursos e custos.

O trabalho brasileiro revelou que a razão incremental de custo-efetividade do deferisirox em comparação à desferroxamina é de US\$ 23.425/QALY. Porém, a ausência de algumas informações no pôster sugere cautela na interpretação dos resultados, uma vez que não foi possível avaliar a validade das fontes de dados utilizadas (ausência de descrição dos recursos utilizados separados dos custos do medicamento), do método (ausência de detalhes da análise de sensibilidade) e dos parâmetros assumidos no modelo econômico (como a extrapolação da adesão e sobrevivida em 50 anos).

Considerando as dificuldades relacionadas ao desenvolvimento de modelos econômicos que adotam grandes horizontes temporais, seriam necessárias informações validadas sobre as consequências da sobrecarga de ferro em longo

contexto brasileiro ou à ausência de acompanhamento sistematizado dos pacientes acometidos pelas doenças de base.

Estimativa do custo de tratamento

Atualmente, são comercializados no mercado brasileiro três medicamentos para o tratamento da sobrecarga de ferro (deferiprona, desferroxamina e deferisirox). Para efeito de comparação do custo de tratamento mensal dos três medicamentos, foram utilizados os preços fábrica máximos autorizados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), a amplitude posológica e a frequência de administração em um paciente adulto de 70kg.

Cabe ressaltar que, diferentemente da deferiprona e do deferisirox, que são comprimidos administrados por via oral, a desferroxamina é administrada por meio de uma bomba de infusão subcutânea portátil, por um período de 8 a 12 horas ao dia. Dessa forma, considerando a necessidade do paciente possuir a bomba de infusão, acrescentou-se ao custo de tratamento o gasto com a aquisição da mesma. A bomba usada para o cálculo de custo de tratamento foi a da marca *Infusa T Medis*, comercializada no Brasil pela distribuidora de materiais hospitalares CEI Com. Exp. Imp. de Materiais Médicos Ltda por R\$3.300,00. Apesar da garantia desse produto ser de um ano, considerou-se que a vida útil do produto seria de 5 anos, de acordo com informação prestada pela Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta). Portanto, diluiu-se o custo de aquisição em 60 meses, apurando-se o custo mensal de R\$55,00.

A seguir, é apresentada a comparação de custo de tratamento dos medicamentos deferiprona, desferroxamina e deferisirox:

Tabela 5 - Comparação de custo de tratamento da sobrecarga de ferro em um paciente de 70kg.

Medicamento	Apresentação	Preço Fábrica (ICMS 18% - lista positiva)	Preço por miligrama	Posologia diária (mg)		Valor mensal (R\$)	
				Mín	Máx	Mín	Max
Deferisirox	125 MG COM DISP CT BL AL/AL X 28	R\$ 553,78					
	250 MG COM DISP CT BL AL/AL X 28	R\$ 1.107,56	R\$ 0,16/mg	10	30	3.322,68	9.968,04
	500 MG COM DISP CT BL AL/AL X 28	R\$ 2.215,13					
Desferroxamina	500 MG PÓ LIOF CT 5 FA VD INC + 5 AMP DIL	R\$ 159,22	R\$ 0,06/mg	20	60	6.524,90†	11.874,69†
Deferiprona	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100	R\$ 877,7	R\$ 0,02/mg	75		2.764,94	

† Já considerando o custo mensal da bomba de infusão de R\$55,00. Fonte: http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmcd/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf, acessado em 17/02/2009. A amplitude posológica e a frequência de uso estão disponíveis no texto.

As estimativas apresentadas na Tabela 5 demonstram uma grande variação no custo do tratamento dependendo da posologia e do medicamento considerado. Entretanto, independente da posologia adotada, a desferroxamina apresenta o maior custo de tratamento. Com a deferiprona, por sua vez, obteve-se o menor custo de tratamento.

No que se refere ao impacto do tratamento da sobrecarga de ferro no Brasil, o maior gasto está associado a pacientes com anemia falciforme, considerando sua maior prevalência e tempo de sobrevida. Com o aumento da expectativa de vida, é possível que a síndrome mielodisplásica acometa um número cada vez maior de pessoas, levando a um gasto crescente em médio prazo.

Considerações Finais

A sobrecarga de ferro é a principal complicação da transfusão sanguínea recorrente, usada para o tratamento da betalassemia, doença falciforme, síndrome mielodisplásica e outras anemias raras. Dentre os medicamentos atualmente disponíveis no Brasil para o tratamento da sobrecarga crônica de ferro, a desferroxamina atende a um maior número de indicações e está associada a uma sobrevida de aproximadamente 50 anos; entretanto, a adesão é baixa, devido às dores e intolerância à infusão subcutânea³. A deferiprona, apesar de ser administrada por via oral, tem uso limitado por seu perfil de reações adversas³. Esses fatos, fazem com que um novo medicamento quelante de ferro, administrado por via oral, seja atrativo, desde que seja efetivo, induza maior adesão ao tratamento e melhore a qualidade de vida dos pacientes com sobrecarga de ferro.

As evidências disponíveis revelam que, em curto período de tempo (12 meses), existe uma pequena diferença entre os quelantes de ferro em termos da eficácia terapêutica para a redução da concentração hepática de ferro e da ferritina sérica. Ainda é incerto como esses parâmetros podem ser utilizados para avaliar a concentração de ferro em outros órgãos, como o coração, ou desfechos de longo prazo, como mortalidade. Dos medicamentos quelantes disponíveis, apenas a desferroxamina possui efeitos comprovados sobre a morbi-mortalidade.

Os resultados de satisfação do paciente e a adesão ao tratamento com deferasirox sugerem alguma superioridade em relação à desferroxamina, entretanto esses parâmetros não foram avaliados nos ensaios clínicos ou foram mensurados de modo inapropriado. É possível que a adesão esteja relacionada à situação clínica do paciente.

Dentre as reações adversas descritas atribuídas ao deferasirox, destacam-se aquelas relacionadas aos distúrbios gastrointestinais e aumento da concentração sérica de creatinina. Apesar de alguns relatos agudos, fatais e irreversíveis de citopenia ou insuficiência renal, a relação causal destes eventos com deferasirox é incerta.

Informações sobre as consequências em longo prazo do uso de quelantes de ferro precisam ser mais bem apuradas, como reações adversas, aderência, morbidade e mortalidade. Uma estratégia para sistematização dessas informações seria a criação de uma base de dados de monitoramento dos pacientes que utilizam esses medicamentos.

Pesquisas de validação de novas técnicas diagnósticas precisam ser realizadas, como a mensuração do ferro cardíaco, assim como investigações da relação entre esses marcadores e as consequências em longo prazo para os pacientes.

No Brasil, existe uma demanda reprimida de pacientes que necessitam de aparelho infusor para quelação de ferro. Entretanto, a oferta do equipamento é restrita e sua aquisição ocorre por meio de importação. Além da dificuldade de manutenção do dispositivo, seu preço é inacessível para a maioria da população brasileira. O fomento ao desenvolvimento de um aparelho infusor nacional revela-se estratégico para o maior acesso dos pacientes que recorrem a transfusões sanguíneas recorrentes.

O perfil da sobrecarga de ferro e as características do medicamento fazem com que a dispensação do deferasirox seja feita em caráter excepcional no âmbito do Sistema Único de Saúde³². Na saúde suplementar, a cobertura dos medicamentos quelantes é obrigatória somente quando prescrito pelo médico assistente, em regime hospitalar, e de acordo com as indicações previstas na bula³³.

Finalmente, considerando o exposto neste boletim, alguns aspectos importantes devem ser considerados na escolha do medicamento para o tratamento da sobrecarga de ferro, dentre os quais destacam-se: a eficácia e o perfil de segurança demonstrados nos ensaios clínicos; as particularidades de cada medicamento que influenciam a adesão do paciente ao tratamento; e as estimativas de custo com cada uma das opções escolhidas.

Agradecimento

À Dra. Merula Emmanouel Anargyrou Stagall, presidente da Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), pelos esclarecimentos relevantes a respeito do tema.

Referências

1. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2001 Feb-Apr;22(1-2):1-87.
2. McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, Dickson R, Dundar Y, Greenhalgh J, Modell B, Olujohungbe A, Telfer P, Walley T. 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 Jan;13(1):iii-iv, ix-xi, 1-121.
3. Smith K, Gibson V. Review of iron chelators (deferasirox, deferiprone, desferrioxamine) for iron overload. London-New Drugs Group APC/DTC Briefing. October 2007
4. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, Aydinok Y, Kattamis A, Kilinc Y, Porter J, Capra M, Galanello R, Fattoum S, Drelichman G, Magnano C, Verissimo M, Athanassiou-Metaxa M, Giardina P, Kourakli-Symeonidis A, Janka-Schaub G, Coates T, Vermynen C, Olivieri N, Thuret I, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Marks P, Alberti D. 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.
5. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, Donato G, Bordone E, Lavagetto A, Zanaboni L, Sechaud R, Hewson N, Ford JM, Opitz H, Alberti D. 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 Jul;91(7):873-80.
6. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, Di Gregorio F, Garozzo G, Malizia R, Magnano C, Mangiagli A, Quarta G, Rizzo M, D'Ascola DG, Rizzo A, Midiri M. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis.* 2002 Mar-Apr;28(2):196-208.
7. Ha SY, Chik KW, Ling SC, Lee AC, Luk CW, Lam CW, Ng IO, Chan GC. A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin.* 2006;30(2):263-74.
8. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006 May 1;107(9):3738-44.
9. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2003 Apr;121(1):187-9.
10. Gomber S, Saxena R, Madan N. Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassemic children. *Indian Pediatr.* 2004 Jan 7;41(1):21-7.
11. Galanello R, Kattamis A, Piga A, Fischer R, Leoni G, Ladis V, Voi V, Lund U, Tricta F. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating-deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica.* 2006 Sep;91(9):1241-3.
12. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Roughton M, Assomull R, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007 Apr 10;115(14):1876-84.
13. Riddington C, Wang W. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003146.
14. Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta). Disponível em: <http://www.abrasta.org.br/>. Acesso em 19.02.2009.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados. *Gestação em Mulheres com Doença Falciforme.* Fevereiro de 2006.
16. Wells RA, Leber B, Buckstein R, Lipton JH, Hasegawa W, Grewal K, Yee K, Olney HJ, Larratt L, Vickars L, Tinmouth A. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leuk Res.* 2008 Sep;32(9):1338-53.
17. Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas: protocolo de exclusão. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2004, vol. 26, no. 4, pp. 263-267.
18. Novartis Biociências S.A. Exjade™: deferasirox. 2009.
19. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com>. 2009

20. Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference . [Internet database]. London : Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically. 2009.
21. Novartis Biociências S.A. Desferal®: mesilato de deferoxamina. 2009.
22. Farmalab Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda. Ferriprox®: deferiprona. 2009
23. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, Files B, Hassell K, Kelly P, Wilson F, Bernaudin F, Forni GL, Okpala I, Ressayre-Djaffer C, Alberti D, Holland J, Marks P, Fung E, Fischer R, Mueller BU, Coates T; Deferasirox in Sickle Cell Investigators. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007 Feb;136(3):501-8.
24. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. January 2009.
25. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess*. 2001;5(33):1-56.
26. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ*. 2005 Apr 30;330(7498):1021-3.
27. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet*. 2005 May 7-13;365(9471):1657-61.
28. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, Lai ME, Mangiagli A, Strauss G, Girot R, Watman N, Ferster A, Loggetto S, Abish S, Cario H, Zoumbos N, Vichinsky E, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Abetz L, Rofail D, Baladi JF. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther*. 2007 May;29(5):909-17.
29. Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(4):329-42.
30. Kontoghiorghes GJ. Deferasirox: uncertain future following renal failure fatalities, agranulocytosis and other toxicities. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 May;6(3):235-9.
31. Calabró A, Delea TE, Sofrygin O, Coates TD, Phatak PD, Araújo A. Cost-effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox (Exjade®) versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassemic patients: a brazilian perspective. *European Hematology Association (EHA), Amsterdam, The Netherlands, June 17, 2006. Abstract #309.31. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Newsletter. Volume 1, Number 1. Fall 2007.*
32. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.869 de 04 de setembro de 2008. Altera o Anexo II da Portaria nº 2.577/GM de 27 de outubro de 2006, que aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução Normativa - RN nº 167, de 10 de janeiro de 2008, que atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

Glossário

Em destaque

Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS)

O Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, subsidiou a criação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), com o objetivo de congregar gestores e Instituições de Ensino e Pesquisa para a promoção e desenvolvimento de prioridades em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para o Sistema Único de Saúde (SUS).

A REBRATS também objetiva disseminar estudos e pesquisas em ATS, padronizar metodologias, validar e atestar a qualidade dos estudos, instituir formação profissional e educação continuada, bem como estabelecer mecanismos para monitoramento do horizonte tecnológico, facilitando dessa maneira o processo de incorporação, retirada ou decisão pela continuidade de tecnologias de saúde no âmbito do SUS.

Para facilitar a operacionalização da REBRATS, foram criados cinco grupos de trabalho de acordo com a afinidade pelos temas propostos, sendo: (i) estudos e pesquisas prioritários no campo da ATS; (ii) padronização de metodologias; (iii) formação profissional e educação continuada; (iv) disseminação e informação; e (v) monitoramento do horizonte tecnológico.

As atividades de curto prazo executadas no segundo semestre de 2008 pelos grupos de trabalho foram: (a) revisão das diretrizes de elaboração de Pareceres Técnico-Científicos em ATS para o Ministério da Saúde; (b) associação com a equipe Sentinela em Ação para curso à distância de Saúde Baseada em Evidências; (c) proposta para organização de livro / artigos sobre os resultados dos mestrados profissionais e especializações; (d) levantamento preliminar sobre grupos e redes que trabalham com monitoramento de tecnologias; e (e) definição do formulário de solicitação de estudos em ATS, que está disponível no ambiente eletrônico da Rebrats.

Mais informações sobre a REBRATS estão disponíveis no endereço: www.saude.gov.br/rebrats

Expediente

Redação

Marcus Tolentino Silva
Vania Cristina Canuto Santos

Colaboradores

Aline Monte de Mesquita
Cintia Maria Gava
Clarisse Lopes de Castro Lobo
Everton Nunes da Silva
Gabriela Mosegui
Luis Henrique Furlan
Misani Akiko Kanamota Ronchini
Rodolfo Delfini Cançado
Suzana Yumi Fujimoto
Taís Freire Galvão

Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal d'Oliveira
Clarice Alegre Petramale
Isabela Santos
Flávia Tavares Silva Elias

Conselho Consultivo

Adolfo Rubinstein
Afrânio Lineu Kritsky
Carlos José Coelho de Andrade
Cid Manso de Mello Vianna
Cláudia Garcia Serpa Osório de Castro
Giacomo Balbinotto Neto
Hillegonda Maria Dutilh Novaes
Lenita Wannmacher
Luis Guilherme Costa Lyra
Ronir Raggio Luiz
Rosimary Terezinha de Almeida
Sebastião Loureiro
Thais Queluz

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: brats@anvisa.gov.br