

**ESTA PALESTRA NÃO PODERÁ
SER REPRODUZIDA SEM A
REFERÊNCIA DO AUTOR**

XXII Jornada Regional de Hematologia e Hemoterapia
VIII Encontro Regional de Enfermagem em Hemoterapia e Hemovigilância
I Encontro Regional de Farmácia em Hematologia e Hemoterapia

Terapia Quelante Oral em pacientes com Sobrecarga de Ferro

Nathália Martins Beserra
Farmacêutica Hemoce

Sobral 2017

Ferro como elemento essencial

- ▶ 1. Sua quantidade total, no adulto, é de aproximadamente 3,5 a 4 g
- ▶ 2. Maior parte (de 1,5 a 3,0 g) está ligada ao heme da hemoglobina e tem como principal função a oxigenação dos tecidos, e outra parte está armazenada sob a forma de ferritina ou de hemossiderina nas células do sistema mononuclear fagocitário, principalmente no fígado, na medula óssea e no baço.
- ▶ Obtido de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes.
- ▶ A quantidade de ferro absorvida diariamente equivale à quantidade excretada (\pm 1 a 2 mg/dia), e 20 a 30 mg/dia de ferro do organismo são continuamente reciclados através de um eficiente sistema de reutilização desse metal

Ferro como elemento essencial

- ▶ Fisiologicamente, o organismo não é capaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo quando há sobrecarga dele; portanto, o aumento progressivo do aporte de ferro, por via gastrointestinal ou parenteral, leva impreterivelmente à condição patológica de sobrecarga de ferro
- ▶ O aumento progressivo do aporte de ferro, seja por via intestinal seja por via parenteral, leva impreterivelmente à condição patológica de sobrecarga de ferro
- ▶ Síndromes clínicas que podem resultar no acúmulo de ferro:
 - ▶ Primária (hemacromatose hereditária) e
 - ▶ Secundária (Transfusional e Não-Transfusional)

Principais situações clínicas

- ▶ 1. HEMOSSIDEROSE PRIMÁRIA: HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA
 - ▶ Doença genética do metabolismo do ferro caracterizada por aumento da absorção intestinal e acúmulo progressivo do metal em diferentes órgãos do organismo
 - ▶ O excesso de ferro causa dano tecidual e fibrose com lesão irreversível e comprometimento funcional de vários órgãos entre os quais os mais comumente afetados são fígado, pâncreas e coração.
 - ▶ Hemocromatose associada ao HFE e hemocromatose não associada ao HFE

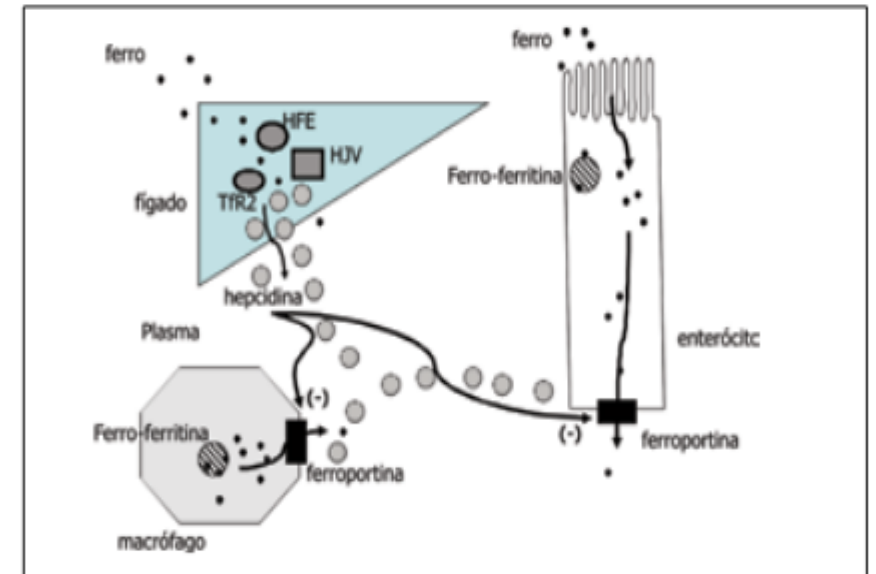


Figura 1. Modelo proposto para a patogênese da HH (modificado de Pietrangelo 2006b; Pietrangelo 2010). HFE: gene da hemocromatose; HJV: hemojuvelina; TFR2: receptor 2 da transferrina.

Principais situações clínicas

▶ 2. HEMOSSIDEROSE SECUNDÁRIA

▶ ASSOCIADA A TRANSFUSÃO RECORRENTE DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

- ▶ TALASSEMIA MAIOR
- ▶ ANEMIA FALCIFORME
- ▶ ANEMIA APLÁSICA REFRATÁRIA
- ▶ SÍNDROME MIELODISPLÁSICA
- ▶ SÍNDROME DE BLACKFAN-DIAMOND
- ▶ APLASIA PURA DA SÉRIE ERITROIDE
- ▶ LEUCEMIAS

▶ NÃO-ASSOCIADA A TRANSFUSÃO

- ▶ DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA
- ▶ PORFIRIA
- ▶ SOBRECARGA AFRICANA DE FERRO





- ▶ **CONCENTRADO DE HEMÁCIAS:**
 - ▶ 1ml = 1,16mg ferro
 - ▶ 200 - 250mg Fe/ bolsa 200ml
- ▶ **DEPENDENTES DE TRANSFUSÃO:**
 - ▶ 10 Und bolsa = 2g ferro
- ▶ **TRANSFUSÕES REPETIDAS** promovem acúmulo de ferro
 - ▶ Mas aliviam as complicações da anemia e a expansão compensatória da medula óssea

❖ **Repetidas transfusões de sangue promovem acúmulo de ferro ;**

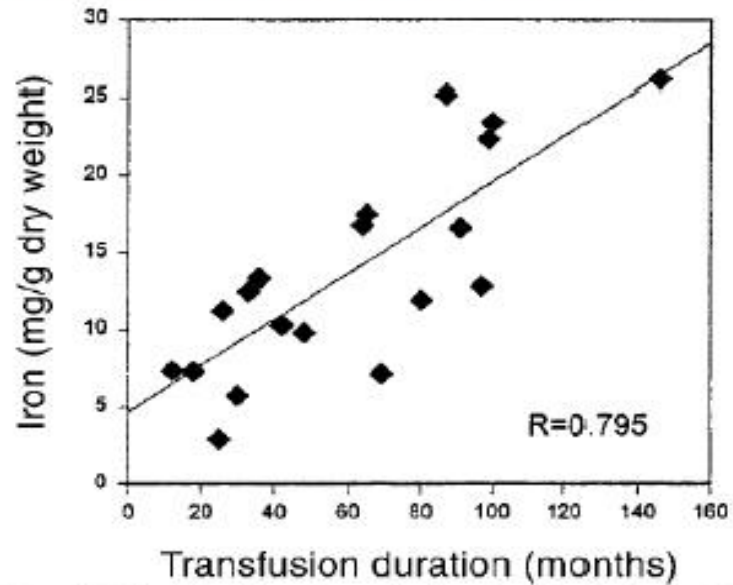
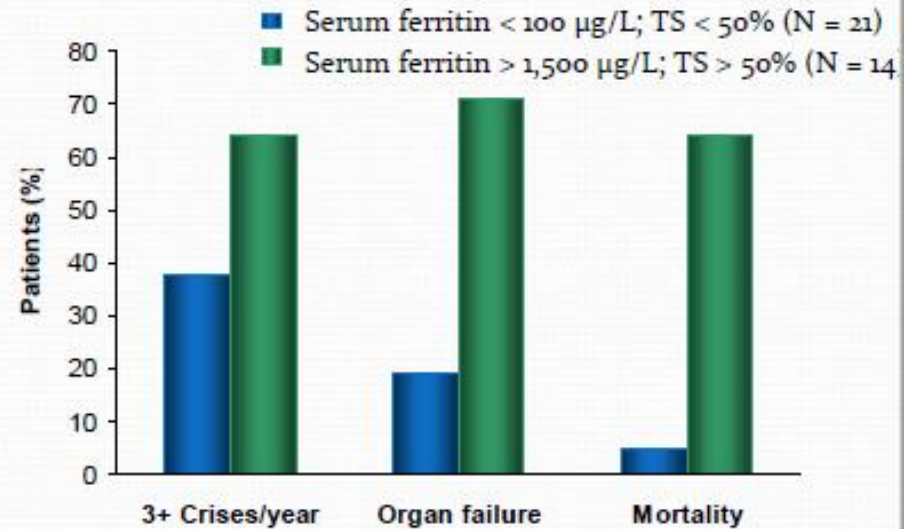


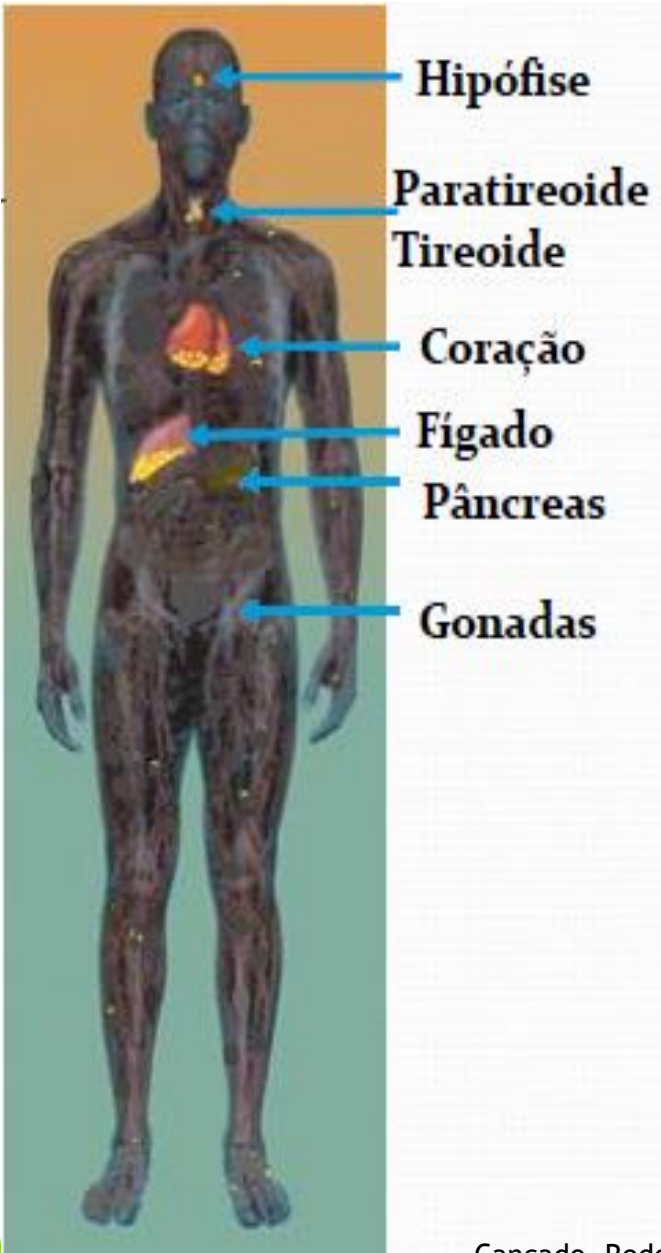
Figure 1. Relationship of liver iron to duration of transfusion therapy. The significant correlation ($P < .001$) between transfusion duration, in months, and liver iron on biopsy specimen.

Harmatz P, 2000



Pacientes com baixos níveis de ferritina e saturação de transferrina tem menor incidência de crises dolorosas, falência de órgãos e morte quando comparado aqueles que tem sobrecarga de ferro

Ballas S, 2001



Sobrecarga de ferro e Doença Falciforme

- ▶ Causas de morte em 141 pacientes adultos com DF¹
 - 7.0% morreram devido sobrecarga de ferro e 11.4% de cirrose
 - 43.8% de pacientes com cirrose morreram de sobrecarga de ferro comparado com 2.4% de pac. sem cirrose ($p < 0.001$)
- ▶ O estudo multicêntrico de sobrecarga de ferro com 199 pac falciformes transfundidos ²
 - Correlação positiva entre gravidade da sobrecarga de ferro (ferritina) e a frequência de hospitalização;
 - Pacientes que morreram começaram terapia transfusional e quelação mais tardiamente do que aqueles que sobreviveram;

1. Darbari DS, et al. Am J Hematol. 2006;81:858-63.

2. Fung EB, et al. Am J Hematol. 2007;82:255-65.

Diagnóstico

▶ CLÍNICO

- ▶ Os sinais clínicos mais freqüentes ao diagnóstico são: hepatomegalia, esplenomegalia, baixa estatura e artropatia.
- ▶ Com o decorrer do tempo e sem a instituição de tratamento adequado, outros sintomas e sinais somam-se àqueles, tais como: fibrose portal, já observada após dois anos de transfusão; cirrose hepática e insuficiência hepática; adelgaçamento e hiperpigmentação da pele (decorrente do aumento da melanina nas camadas basais, aliado à atrofia da pele).

- ▶ Das manifestações endócrinas, destacam-se hipogonadismo hipogonadotrófico, *diabetes mellitus* (secundário ao acúmulo excessivo de ferro nas células beta-pancreáticas e ao desenvolvimento de resistência à insulina) e hipotireoidismo.
- ▶ O comprometimento cardíaco é uma das principais complicações da sobrecarga de ferro, considerado como principal responsável pelo óbito nos pacientes portadores de talassemia beta maior (2/3 dos casos) e também de importância expressiva na morbimortalidade de pacientes com anemia falciforme e mielodisplasia.

Diagnóstico

▶ Método Direto

- ▶ análise da concentração hepática de ferro (CHF) por biópsia

▶ Método Indireto

- ▶ Saturação de transferrina →
- ▶ Ferritina sérica
- ▶ ressonância nuclear magnética (RNM) do fígado e/ou coração
- ▶ SQUID (Superconducting Quantum Interference Device)

CUIDADO:

Inflamação , infecção, problema hepático pode elevar os valores de ferritina. Paciente com DF podem ter os valores de ferritina elevados por semanas após episódio de crise vaso-oclusiva.

Diagnóstico

Quadro 1. Vantagens e desvantagens dos principais métodos de avaliação do conteúdo corporal de ferro para o diagnóstico de sobrecarga de ferro¹⁴⁻¹⁶

Método	Vantagens	Desvantagens
Análise da concentração hepática de ferro (CFH por biópsia)	<ul style="list-style-type: none">- Método validado como padrão de referência- Medida direta da CFH que reflete, de maneira bastante precisa, o conteúdo total de ferro corpóreo- Quantitativo, elevada sensibilidade e especificidade- Permite análise histológica do parênquima hepático	<ul style="list-style-type: none">- Método invasivo, não isento de complicações- Risco de obtenção de material inadequado, especialmente em pacientes com fibrose ou cirrose hepática- Distribuição do ferro não é homogênea- Requer médicos habilitados, teste de custo elevado e de disponibilidade limitada a alguns centros
Ferritina sérica	<ul style="list-style-type: none">- Fácil utilização- Não-invasivo- Baixo custo, boa reprodutibilidade	<ul style="list-style-type: none">- Mensuração indireta de depósito de ferro- Sofre influência de vários fatores: inflamação, infecção, câncer, disfunção hepática- Requer determinação seriada para análise comparativa
SQUID (Superconducting Quantum Interference Device)	<ul style="list-style-type: none">- Não-invasivo- Correlação linear com a CFH- Pode ser repetido frequentemente	<ul style="list-style-type: none">- Medida indireta da CFH- Custo elevado- Disponibilidade limitada de aparelho e necessidade de técnicos qualificados
Ressonância Nuclear Magnética	<ul style="list-style-type: none">- Método não-invasivo- Medida indireta da CFH- Disponível na maioria dos centros	<ul style="list-style-type: none">- Medida indireta da CFH- Requer qualificação técnica- Metodologia em processo de padronização e validação

Diagnóstico

Quadro 2. Estratificação dos pacientes de acordo com o grau de sobrecarga de ferro²⁰

Variável Normal	Sobrecarga de ferro			
	Leve	Moderada	Grave	
Ferritina (ng/mL)	< 300	≥ 300 a < 1000	≥ 1000 a < 2500	≥ 2500
Concentração Hepática de Ferro (mg Fe/g)	< 2	3 a 7	>7 a <15	≥ 15
T2* (ms)	≥ 20	≤ 14 a = 20	≥ 8 a < 14	< 8
Ferro lábil plasmático (μM)	0 a 0,4	> 0,4	> 0,4	> 0,4

Tratamento na sobrecarga de ferro

- ▶ HEMOSSIDEROSE 1ª: HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA
 - ▶ Sangria
 - ▶ Exceto em casos em que o paciente não tolera flebotomia em função de anemia ou hipotensão
- ▶ HEMOSSIDEROSE 2ª:
 - ▶ Quelantes do ferro
 - ▶ Desferrioxamina (SC - frasco ampola 500mg)
 - ▶ Deferiprone (comprimido de 500mg)
 - ▶ Deferasirox (comprimido dispersível: 125, 250 e 500mg)

Objetivo da Quelação: Retirada do ferro dos tecidos, prevenir dano tecidual e aumentar a sobrevida do paciente.



Tratamento na sobrecarga de ferro

Quadro 3. Principais características dos agentes quelantes de ferro disponíveis no Brasil

Variável	Fármaco		
	Desferroxamina	Deferiprona	Deferasirox
Proporção Quelante:ferro	1:1	3:1	2:1
Dose habitual	20 a 60 mg/kg/dia	75 mg/kg/dia	20 a 30 mg/kg/dia
Via e periodicidade de administração	Subcutânea (ou intravenosa), durante 8 a 12 horas, 5 a 7 dias por semana	Oral, 3 vezes por dia	Oral, uma vez por dia
Meia vida plasmática	20 a 30 minutos	< 2 horas	8 a 16 horas
Excreção	Renal e hepática	Renal	Hepatobiliar
Eventos adversos	Reações cutâneas no local de aplicação, retardo de crescimento, alterações oftalmológicas, auditivas, ósseas, e neurológicas	Transtornos gastrintestinais, neutropenia e agranulocitose, artralgia e artrite, elevação das enzimas hepáticas, redução de zinco	Transtornos gastrintestinais, erupções cutâneas, elevação leve da creatinina sérica, elevação das enzimas hepáticas
Condições de Registro no Brasil	Aprovada em todas as condições de sobrecarga de ferro e intoxicação por alumínio	Aprovada somente para pacientes com talassemia beta maior* que não toleraram ou não obtiveram resposta adequada ao DFO	Aprovada para pacientes** com talassemia beta maior, doença falciforme, síndrome mielodisplásica e outras anemias hereditárias ou adquiridas com sobrecarga de ferro

*para pacientes com mais de 6 anos de idade; **para pacientes com mais de 2 anos de idade

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas -

Portaria SAS/MS nº1.324, de 25 de novembro de 2013.

- ▶ Anemia crônica não ferropriva que requeiram transfusões sanguíneas regulares (mais de 6 transfusões/ano):
 - ▶ Ferritina sérica acima de 1.000 ng/mL ou
 - ▶ 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

- ▶ Critério para uso do Quelante oral:
 - ▶ Impossibilidade de uso da desferroxamina

O QUELANTE ORAL PADRONIZADO PELA COASF É O DEFERASIROX

Quelantes do ferro: Deferasirox

Contra-indicado nas situações:

- ▶ pacientes com depuração de creatinina abaixo de 40mL/min ou creatinina sérica acima de 2 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 hematopoiética ou não, nos quais a baixa expectativa de vida não traz benefícios da terapia quelante



Exames:
Anti HCV
HBsAg
Proteinúria 24h
Creatinina
Clearance de
Creatinina
BHCG

Quelante do ferro: Deferasirox

- ▶ Iniciar após aprox. 10 - 20 und hemácias ($>1000\mu\text{g/L}$)
- ▶ Dose Inicial: 20 mg/kg/dia, e dose máxima: 40 mg/kg/dia.
- ▶ Dissolver em 100 a 200ml de água, suco de maçã ou suco de laranja
- ▶ Não usar colher e copo de metal
- ▶ Administrar meia hora antes da alimentação (jejum)
- ▶ Administrar uma vez ao dia
- ▶ Medicamentos contendo Alumínio não podem ser usados durante o tratamento
- ▶ Comprimidos de 125, 250 e 500mg

Quelante do ferro: Deferasirox

- ▶ Recomenda-se que a ferritina sérica seja monitorada todo mês e que a dose de EXJADE seja ajustada, se necessário, a cada 3 a 6 meses, baseada na tendência da ferritina sérica.
- ▶ Ajustes de dose podem ser feitos por etapas de 5 a 10 mg/kg e de acordo com as respostas individuais dos pacientes e seus objetivos terapêuticos (manutenção ou redução de sobrecarga de ferro).
- ▶ Se a ferritina sérica cair consistentemente abaixo de 500 microgramas/L, deve ser considerada a interrupção do tratamento.

Quelante do ferro: Deferasirox

► Reações Adversas:



Náusea/Vômito



Diarréia



Erupção cutânea

Outras reações: dor abdominal ou estomacal particularmente após o medicamento, aumento da creatinina, pancreatite, cálculo biliar, aumento do TGO, TGP;

Obrigada

Email: thalia_martins@hotmail.com