



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 38, DE 21 DE JANEIRO DE 2026.

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

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Sobrecarga de Ferro no Brasil e as 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 Relatório de Recomendação nº 1024 e o Registro de Deliberação nº 1022/2025 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a 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/SAES/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 <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, 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 (efeitos ou eventos adversos) 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 suas competências 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 a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 7, de 23 de fevereiro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 41, de 1º de março de 2018, Seção 1, pág. 58.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES
FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE SOBRECARGA DE FERRO

1 INTRODUÇÃO

Diversos processos metabólicos e bioquímicos do organismo humano são dependentes da atividade férrica, como transporte de oxigênio, síntese de DNA e respiração mitocondrial, tornando-a vital para manutenção fisiológica do organismo¹⁻³. A reserva corporal fisiológica de ferro varia, em média, entre 3 g a 5 g, sendo que 67% encontram-se na forma de hemoglobina, dentro do eritrócito (hemácia)^{3,4}.

No trato gastrointestinal, no enterócito, o ferro pode ser armazenado como ferritina, se a taxa de saturação de transferrina estiver normal ou aumentada no sangue periférico; ou pode ser transportado pela membrana basolateral a caminho da circulação, se os valores da saturação da transferrina estiverem baixos no sangue periférico. O transporte do ferro através da membrana basolateral é mediado pela ferroportina, que transporta Fe^{2+} ao plasma, sendo oxidado a Fe^{3+} pela hephaestina, facilitando a ligação do ferro à transferrina. A hepcidina regula a função da ferroportina, inibindo sua exportação de ferro. Em caso de concentrações elevadas de hepcidina no plasma, a maior parte do ferro absorvido será retido como ferritina no enterócito e esfoliada na luz intestinal com as fezes^{2,3}.

Em condições fisiológicas, o excesso de ferro é eliminado por processos lentos de descamação epitelial, secreções intestinais e por sangramento menstrual, não trazendo complicações ao indivíduo². Em indivíduos normais, a taxa de excreção (ou perda) de ferro é de aproximadamente 1 mg/dia; mulheres no período menstrual apresentam perda adicional de 0,5 a 1 mg/dia⁵. Todavia, existem situações em que o ferro não é eliminado adequadamente, gerando um acúmulo agudo ou crônico. O efeito tóxico do ferro no organismo acontece porque sua forma livre é facilmente convertida em íons divalente e trivalente, que agem como carreadores de elétrons, desencadeando reações bioquímicas com a reação de Fenton, que produz radicais livres. As espécies reativas de oxigênio danificam as macromoléculas como as proteínas, DNA e lipídios além de outras organelas como lisossomos e mitocôndrias. Esses danos podem ocasionar disfunção reversível ou permanente nos órgãos. Na sobrecarga de ferro, quando se excede em capacidade de saturação com a transferrina em 60% a 70%, forma-se o “íon não ligado a transferrina” (“*non-transferrin-bound iron*”, o NTBI). Uma pequena fração de NTBI, denominada de “ferro plasmático lábil” é redox-ativo e quelatável, podendo ser captado facilmente pelas células miocárdicas via canais de cálcio voltagem dependentes e células hepáticas parenquimais, o que leva ao acúmulo do íon no coração e fígado.

As causas da toxicidade férrica variam desde a ingestão de dose única e excessiva do ferro, quanto por acúmulo crônico proveniente da dieta, uso inadequado de sais de ferro ou decorrente de transfusões sanguíneas.

A causa primária da sobrecarga de ferro é uma condição genética chamada hemocromatose hereditária (HH), enquanto as principais condições clínicas resultantes do acúmulo crônico de ferro (hemossiderose transfusional ou secundária) incluem talassemia maior, doença falciforme e síndromes mielodisplásicas^{6,8}, além de síndrome de falência medular (como a anemia aplásica refratária e a aplasia pura de série eritroide), leucemias agudas, anemia sideroblástica, anemia de Fanconi, anemia diseritropoiética congênita tipos I, II e III, anemia hemolítica e beta talassemia⁶. Outras anemias raras também podem levar à dependência transfusional e à sobrecarga de ferro, como anemia de *Blackfan-Diamond* não responsiva à corticoterapia e deficiência de piruvatoquinase^{7,8}. Portanto, a sobrecarga de ferro pode ser classificada quanto à origem e ao mecanismo de toxicidade do ferro.

A incidência e prevalência de sobrecarga de ferro são incertas e variam de acordo com a etnia, sexo e idade da população, bem como o método usado para a estimativa (triagem com ferritina, saturação de transferrina ou testes genéticos). Por outro lado,

as condições genéticas associadas ao risco de sobrecarga de ferro são prevalentes em todo o mundo, o que indiretamente permite estimar a população que necessita de transfusões sanguíneas frequentes e está em risco de sobrecarga de ferro⁹.

A prevalência mundial da HH em populações caucasianas foi estimada em 3,5 a 4,5 por 1000 pessoas com expressão clínica, sendo maior em homens do que em mulheres. Anualmente, em todo o mundo, aproximadamente 21.000 crianças nascem com hemoglobina E-beta talassemia (cerca de metade das quais são dependentes de transfusão sanguínea) e aproximadamente 23.000 nascem com talassemia maior; outras 14.000 nascem com doença da hemoglobina H⁹. Aproximadamente 60% a 80% dos pacientes com síndrome mielodisplásica experienciam sintomas de anemia e 40% a 50% desenvolvem dependência transfusional, que está associada com o desenvolvimento de sobrecarga de ferro¹⁰.

Entre 2014 e 2020, a média anual brasileira de novos casos de crianças diagnosticadas com doença falciforme, de acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal, foi de 1.087, numa incidência de 3,75 a cada 10.000 nascidos vivos. A distribuição no Brasil é bastante heterogênea, sendo a Bahia, São Paulo e Piauí as unidades federadas de maior incidência¹¹. A talassemia é a segunda hemoglobinopatia de maior prevalência na população parda e preta adulta brasileira, destacando a região Nordeste com as maiores prevalências¹².

A avaliação do status de ferro não é precisa, uma vez que as proteínas refletem o status de diferentes compartimentos no corpo. Por exemplo, a dosagem da ferritina sérica avalia o ferro em armazenamento, enquanto as dosagens de ferro sérico e o percentual de saturação de transferrina refletem o suprimento de ferro aos tecidos. O diagnóstico da sobrecarga de ferro é clínico e laboratorial. Biópsia hepática e exames de imagem podem ser utilizados para confirmação diagnóstica, de acordo com a indicação de especialista.

O tratamento da sobrecarga de ferro envolve a administração parenteral ou oral de quelantes de ferro. Em casos de doença falciforme e hemocromatose hereditária, podem-se também indicar procedimentos para retirada de volume de sangue (flebotomia/sangria terapêutica) ou apenas de eritrócitos (eritrocitaférese).

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da sobrecarga de ferro. 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 Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- T45.4 Intoxicação por ferro e seus compostos
- E83.1 Doença do metabolismo do ferro

3 DIAGNÓSTICO

É fundamental que o profissional possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais como identidade de gênero, de raça, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas como os indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

Diagnóstico clínico

O início da sobrecarga de ferro é insidioso, muitas vezes sem apresentação de sinais e sintomas ou quando presentes são inespecíficos, como letargia, fadiga, dor abdominal e perda de peso. No entanto, na hemocromatose hereditária, as manifestações clínicas da doença podem levantar a suspeita diagnóstica. Essas manifestações incluem artropatia (com rigidez e artralgia) nas articulações metacarpofalangeanas, aumento da pigmentação da pele (resultante da deposição de melanina e ferro) e perda de

libido¹³. Já as manifestações clínicas da sobrecarga de ferro transfusional, como puberdade atrasada ou ausente, distúrbios de crescimento, hipotireoidismo, hipogonadismo, anormalidades ósseas, cirrose e doenças cardíacas, não devem ser aguardadas para o diagnóstico da sobrecarga de ferro, dada a gravidade que o acúmulo de ferro já atingiu quando esses sintomas se manifestam¹⁴.

Durante o exame físico, também podem ser identificadas hepatomegalia e esplenomegalia²⁴. Alguns homens, especialmente aqueles com severa sobrecarga de ferro, apresentam disfunção erétil, perda de massa muscular, osteoporose, atrofia testicular e ginecomastia devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico. Nas mulheres, o hipogonadismo leva à amenorreia e infertilidade^{13,15}. Geralmente, quando os sintomas se manifestam, os danos teciduais já são irreversíveis¹⁶.

A sobrecarga de ferro pode se manifestar de forma diferente dependendo da origem, sendo importante distinguir entre as duas formas, primária e secundária:

- **Sobrecarga de ferro do tipo primária:** estão incluídas as alterações em genes de proteínas relacionadas à homeostase do ferro no organismo, geralmente causadas por um distúrbio do sistema hepcidina-ferroportina ou por um distúrbio do transporte de ferro³, como ocorre na hemocromatose hereditária (HH).

A HH é uma doença genética autossômica recessiva do metabolismo do ferro, caracterizada por sobrecarga sistêmica como resultado do aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro^{17,18}. Mais de 90% dos casos, está associada a uma mutação no gene HFE, enquanto distúrbios de hemocromatose não-HFE são raros^{17,18}. Os seis subtipos da doença que resultam na mutação do gene HFE são^{17,19}: HH tipo I; HH tipo IIA; HH tipo IIB; HH tipo III; HH tipo IVA (atípica); e HH tipo IVB.

As mutações C282Y e H63D são mais comumente relacionadas ao desenvolvimento da HH. Uma revisão de estudos publicados sobre a população brasileira descreveu que a mutação em C282Y está presente em homozigose em 4,4% dos indivíduos e 7,8% em heterozigose, enquanto a frequência da mutação alélica de H63D foi de 20%, em consonância com a maioria das taxas mundiais⁶. Outros estudos demonstraram que a frequência do genótipo C282Y em pacientes brasileiros com sobrecarga primária de ferro é baixa, com predomínio em caucasianos (1,4%)²⁰⁻²².

A doença geralmente afeta homens, caucasianos, entre a quarta e quinta década de vida e pode levar a cirrose, diabetes, pan-hipopituitarismo, cardiomiopatia, artrite e hiperpigmentação da pele²³. Lesões hepáticas associadas têm grande potencial para o desenvolvimento de fibrose progressiva e, conseqüentemente, carcinoma hepatocelular quando associadas à HH¹³.

- **Sobrecarga de ferro do tipo secundária:** associada a doenças congênitas ou adquiridas que cursam como doenças hematológicas ou eritropoiese ineficaz, e que requerem múltiplas transfusões de eritrócitos ou sangue total. As principais condições clínicas que levam à hemossiderose transfusional ou secundária são: doença falciforme e talassemia maior – de origem congênita – e síndromes mielodisplásicas – de origem adquirida⁶.

Enquanto as complicações das doenças hematológicas são reduzidas com procedimentos transfusionais, estes podem resultar em um acúmulo de ferro tão importante nos tecidos que, sem tratamento, podem levar o paciente a óbito até a segunda década de vida⁸. Geralmente esses pacientes são submetidos a transfusões sanguíneas crônicas acima 10 a 20 procedimentos^{15,24}. Estudos indicam que mesmo uma frequência transfusional baixa pode resultar em toxicidade cumulativa²⁵.

A sobrecarga de ferro é o evento adverso mais comum e significativamente associado aos pacientes que realizam terapia de transfusão sanguínea crônica no Brasil²⁶. Mesmo em uso de quelantes de ferro, um terço dos pacientes desenvolveram sinais de sobrecarga de ferro, e a taxa de sobrevivência em longo prazo permaneceu baixa, sendo que 50% não chegou aos 35 anos de idade¹⁴.

Os sistemas cardíaco e endócrino são particularmente suscetíveis à rápida elevação férrica, visto que suas células têm mais mitocôndrias e menos antioxidantes do que as células do fígado. Por outro lado, o carregamento gradual de ferro leva a um fenótipo mais brando, com início tardio dos sintomas¹³. O acúmulo de ferro por transfusões sanguíneas é, em média, cerca de 40

vezes mais rápido (0,4 mg/kg/dia) do que por aumento de absorção de ferro no trato gastrointestinal (0,001 mg/kg/dia)¹⁷. Quando o corpo acumula de 12 g a 24 g de ferro normalmente se iniciam os sinais e sintomas relacionados à toxicidade¹.

Além das manifestações clínicas, recomenda-se que pacientes de alto risco sejam submetidos a avaliações médicas e a exames laboratoriais para diagnóstico precoce^{6,27,28}. Esse grupo inclui indivíduos com histórico familiar de primeiro grau de HH; desordem genética com suspeita de acometimento de órgãos, como fígado e pâncreas – sugestivos de etiologia de sobrecarga de ferro; pacientes com função hepática anormal, para prevenir a progressão da lesão tecidual irreversível; pacientes cujos níveis séricos de ferritina e a saturação de ferro são muito elevados e não podem ser explicados pela carga transfusional ou comorbidades; e pacientes com aumento muito rápido da ferritina, observado durante a terapia transfusional²⁷.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da sobrecarga de ferro é, geralmente, dado pela elevação das concentrações plasmáticas de ferro e ferritina sérica, bem como pela saturação da transferrina. Essas dosagens devem ser avaliadas em conjunto, de forma que, mesmo nos casos de ferritina aumentada, a ausência de saturação de transferrina elevada na mesma proporção não descarta a sobrecarga de ferro. Essa combinação anormal pode ocorrer em pacientes com uma mutação que causa perda de função da ferroportina, por exemplo².

Ferritina sérica: dosagem menor que 300 µg/L em homens e 200 µg/L em mulheres é considerada normal, porém é ideal que sejam feitas duas dosagens para confirmação, uma vez que a ferritina é uma proteína de fase aguda¹⁴. A dosagem seriada da ferritina sérica é indicada para todos os pacientes que recebem transfusões regulares, devendo ser realizada a cada 3 meses ou em intervalos menores conforme a necessidade, com base no nível de sobrecarga de ferro. Em pacientes com talassemia dependente de transfusão, a dosagem da ferritina pode ser efetuada após a 10ª transfusão e, se o valor for ≥ 1.000 µg/mL, a coleta deve ser repetida em 30 dias para confirmar a tendência de ascensão ou queda da ferritina¹⁶. É importante ressaltar que pacientes com doença falciforme apresentam um processo inflamatório crônico inerente à fisiopatologia da doença. Consequentemente, a ferritina sérica desses indivíduos pode estar ligeiramente elevada, não necessariamente em decorrência de transfusões sanguíneas²⁴.

A ferritina sérica correlaciona-se amplamente com a sobrecarga de ferro tecidual. Níveis acima de 2.500 µg/L estão associados à maior probabilidade de eventos cardíacos e mortalidade precoce²⁶. Estima-se um aumento aproximado de 36% no risco de morte para cada 500 µg/L na ferritina sérica acima do limiar de 1000 µg/L¹⁰.

Por ser uma proteína de fase aguda, muitos fatores afetam a relação entre a sobrecarga de ferro e os níveis séricos de ferritina, especialmente condições inflamatórias, como doença renal crônica, artrite reumatoide e outras doenças autoimunes. Além disso, pacientes não transfundidos apresentam níveis séricos de ferritina muito mais baixos para uma determinada carga de ferro do que pacientes transfundidos cronicamente²⁹.

Outros fatores podem afetar os níveis séricos de ferritina, incluindo doença hepática, rápida renovação celular, deficiência de vitamina C (que auxilia na absorção de ferro oral), hemólise, abuso de álcool e doenças neoplásicas^{25,29,30}.

Saturação da transferrina: é mais sensível que a ferritina sérica na triagem para hemocromatose hereditária². É calculada a partir da razão entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro (também chamado de capacidade de fixação do ferro), devendo ser coletado em jejum. O valor de corte para diagnóstico escolhido para a transferrina é um aumento da saturação em 45%, por ter uma alta sensibilidade a partir desse valor¹³. Para valores acima de 45% em mulheres ou acima de 50% em homens, podem ser solicitados testes genéticos, como a análise de mutação do HFE, no caso de suspeita de HH². Os valores de referência para transferrina são entre 20% e 50% para homens e 15% a 50% para mulheres³¹.

A saturação de transferrina também pode ser utilizada para definir a necessidade de iniciar a terapia de depleção de ferro em pacientes não transfundidos e em crianças dependentes de transfusão sanguínea que nunca receberam essa alternativa terapêutica²⁹. Como há uma variação considerável nos níveis de transferrina ao longo do dia devido à flutuação do ferro sérico²,

pacientes que utilizam quelantes de ferro e que serão submetidos à dosagem de transferrina devem ser instruídos a suspender o uso do medicamento por pelo menos um dia antes do exame²⁹. O ferro tóxico às células, chamado de ferro plasmático lábil (LPI), aparece quando o índice de saturação da transferrina atinge valores acima de 70%³².

Nas síndromes de aumento de absorção, como na talassemia ou hemocromatose hereditária, as taxas de ferro oscilam significativamente em resposta à dieta, acidez gastrointestinal e concentração no organismo, tornando quase impossível quantificar taxas de acúmulo desde o início da doença. No entanto, nos casos secundários às terapias transfusionais, a quantidade de ferro é bem caracterizada, pois o fluxo das transfusões sanguíneas pode ser facilmente previsto e supera as contribuições da dieta^{1,29,33}.

Ressonância magnética

Na sobrecarga de ferro, o envolvimento do fígado pode levar ao aumento sérico de transaminases e evoluir para fibrose ou cirrose^{1,13}, enquanto o envolvimento do coração pode resultar em insuficiência cardíaca, arritmia e maior risco de mortalidade¹⁴. Portanto, a dosagem do ferro cardíaco e hepático tem um papel essencial tanto na avaliação de complicações iminentes, quanto na orientação da terapia de quelação de ferro² sendo a ressonância magnética por T2* (lê-se *T2-estrela*) o método recomendado para avaliação funcional desses órgãos em diferentes diretrizes clínicas^{27,33-39}.

A avaliação por ressonância magnética (T2*) do fígado é recomendada na literatura para pacientes com talassemia não dependentes de transfusão quando a ferritina for $\geq 800 \mu\text{g/L}$. Para pacientes com anemia hereditária que recebem transfusão e hemácias, a avaliação por T2* é recomendada quando os valores de ferritina estiverem acima de $1.000 \mu\text{g/L}$ e, nos casos de defeitos no metabolismo do ferro ou via heme, acima de $500 \mu\text{g/L}$ ^{33,37}. Por outro lado, não há relação entre a carga de ferro cardíaca e os parâmetros convencionais de status de ferro, ferritina sérica e ferro hepático^{40,41}. Assim, o método é indicado, quando disponível, para avaliação funcional em pacientes com histórico conhecido ou risco de doença cardíaca ou condições associadas que podem oferecer risco ao coração. Essa avaliação também pode auxiliar na identificação de pacientes que requerem aumento oportuno da intensidade da quelação (frequência ou dose)³³.

A ressonância magnética por T2* é um método de imagem não invasivo, rápido, com acurácia diagnóstica para a sobrecarga de ferro tecidual⁴⁰⁻⁴². Para tanto é necessária a inclusão da instalação e utilização de sequências (T2*) padronizadas dos fabricantes, análise de imagens utilizando *software* aprovado pelas autoridades reguladoras e treinamento adequado na aquisição e análise. Contudo, apesar da efetiva acurácia diagnóstica, os custos elevados e a disponibilidade limitada do exame impedem sua utilização como exame de rotina.

Biópsia hepática

A biópsia para avaliação da concentração hepática de ferro é um método quantitativo específico e sensível, sendo a quantidade de ferro no tecido hepático descrita em miligramas de ferro por grama de tecido hepático seco. Assim, uma concentração hepática de ferro acima de $3,2 \text{ mg/g}$ de fígado seco é considerada critério diagnóstico de sobrecarga de ferro²⁹. O método pode ser considerado caso realizado anteriormente devido a outras condições, como estadiamento da fibrose hepática³⁷.

O perfil invasivo desse procedimento e a variação da amostragem dificultam seu emprego como exame de rotina, ficando sua utilização reservada para casos especiais de confirmação diagnóstica, em casos duvidosos ou documentação da presença de fibrose hepática²⁹. Ao realizar o exame, o paciente deve ser comunicado sobre o risco de sangramento e complicações⁴³.

Complicações da sobrecarga de ferro

Como não existe um mecanismo natural para a remoção do excesso de ferro, observa-se um acúmulo gradual nos tecidos, com a conseqüente elevação a níveis tóxicos e formação de radicais livres que podem induzir dano celular, fibrose e esclerose^{2-4,6}. Sem tratamento, o acúmulo de ferro no sangue afeta diretamente os órgãos, particularmente as células parenquimatosas, levando à produção de partículas de oxigênio altamente reativas que podem danificar as estruturas intracelulares³⁰.

A sobrecarga de ferro pode causar ou contribuir para a falência orgânica e está associada a uma variedade de distúrbios, incluindo infecções, doença renal, doença hepática²⁵. O comprometimento cardíaco é considerado o principal responsável pelo óbito nos pacientes com talassemia beta maior (2/3 dos casos), sendo também de importância expressiva na morbimortalidade de pacientes com doença falciforme e mielodisplasia⁴. Pacientes mais jovens geralmente têm cardiopatia detectável por sobrecarga de ferro após os 9,5 anos de idade¹⁴.

A deposição cardíaca de ferro pode se manifestar como insuficiência cardíaca ou arritmias, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular (indicador grave de disfunção cardíaca), bradicardia e bloqueio cardíaco. As arritmias atriais são mais comuns em idosos. Taquicardia secundária à sobrecarga de ferro tem sido apresentada como fibrilação atrial e taquicardia ventricular, porém bradicardia e bloqueio cardíaco também podem ocorrer. A taquicardia ventricular é uma disfunção que requer avaliação urgente por especialista. A sobrecarga de ferro miocárdica é mais provável quando ocorrem taxas transfusionais que excedem significativamente a utilização de ferro pela medula óssea - na ausência de transfusão sanguínea, raramente isso acontece, mesmo com quantidades altas de ferro no organismo³³.

Quanto ao fígado, as espécies de ferro não ligadas levam à necrose celular e eventual fibrose hepática, que pode progredir para cirrose, especialmente quando a sobrecarga de ferro excede 7 mg/g de peso seco hepático. O padrão de distribuição de ferro hepatocelular periportal pode explicar a associação com carcinoma hepatocelular, mesmo nos pacientes que não apresentam hepatite C^{13,33}.

A maioria das complicações da sobrecarga de ferro pode ser evitada ou revertida com quelação adequada antes que ocorra dano permanente ou disfunção orgânica, como, por exemplo, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotireoidismo, atraso no crescimento, osteoporose, trombose, hipertensão pulmonar e disfunção renal^{3,33}.

A extensão e a gravidade da sobrecarga de ferro são afetadas tanto pelo distúrbio subjacente quanto pela intensidade e frequência da transfusão sanguínea. Os pacientes em transfusões sanguíneas regulares de reposição estão em maior risco de desenvolver a condição, enquanto aqueles em transfusões sanguíneas intermitentes a desenvolvem mais lentamente³³. O aumento rápido e consistente de ferro no plasma pode causar distúrbio orgânico grave, principalmente em casos de início precoce, como as formas juvenis de hemocromatose¹³.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT indivíduos de ambos os sexos com diagnóstico de condições clínicas que desencadeiam sobrecarga de ferro ou em situações clínicas que requeiram transfusões sanguíneas regulares (10 a 20 procedimentos) e apresentem uma das seguintes condições:

- ferritina sérica acima de 1.000 µg/L; **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.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos indivíduos cuja doença de base (que motivou as transfusões sanguíneas e, conseqüentemente, a sobrecarga de ferro) esteja resolvida, não sendo mais necessária terapia transfusional.

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

Adicionalmente, para o uso de deferiprona, serão excluídos pacientes com idade inferior a 6 anos.

6 CASOS ESPECIAIS

Em pacientes com hemocromatose hereditária, o uso de quelantes de ferro deve ocorrer em uma das seguintes situações:

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

7 TRATAMENTO

Pacientes com sobrecarga de ferro possuem alternativas não-medicamentosas e medicamentosas para o tratamento da condição. O objetivo geral de ambas as terapias é a redução da carga total de ferro no organismo a concentrações não tóxicas ao organismo. A terapia é definida conforme contexto clínico do paciente, considerando a etiologia da doença e riscos associados⁶.

Tratamento não medicamentoso

Flebotomia

A flebotomia, também denominada de sangria terapêutica, consiste na retirada de sangue em uma fase de indução e outra de manutenção, normalmente a partir de acesso venoso no braço. A evidência disponível sugere que a flebotomia pode melhorar a fadiga, pigmentação da pele, artralgias e testes de função hepática, e resultar na regressão da fibrose hepática e cirroses^{27,37}.

Na fase de indução da flebotomia, o volume de sangue a ser retirado semanalmente varia entre 500 mL e 1.000 mL, conforme a tolerabilidade do paciente ou até que o nível sérico de ferritina alvo seja atingido (50 µg/L). Então, inicia-se a fase de manutenção, com uma média de 2 a 6 sessões de flebotomia por ano, para que o nível sérico de ferritina seja mantido dentro da faixa esperada (50 µg/L a 100 µg/L). É recomendado o monitoramento do nível de hemoglobina antes e durante o tratamento, garantindo que esteja sempre acima de 11 g/dL^{27,37,44-46}. A administração de inibidores de bomba de prótons como terapia adjuvante na fase de manutenção da flebotomia pode promover a redução da absorção de ferro não-heme e da frequência da necessidade de flebotomia anualmente, mas não é recomendada para a rotina de tratamento da hemocromatose^{27,37}.

A flebotomia é recomendada no tratamento de pacientes com talassemia, doença falciforme⁴⁴ e síndrome mielodisplásica^{34,45,46}, quando submetidos ao transplante de células hematopoiéticas, idealmente após a interrupção ou a redução de imunossupressão sistêmica, e recomendada como escolha inicial para depleção de ferro em paciente com hemocromatose^{27,37}. Ao mesmo tempo, é contraindicada em condições potencialmente danosas como anemia grave e insuficiência cardíaca, baixa tolerância e refratariedade ao método, sendo preferido o uso do tratamento medicamentoso com quelantes de ferro para pacientes com sobrecarga de ferro secundária³⁷.

Em pacientes grávidas, se a sobrecarga de ferro for considerada de leve a moderada e não apresentar sinais de doença hepática avançada, é recomendada a interrupção da flebotomia devido aos riscos associados à deficiência de ferro no desenvolvimento fetal. Caso seja necessário manter a flebotomia, o número de sessões deve ser diminuído e o nível sérico de ferritina deve ser mantido sempre acima de 45 µg/L^{27,37}.

Eritrocitaférese

A eritrocitaférese é um procedimento, realizado em máquina de aférese, que consiste na remoção de eritrócitos com alteração qualitativa e quantitativa, seguida pela reposição de eritrócitos normais ou de uma solução de substituição, conforme indicação clínica. Esse procedimento tem sido descrito nas diretrizes internacionais como uma alternativa à flebotomia em pacientes com níveis de hemoglobina maior que 9 g/dL e com indicação de redução da hemoglobina S, na doença falciforme⁴⁷⁻⁴⁹. Para pacientes com HH que apresentem hipoproteinemia ou trombocitopenia, eritrocitaférese pode ser considerada uma opção³⁷. Na doença falciforme, pode ser considerada como alternativa em pacientes com sobrecarga de ferro secundária a transfusões

crônicas, que apresentam eventos adversos ou não toleram/aderem à terapia de quelação⁴⁸. Para pacientes com talassemia, não há qualquer recomendação para o uso do procedimento^{33,44}. Seu uso para as condições recomendadas ocorre conforme disponibilidade do procedimento, experiência do serviço de saúde e necessidades e preferências do paciente^{27,37,47-49}.

Pode ser mais adequada para alguns grupos de pacientes, como em caso de intolerância ou refratariedade à flebotomia ou quando a flebotomia tem potencial danoso, quando há anemia grave ou insuficiência cardíaca congestiva. Também é uma alternativa para pacientes submetidos à transfusão sanguínea crônica, com doença cardíaca, devido à alteração hemodinâmica reduzida em comparação com a flebotomia, e aqueles com trombocitopenia ou hipoproteïnemia devido ao retorno de outros componentes sanguíneos à circulação, visto que o método remove seletivamente as hemácias e devolve ao paciente os componentes remanescentes, como proteínas plasmáticas, fatores de coagulação e plaquetas^{27,37,47,48}.

Na HH a frequência recomendada de eritrocitaférese é uma vez a cada 2 semanas ou 3 semanas, dependendo dos valores de hemoglobina do paciente. O nível sérico de ferritina a ser atingido é semelhante ao da flebotomia: 50 µg/L na fase de indução e entre 50 µg/L a 100 µg/L na manutenção, sendo o volume de hemácias a ser removido geralmente entre 350 mL e 800 mL^{27,37}.

É importante destacar que o citrato, anticoagulante utilizado durante a eritrocitaférese, pode resultar em reações leves comuns nos pacientes, como câibras musculares, parestesia e náusea^{27,37,48}.

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso consiste no uso de quelantes de ferro que agem mediante a ligação ao ferro livre no organismo, promovendo assim a sua excreção pela urina e fezes. A quelação normalmente reduz o armazenamento de ferro no fígado mais rapidamente do que em outros tecidos, como o coração³³. O objetivo do tratamento é manter as concentrações de ferritina sérica abaixo de 1.000 µg/L ou manter o ferro corpóreo correspondente a concentrações hepáticas de 3,2 mg/g a 7 mg/g de peso de fígado seco⁵⁰. Esse tipo de tratamento permite maior comodidade de administração e manutenção quando comparado às medidas não-medicamentosas, devido à possibilidade de uso das apresentações orais, sem necessariamente depender de um ambiente hospitalar para a sua administração⁵¹.

Diretrizes internacionais recomendam o uso de quelantes de ferro em casos de sobrecarga de ferro secundária^{27,34-39,44,46,48,51-53}. Já em casos de hemocromatose hereditária, a quelação de ferro está indicada nas seguintes situações: (i) pacientes com anemia de etiologia não ferropriva, com hemoglobina abaixo de 11 g/L; (ii) pacientes com hipotensão sintomática e intolerância a flebotomia; **OU** (iii) pacientes sem possibilidade de acesso venoso para realização de flebotomia.

Ainda não há consenso na literatura sobre o momento ideal para iniciar com a terapia de quelação, havendo diferentes recomendações de diretrizes internacionais e nacionais conforme a etiologia da sobrecarga de ferro, o número de transfusões sanguíneas, as dosagens de ferritina sérica, saturação de transferrina e expectativa de vida^{32-35,52,53}. Contudo, o que se tem em consenso dos medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é o início aproximadamente após dez transfusões de concentrados de hemácias ou 20 primeiras transfusões sanguíneas, ou quando for evidenciada a sobrecarga de ferro com o nível sérico de ferritina acima de 1.000 µg/L^{54,55}. É necessário ajustar a dose dos quelantes durante o tratamento, em casos de insuficiência renal^{33,39,51}.

Os três quelantes de ferro aprovados pela Anvisa podem ser utilizados como primeira opção de tratamento, respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão deste PCDT. A escolha do quelante de ferro, seja em monoterapia ou em terapia quelante combinada, deve considerar o perfil do paciente, a adesão ao tratamento e o monitoramento dos eventos adversos.

Em geral, a literatura sobre o uso dos quelantes no tratamento da sobrecarga de ferro é escassa, o que se deve à dificuldade de obtenção de grandes amostras de pacientes que necessitem de transfusões sanguíneas rotineiras que possam resultar na condição e às limitações dos diversos estudos, como seguimento de curto prazo e avaliação de desfechos laboratoriais.

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de

problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

Mesilato de desferroxamina

O mesilato de desferroxamina é indicado como tratamento em monoterapia da quelação de ferro nos casos de acúmulo crônico de ferro (hemossiderose transfusional, hemocromatose idiopática ou em pacientes com contraindicação a flebotomia e acúmulo de ferro associado a porfiria cutânea tardia em pacientes que não toleram a flebotomia), sobrecarga de ferro secundária^{35,37} e tratamento de intoxicação aguda por ferro, em paciente adulto e pediátrico. O mecanismo de ação resulta na formação de complexos com o ferro sérico, de modo que 1 g de mesilato de desferroxamina liga-se a 85 mg de ferro sérico⁵⁴.

Os principais desfechos abordados nos estudos de eficácia foram redução de danos a órgãos-alvos resultantes da deposição de ferro, medidas de concentração de ferro (ferritina sérica, saturação de transferrina, capacidade de ligação do ferro, ferro sérico), excreção de ferro (urina e fezes de 24 horas, principalmente) e eventos adversos⁵⁶⁻⁶⁶.

A eficácia de mesilato de desferroxamina foi similar a de deferasirox quando observada comparações em doses proporcionais (28,2 mg/dia de deferasirox *versus* 51,6 mg/dia de mesilato de desferroxamina)⁶⁰. Em contrapartida, em outras três revisões que avaliaram tal comparação, não foram observadas diferenças significativas na sobrecarga de ferro no tecido hepático^{56,57,61} e miocárdico⁶¹ entre os grupos tratados. O aumento médio da creatinina também foi significativamente menor com mesilato de desferroxamina, comparada a deferasirox em duas revisões avaliadas^{61,64}.

Quanto aos eventos adversos, os resultados mostraram que foram menos prováveis no tratamento com mesilato de desferroxamina, em comparação a deferiprona e a deferasirox⁵⁸. Em geral, o risco de ocorrência é reduzido quando se emprega terapia em doses baixas. Os eventos adversos mais descritos nos estudos clínicos foram retinopatia e toxicidade auditiva; houve raros relatos de retardo no crescimento e alterações ósseas (principalmente em pacientes pediátricos que iniciaram o tratamento nos primeiros três anos de vida com doses elevadas); insuficiência cardíaca quando terapia combinada com altas doses de vitamina C (acima de 500 mg/dia)^{27,34} e dor nas articulações⁶². Dentre os eventos mais comuns estão cefaleia, dor abdominal, urina avermelhada, hipotensão arterial, urticária, vertigens, diarreia, náusea e vômitos⁵⁴.

Devido a sua baixa absorção por via oral, o medicamento é administrado por via subcutânea, intravenosa e intramuscular, conforme registro sanitário⁵⁴. Contudo, cronogramas de infusão lenta subcutânea ou intravenosa se tornam um dificultador na adesão terapêutica ao tratamento, especialmente devido aos eventos adversos relacionados ao uso da bomba de infusão – risco de infecção, pneumonite ou insuficiência renal devido à alta dose ou taxas de infusão rápidas^{14,62}. Além disso, a ausência de registro da bomba de infusão na Anvisa, as dificuldades na manutenção do equipamento, devido à ausência de equipes especializadas no país, e os custos dos insumos dificultam a operacionalização do procedimento, de caráter essencialmente hospitalar⁶⁷. Se disponível, o uso da bomba de infusão é recomendado, em dispositivos portáteis por 8 horas a 12 horas por dia, durante 5 dias a 7 dias da semana, e especialmente para sobrecarga de ferro cardíaca, podendo ser administrados por tempo maior (24 horas ou mais), a depender do quadro do paciente⁶⁷⁻⁶⁹. Em pacientes incapacitados para receber a infusão subcutânea ou que tenham problemas cardíacos secundários ao acúmulo de ferro, é indicada a infusão intravenosa contínua⁵⁴.

O tratamento deve ser mantido até que os pacientes não apresentem mais sintomas de intoxicação sistêmica de ferro, com nível de ferro inferior a 100 µg/dL⁵⁴. Essa orientação não se aplica aos casos de sobrecarga de ferro transfusional, nos quais os

critérios terapêuticos são distintos e baseiam-se, em geral, nos níveis de ferritina sérica. Em adultos com síndrome mielodisplásica, o tratamento deverá ser interrompido em caso de febre, até que seja descartado o risco de infecção (administração por bomba de infusão)¹⁴ ou se a ferritina estiver menor que 1000 µg/L³⁶.

Deferiprona

O tratamento de quelação de ferro com deferiprona é indicado em monoterapia nos pacientes com talassemia para os quais a terapia com mesilato de desferroxamina não é recomendada ou em combinação com outros quelantes de ferro quando há necessidade de uma correção rápida ou intensiva dos níveis de ferro^{70,71}. Também é indicado para o tratamento de excesso de ferro em pacientes com doença falciforme ou outras anemias, em pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos. As evidências são muito limitadas e não existem dados sobre o uso do produto em crianças menores de 6 anos. Assim, quando necessário, o uso em crianças com idades entre 6 e 10 anos, o tratamento deve ser realizado com cautela e acompanhamento adequados. Além disso, é considerada uma alternativa terapêutica para pacientes intolerantes ao deferasirox, para aqueles com comprometimento renal e para casos em que há necessidade de terapia combinada. O mecanismo de ação resulta na formação de complexos com o ferro sérico na proporção de 3:1 molar⁷⁰.

De uso oral, a deferiprona é considerada principalmente quando o paciente possui contraindicação ao uso de mesilato de desferroxamina^{37,63,71}. Salienta-se que a apresentação de deferiprona 1.000 mg comprimido de liberação prolongada foi recomendada pela Conitec para o tratamento da sobrecarga de ferro, independente da causa, em virtude da discussão da avaliação de ampliação de uso da deferiprona para pacientes com sobrecarga de ferro e doença falciforme.

A literatura aponta que a deferiprona pode ser particularmente eficaz na diminuição da concentração do ferro cardíaco, sendo utilizada para intensificar o tratamento com mesilato de desferroxamina nesse contexto⁶³. Tem se mostrado eficaz também na redução do nível sérico de ferritina, principalmente em pacientes recebendo a dose diária de 75 mg/kg³⁷.

Em relação à segurança, os eventos adversos mais descritos nos estudos foram neutropenia, agranulocitose, náusea, artralgia e erupção cutânea^{33-35,37}. Alguns estudos indicam que a agranulocitose é uma reação idiossincrática e que a neutropenia não se relaciona com a sua evolução, mesmo que preexistente ao tratamento com deferiprona^{72,73}. O uso em pacientes com síndromes mielodisplásicas não tem sido rotineiramente indicado em diretrizes internacionais devido ao risco associado a agranulocitose em pacientes com neutropenia preexistente^{34-36,71}.

Deferasirox

É indicado para o tratamento de sobrecarga crônica de ferro devido às transfusões sanguíneas (hemossiderose transfusional) em pacientes adultos e pediátricos acima de 2 anos⁷⁴ e eficaz na deleção de ferro em sobrecarga secundária à talassemia^{59,75}, doença falciforme^{64,76} e síndrome mielodisplásica^{77,78}. De uso oral, seu mecanismo de ação é altamente seletivo e consiste na ligação ao ferro com alta afinidade na proporção 2:1, promovendo sua excreção pelas fezes⁵⁵.

Considerado medicamento de escolha para o tratamento de sobrecarga de ferro em pacientes com anemia, dependentes de transfusão sanguínea em qualquer frequência, e com ferritina sérica elevada (acima de 1.000 µg/L), desde que a função renal esteja normal e estável nas primeiras semanas^{34-36,46,51-53}. Também é uma alternativa terapêutica para pacientes que não tolerarem ou apresentarem contraindicações a mesilato de desferroxamina ou a deferiprona⁵⁵. Também há estudos em que pacientes previamente tratados com mesilato de desferroxamina mostraram melhor satisfação no tratamento com deferasirox⁶⁵.

O tratamento com deferasirox é considerado eficaz devido à redução significativa da concentração de ferro hepática e cardíaca, podendo ser observada melhora nos valores de T2* em um ano de tratamento diário. O benefício também pode ser observado em pacientes em exposição transfusional regular⁵⁵.

Em relação à segurança, os eventos adversos mais descritos nos estudos foram distúrbios gastrintestinais, erupção cutânea, elevação da aminotransferase e toxicidade renal, que podem ocorrer em mais de 10% de todos os pacientes^{35,37}.

Medicamentos

- mesilato de desferroxamina: pó para solução injetável de 500 mg;
- deferiprona: comprimidos de 500 mg e comprimido revestido de liberação prolongada de 1.000 mg;
- deferasirox: comprimidos para suspensão de 125 mg, 250 mg e 500 mg.

Esquemas de administração

Mesilato de desferroxamina: infusão por via subcutânea através de bomba de infusão, de 20 mg/kg/dia a 60 mg/kg/dia, durante 8 horas a 24 horas. Um esquema alternativo é a infusão lenta por via intravenosa, de dose única de 2.000 mg, durante a transfusão de concentrado de hemácias, em pacientes adultos.

Deferiprona: deve-se observar que os esquemas de administração diferem entre as apresentações de 500 mg e 1.000 mg, respectivamente:

- 500 mg: 75 mg/kg/dia, divididos em três administrações (25 mg/kg a cada 8 horas), por via oral – 1 comprimido de 500 mg a cada 8 horas; OU

- 1.000 mg: 75 mg/kg/dia, divididos em duas administrações a cada 12 horas de intervalo, por via oral, junto com alimentos – arredondar a dose para 500 mg próximos (meio comprimido), conforme sugerido na Tabela 1;

- Dose máxima: 100 mg/kg/dia.

Tabela 1. Número de comprimidos de deferiprona comprimido revestido de liberação prolongada de 1.000 mg necessários para atingir a dose inicial diária (75 mg/kg/dia) conforme peso do paciente.

| Peso corporal (kg) | Manhã | Noite |
|--------------------|-------|-------|
| 20 | 0,5 | 1 |
| 30 | 1 | 1,5 |
| 40 | 1,5 | 1,5 |
| 50 | 2 | 2 |
| 60 | 2 | 2,5 |
| 70 | 2,5 | 3 |
| 80 | 3 | 3 |
| 90 | 3,5 | 3,5 |

Para minimizar o desconforto gastrointestinal no início da terapia, a dose pode começar com 45 mg/kg/dia e aumentar semanalmente em incrementos de 15 mg/kg/dia até que a dose total prescrita seja alcançada.

Deferasirox: 20 mg/kg/dia, por via oral, em dose única inicial. A dose máxima diária é de 40 mg/kg. Os comprimidos devem ser dissolvidos preferencialmente em água.

A terapia de quelação de ferro deve ser revista a cada 3 meses para avaliar a eficácia, eventos adversos e adesão ao tratamento³³.

Terapia combinada

A terapia combinada com quelantes de ferro consiste na administração simultânea ou sequencial dos medicamentos e pode ser considerada quando³³:

- A sobrecarga de ferro não é controlada com o tratamento em monoterapia com deferiprona, mesilato de desferroxamina ou deferasirox devido à dose insuficiente;
- O paciente apresenta toxicidade dependente da dose limitada a monoterapia;
- A adesão à monoterapia na frequência necessária é inadequada; ou
- A combinação simultânea tem o potencial de aumentar sinergicamente as taxas de remoção de ferro celular.

As combinações de terapias descritas na literatura estão listadas no Quadro 1.

Quadro 1. Terapias combinadas recomendadas para o tratamento da sobrecarga de ferro.

| Terapia combinada | Recomendações |
|---|--|
| Mesilato de desferroxamina + deferiprona | <ul style="list-style-type: none"> - A combinação pode ser utilizada para melhorar a excreção de ferro³³ em paciente com insuficiência cardíaca induzida por ferro^{62,71} e em pacientes com talassemia dependentes de transfusão^{59,62}, quando a monoterapia com deferasirox ou com deferiprona falhar no controle do excesso de ferro ou na prevenção de suas complicações e, especialmente, como emergência médica, quando é necessária correção rápida dos níveis de ferro para prevenção da condição cardíaca, que pode ser fatal⁷¹; - Deve ser utilizado com cautela devido ao risco aumentado de agranulocitose associado ao uso da terapia combinada^{33,71}; - A combinação com mesilato de desferroxamina não é recomendada quando a monoterapia com qualquer um dos quelantes é adequada ou quando a dosagem de ferritina sérica cai abaixo de 500 µg/L⁷¹. |
| Mesilato de desferroxamina + deferasirox | <ul style="list-style-type: none"> - A terapia combinada é eficaz e bem tolerada³³, especialmente para paciente com grave sobrecarga cardíaca de ferro³⁶; - Estudos demonstram em pacientes com grave sobrecarga hepática e cardíaca de ferro: redução de 44% da ferritina sérica e de 52% da concentração de ferro no fígado, e o aumento do T2* cardíaco em 33%³³; - A combinação com mesilato de desferroxamina não é recomendada quando a monoterapia com qualquer um dos quelantes é adequada ou quando a dosagem de ferritina sérica cai abaixo de 500 µg/L⁷¹. |
| Deferiprona + deferasirox | <ul style="list-style-type: none"> - Dados limitados estão disponíveis sobre o uso dessa terapia combinada, mas a associação tem sido descrita na literatura como eficaz, principalmente melhorando o T2* cardíaco^{33,71}. |

Fonte: autoria própria.

Contraindicações

Devem ser observadas as seguintes contraindicações:

Deferiprona^{70,71}:

- gestantes e lactantes;
- pacientes com história de agranulocitose, recorrência de neutropenia ou, ainda, que utilizem concomitantemente medicamento(s) que possa(m) causar essas condições.

Deferasirox⁵⁵:

- pacientes com depuração de creatinina abaixo de 40 mL/min ou creatinina sérica acima de duas vezes o limite superior da normalidade;
- pacientes com menos de 2 anos de idade;
- pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco e pacientes com outras condições de origem hematopoética ou não, nos quais não se esperam benefícios da terapia com quelantes.

Critérios de interrupção

Mesilato de desferroxamina: considerar interrupção quando o nível sérico de ferritina estiver abaixo de 1.000 µg/L⁵⁴ ou abaixo de 500 µg/L em pacientes com talassemia¹⁴;

Deferiprona: considerar interrupção quando o nível sérico de ferritina estiver abaixo de 500 µg/L^{70,71}. Considerar suspensão em caso de neutropenia e interromper o tratamento em casos de agranulocitose^{35,72};

Deferasirox: considerar interrupção quando o nível sérico de ferritina estiver abaixo de 500 µg/L³⁶.

Cabe ressaltar que muitos pacientes com bom nível de quelação e que continuam sob transfusão sanguínea regular poderão apresentar valores de ferritina sérica abaixo de 1.000 µg/L, não estando indicada a suspensão do fornecimento do quelante³³. Tais pacientes continuam tendo excesso de ferro por transfusão sanguínea, 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 medicamentos⁷⁹

Tratamento de populações específicas

A realização de flebotomia em gestantes com sobrecarga de ferro deverá ser avaliada pelo médico²⁷.

Mesilato de desferroxamina e deferasirox são medicamentos de categoria C de risco na gravidez, portanto, só devem ser utilizados quando o benefício esperado supera o risco potencial para o feto. Ambos os medicamentos não devem ser utilizados sem orientação médica^{27,54,55}. Deferiprona é um medicamento de categoria X de risco na gravidez, portanto, o risco para o feto é maior do que qualquer benefício possível para a paciente⁷⁰.

8 MONITORAMENTO

Os níveis de ferritina sérica devem ser avaliados para a adequação do tratamento com quelante de ferro eleito. A remoção do ferro do fígado demora no mínimo 12 meses e, do coração, pelo menos o dobro desse tempo. Estima-se aumento aproximado de 30% no risco de morte para cada 500 µg/L na ferritina sérica acima do limiar de 1.000 µg/L^{10,14}. Portanto, o ideal é a verificação dos valores séricos de ferritina com maior frequência, a cada 3 semanas a 6 semanas, para que médias de execução possam ser calculadas, diminuindo os erros decorrentes de flutuações transitórias; além da complementação do exame com outros parâmetros, como marcadores inflamatórios^{2,5,35}.

Além disso, a relação entre os valores de ferritina sérica e o estoque corporal de ferro pode variar de acordo com o quelante usado e o tempo de quelação³³. Nesse sentido, as diretrizes clínicas também recomendam: (i) para sobrecarga de ferro associada à HH, o monitoramento mensal de níveis séricos de ferro e avaliação da função renal e hepática; (ii) para sobrecarga de ferro associada à doença falciforme, o monitoramento do ferro hepático por meio de ressonância magnética T2* a cada 1 a 2 anos e acompanhamento regular da ferritina sérica em pacientes que recebem transfusão sanguínea crônica, pelo menos a cada 3 meses; (iii) para sobrecarga de ferro secundária à síndrome mielodisplásica, o monitoramento da função hepática renal, com avaliações laboratoriais regulares durante todo o período de quelação de ferro (pelo menos nas oito primeiras semanas), incluindo monitoramento semanal da creatinina sérica nas primeiras semanas de tratamento e acompanhamento contínuo da função hepática e cardíaca; e (iv) para sobrecarga de ferro secundária à talassemia, monitoramento anual cardíaco e hepático em pacientes transfundidos.

O monitoramento por ressonância magnética cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) auxilia na identificação de pacientes que requerem aumento oportuno da intensidade da quelação (frequência ou dose)³³. Também deve ser considerado em pacientes que recebem transfusões sanguíneas regularmente⁴⁸, dado o risco aumentado de sobrecarga cardíaca. Além disso, a insuficiência cardíaca aguda pode ser precedida por uma pequena queda na FEVE.

Ademais, todos os pacientes com sobrecarga de ferro devem ser acompanhados com avaliação trimestral de creatinina, aminotransferases/transaminases – AST/TGO e alanina aminotransferase (ALT)/ transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas, ferritina sérica e saturação de transferrina⁵⁰.

Em relação à segurança na utilização dos quelantes de ferro, o risco de eventos adversos é reduzido quando se emprega terapia em doses baixas³³ e são reversíveis quando identificados precocemente, devendo haver o monitoramento dos sinais e sintomas dos pacientes durante o uso de quelantes de ferro³¹. A maioria dos casos de toxicidade por ferro ocorre em tecidos extra-hepáticos, os quais apresentam mecanismos diferentes de absorção/depuração de ferro em relação ao fígado²⁹. Como resultado, a deposição de ferro em órgãos extra-hepáticos é fortemente influenciada pela duração da exposição aos quelantes, enquanto os níveis hepáticos de ferro têm relação mais estabelecida com a quantidade total de quelante utilizada^{29,33}.

Pacientes em uso de mesilato de desferroxamina devem ter suas acuidades visual e auditiva avaliadas antes do início do tratamento e a cada três meses após o início, uma vez que podem ocorrer catarata, neurite óptica, perdas visual e auditiva. Os eventos adversos 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 mesilato 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 medicamento⁵⁴.

Pacientes em uso de deferiprona devem ser monitorados semanalmente para contagem de neutrófilos e identificação de episódios de neutropenia e agranulocitose. A suspensão da terapia é suficiente para resolver o quadro, mas em caso de recorrência, a reintrodução do medicamento não é recomendada em caso de agranulocitose^{27,71}. Recomenda-se o monitoramento da função hepática, uma vez que a deferiprona pode causar hepatotoxicidade. Também é indicado o acompanhamento da função renal e da concentração plasmática de zinco, com suplementação de sulfato de zinco em caso de deficiência⁷¹. Os pacientes que apresentarem agranulocitose devem ser tratados conforme Protocolo de Síndrome de Falência Medular vigente do Ministério da Saúde⁸⁰.

Pacientes em uso de deferasirox devem ter as funções hepática e renal (creatinina e proteinúria) avaliadas antes do início do tratamento e mensalmente após o início^{33,55}. É recomendado avaliar riscos e benefícios clínicos da terapia com o medicamento³². Está indicada a suspensão do medicamento quando houver insuficiência hepática ou depuração de creatinina abaixo de 40 mL/min^{33,55}.

Na hemocromatose hereditária, a suplementação com vitamina C deve ser evitada, pois o ácido ascórbico aumenta a absorção intestinal de ferro. É importante, ainda, investigar distúrbios relacionados ao álcool e aconselhar abstenção antes de prosseguir com o tratamento, especialmente em caso de doença hepática^{27,37}.

Na talassemia dependente de transfusão, se a deficiência de vitamina C for confirmada, a suplementação injetável de vitamina C (2 mg/kg/dia a 3 mg/kg/dia) é recomendada junto com mesilato de desferroxamina. A vitamina C pode ser útil para reduzir o estresse oxidativo e melhorar a eficácia do deferasirox, particularmente em pacientes com sobrecarga de ferro grave. Porém, a suplementação deve ser usada com cautela na dose de 2 mg/kg/dia a 3 mg/kg/dia (geralmente 100 mg/dia) para evitar toxicidade e o aumento do ferro não ligado à transferrina^{14,16}.

Considerando que a vitamina C aumenta a excreção de ferro ao elevar a disponibilidade do ferro quelável, seu uso pode ser benéfico como adjuvante em alguns casos, e está disponível a nível hospitalar como vitamina C injetável. Porém, em doses altas, pode aumentar a toxicidade do ferro. Importante lembrar que a vitamina C só deve ser administrada quando o paciente não apresenta disfunção cardíaca aguda. O uso de vitamina C com deferiprona não é claro e, portanto, não é recomendado^{16,71}.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do

acompanhamento. Os pacientes com sobrecarga de ferro devem ser atendidos em serviços especializados em hemoterapia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Pacientes com sobrecarga de ferro devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02) e terapêuticos clínicos (Grupo 03) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva condição clínica, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

Algumas doenças de base que desencadeiam a sobrecarga de ferro são consideradas raras, tais como anemia sideroblástica, anemia de Fanconi, anemia aplásica refratária, anemia diseritropoiética congênita tipos I, II e III, aplasia pura de série eritroide, leucemias agudas, anemia hemolítica, doença falciforme, beta talassemia, síndrome mielodisplásica, e que requerem múltiplas transfusões de hemácias ou sangue total⁶. Outras anemias raras também podem levar a dependência transfusional e à sobrecarga de ferro, como anemia de *Blackfan-Diamond* não responsiva a corticoterapia e deficiência de piruvatoquinase^{7,8}.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017⁸¹ e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁸².

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Primária e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Primária é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adscrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da Atenção Primária.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras.

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras e para os Serviços de Referência em Doenças Raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, e a linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Primária e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Pacientes com suspeita de anemia sideroblástica, anemia de Fanconi, anemia aplásica refratária, anemia diseritropoiética congênita tipos I, II e III, aplasia pura de série eritroide, leucemias agudas, anemia hemolítica, doença falciforme, beta talassemia, síndrome mielodisplásica, anemia de *Blackfan-Diamond* não responsiva a corticoterapia e deficiência de piruvatoquinase devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com sobrecarga de ferro deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

11 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. *BRATS*; IV.
2. Gattermann N, Muckenthaler M, Kulozik A, et al. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 847–856.
3. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, et al. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2021; 42: 640–656.
4. Santos P, Cançado R, Terada C, et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009; 31: 192–202.
5. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary Iron Overload. *Hematology* 2001; 2001: 47–61.
6. Herkenhoff M, Pitlovanciv A, Remualdo V. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients from São Paulo and Southern Brazil. *J Bras Patol Med Lab* 2016; 52: 21–24.
7. Camaschella C. Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Semin Hematol* 2009; 46: 371–377.
8. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2010; 95: 557–566.
9. World Health Organization. WHO Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and population, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124> (2020, accessed 22 June 2024).
10. Mantovani LF, Santos FPS, Perini GF, et al. Hepatic and cardiac and iron overload detected by T2* magnetic resonance (MRI) in patients with myelodysplastic syndrome: A cross-sectional study. *Leuk Res* 2019; 76: 53–57.
11. Ministério da Saúde. Dia de conscientização sobre a Doença Falciforme: diagnóstico e tratamento podem ser feitos pelo SUS, <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/junho/dia-de-conscientizacao-sobre-a-doenca-falciforme-diagnostico-e-tratamento-podem-ser-feitos-pelo-sus> (2024, accessed 17 June 2025).
12. Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*; 22. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1590/1980-549720190007.supl.2.
13. Krindges S, Flores J, Lul R. Lesões hepáticas associadas à hemocromatose hereditária. *Rev Assoc Méd Rio Gd do Sul* 2021; 65: 01022105.
14. Veríssimo MP de A, Loggetto SR, Fabron Junior A, et al. Brazilian Association of Thalassemia protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. *Rev Bras Hematol Hemoter*; 35. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.5581/1516-8484.20130106.
15. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*; 29. Epub ahead of print September 2007. DOI: 10.1590/S1516-84842007000300002.
16. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, et al. *Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (TDT)*. 5th ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation, 2025.
17. Villani KJ, Viana GC, Carvalho GR de, et al. Hemocromatose hereditária relacionada ao gene HFE / Hereditary hemochromatosis HFE gene related. *Rev interdisciplin estud exp anim hum (impr)* 2010; 2: 14–21.
18. Alves LNR, Santos EVW, Stur E, et al. Molecular epidemiology of HFE gene polymorphic variants (C282Y, H63D and S65C) in the population of Espírito Santo, Brazil. *Genetics and Molecular Research*; 15. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.4238/gmr.15028189.

19. Katsarou M-S, Papisavva M, Latsi R, et al. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. 2019, pp. 201–222.
20. Agostinho MF, Arruda VR, Basseres DS, et al. Mutation Analysis of the HFE Gene in Brazilian Populations. *Blood Cells Mol Dis* 1999; 25: 324–327.
21. Bueno S, Duch CR, Figueiredo MS. Mutations in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population. *Rev Bras Hematol Hemoter*; 28. Epub ahead of print December 2006. DOI: 10.1590/S1516-84842006000400015.
22. Santos P, Cançado R, Terada C, et al. Relação entre mutações no gene HFE e TFR2 e alterações nos parâmetros de ferro segundo a frequência de doação em doadores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008; 30: 21.
23. Bittencourt PL, Marin MLC, Couto CA, et al. Analysis of HFE And Non-HFE Gene Mutations in Brazilian Patients with Hemochromatosis. *Clinics* 2009; 64: 837–841.
24. Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol* 2017; 177: 703–716.
25. Wells RA, Leber B, Buckstein R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: A Canadian consensus guideline. *Leuk Res* 2008; 32: 1338–1353.
26. Kelly S, Belisário AR, Werneck Rodrigues DO, et al. Blood utilization and characteristics of patients treated with chronic transfusion therapy in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. *Transfusion (Paris)* 2020; 60: 1713–1722.
27. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022; 77: 479–502.
28. Leandro B, Paneque M, Sequeiros J, et al. Insufficient Referral for Genetic Counseling in the Management of Hereditary Haemochromatosis in Portugal: A Study of Perceptions of Health Professionals Requesting HFE Genotyping. *J Genet Couns* 2014; 23: 770–777.
29. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology* 2014; 2014: 210–215.
30. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology* 2010; 139: 393-408.e2.
31. DB - Diagnósticos. Guia de Exames. Índice de Saturação da Transferrina (IST). CID10: E83.1, D50, N18, N04, D56, https://gde.diagnosticosdobrasil.com.br/GDE_Home/DetalheDoExame.aspx?ExameId=IST (2023, accessed 7 May 2023).
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática*. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
33. Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, et al. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. *Br J Haematol* 2022; 196: 336–350.
34. Leitch HA, Buckstein R, Zhu N, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: Evidence based guidelines from the Canadian consortium on MDS. *Leuk Res* 2018; 74: 21–41.
35. Valent P, Stauder R, Theurl I, et al. Diagnosis, management and response criteria of iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS): updated recommendations of the Austrian MDS platform. *Expert Rev Hematol* 2018; 11: 109–116.
36. Killick SB, Ingram W, Culligan D, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2021; 194: 267–281.

37. Kowdley K V., Brown KE, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *American Journal of Gastroenterology* 2019; 114: 1202–1218.
38. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *Br J Haematol* 2017; 176: 179–191.
39. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol* 2017; 176: 192–209.
40. Kayrak M, Acar K, Gul EE, et al. The Association between Myocardial Iron Load and Ventricular Repolarization Parameters in Asymptomatic Beta-Thalassemia Patients. *Adv Hematol* 2012; 2012: 1–6.
41. Anderson L. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171–2179.
42. Tanner MA, He T, Westwood MA, et al. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica* 2006; 91: 1388–91.
43. Porter JB, Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15: 329–68.
44. Shenoy S, Gaziev J, Angelucci E, et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Hemoglobinopathy: Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24: 1313–1321.
45. DeFilipp Z, Ciurea SO, Cutler C, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Management of Myelodysplastic Syndrome: An Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines. *Transplant Cell Ther* 2023; 29: 71–81.
46. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 1753–1762.
47. Biller E, Zhao Y, Berg M, et al. Red blood cell exchange in patients with sickle cell disease—indications and management: a review and consensus report by the therapeutic apheresis subsection of the AABB. *Transfusion (Paris)* 2018; 58: 1965–1972.
48. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv* 2020; 4: 327–355.
49. Loggetto SR, Veríssimo MPA, Darrigo-Junior LG, et al. Guidelines on sickle cell disease: secondary stroke prevention in children and adolescents. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular guidelines project: Associação Médica Brasileira - 2022. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022; 44: 246–255.
50. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia. *Blood* 1997; 89: 739–761.
51. Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Annals of Oncology* 2021; 32: 142–156.
52. Miyazaki Y. JSH Guideline for Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Leukemia: 6. Myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol* 2017; 106: 151–159.
53. Miyazaki Y. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. Leukemia-6 myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol* 2020; 111: 481–493.
54. Anvisa. Mesilado de desferroxamina 500 mg. Desferal. Bula Profissional. 2021. Novartis Biociências. Agência Nacional de Vigilância Sanitária,

https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiI xNDAMzEzOSIsIm5iZiI6MTcxOTI1MzgwOSwiZXhwIjoxNzE5MjU0MTA5fQ.3FuY7eLTMIPFAP5J0RQIrLLug U_ovgn9ndOwA1ntUm6BOIma71k57cXSKMSUaFFfxveQHBvyUh9BspL5BOOZ3w/?Authorization= (2021, accessed 20 June 2024).

55. Anvisa. Deferasirox 125 mg, 250 mg e 500 mg. Exjade. Bula Profissional. Novartis Biociências. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiI yMjIwMjUxMiIsIm5iZiI6MTcxOTI2NDI5MiwiaXhwIjoxNzE5MjY0NTkyfQ.aaQa2RHirTdmGSLGM-0WkemxSkvD3twgmsEaPZvG9wtbPFsgJ_wSjWttRf0hB5BAWGSAlrklr04n3LEVNGoA/?Authorization= (2024, accessed 20 June 2024).

56. Roberts D, Rees D, Howard J, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. In: Roberts D (ed) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. Epub ahead of print 19 October 2005. DOI: 10.1002/14651858.CD004450.pub2.

57. Roberts D, Brunskill S, Doree C, et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. In: Roberts D (ed) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2007. Epub ahead of print 18 July 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD004839.pub2.

58. Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. In: Meerpohl JJ (ed) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Epub ahead of print 4 August 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD007477.pub2.

59. Maggio A, Kattamis A, Felisi M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7: e469–e478.

60. Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. In: Meerpohl JJ (ed) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Epub ahead of print 15 February 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD007476.pub2.

61. Qadah T. Deferasirox versus deferoxamine in managing iron overload in patients with Sickle Cell Anaemia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*; 50. Epub ahead of print 22 December 2022. DOI: 10.1177/03000605221143290.

62. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2013. Epub ahead of print 21 August 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD004450.pub3.

63. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2013. Epub ahead of print 21 August 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD004839.pub3.

64. Meerpohl JJ, Schell LK, Rucker G, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017. Epub ahead of print 4 June 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD007477.pub3.

65. Bollig C, Schell LK, Rucker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017. Epub ahead of print 15 August 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD007476.pub3.

66. Saleem A, Waqar E, Shuja SH, et al. No difference in myocardial iron concentration and serum ferritin with deferasirox and deferiprone in pediatric patients with hemoglobinopathies: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion Clinique et Biologique* 2023; 30: 69–74.
67. Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy for Transfusional Iron Overload. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 146–156.
68. Hayes D, Reilly R, Lee M. The pharmaceutical stability of deferoxamine mesylate. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*; 47.
69. Franchini M, Gandini G, Veneri D, et al. Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload: an update. *Blood* 2004; 103: 747–748.
70. Anvisa. Deferiprona 1000 mg. Ferriprox BD. Bula Profissional. Chiesi Farmaceutica. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, <https://www.chiesi.com.br/ferriprox-bd/bula-paciente> (2024, accessed 18 February 2025).
71. Anvisa. Deferiprona 500 mg. Ferriprox. Bula Profissional. Chiesi Farmaceutica. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIeNDk2NDUxOCIsIm5iZiI6MTcxOTk1ODc1NSwiZXhwIjoxNzE5OTU5MDU1fQ.PhL9Dmir5LdAeGMKHy44acsNIQA5CpBuHYIlCHlY9MhMb5OaWa1On_GUH_WL8nV4Dm_W4o6RIX2B8LMRYAIEg/?Authorization= (2021, accessed 20 June 2024).
72. Elalfy M, Wali YA, Qari M, et al. Deviating from safety guidelines during deferiprone therapy in clinical practice may not be associated with higher risk of agranulocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 879–884.
73. Tricta F, Uetrecht J, Galanello R, et al. Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *Am J Hematol* 2016; 91: 1026–1031.
74. Cançado R, Melo MR, de Moraes Bastos R, et al. Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study. *Eur J Haematol* 2015; 95: 545–550.
75. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455–3462.
76. Cancado R, Olivato MCA, Bruniera P, et al. Two-Year Analysis of Efficacy and Safety of Deferasirox Treatment for Transfusional Iron Overload in Sickle Cell Anemia Patients. *Acta Haematol* 2012; 128: 113–118.
77. Adams RLC, Bird RJ. Safety and efficacy of deferasirox in the management of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and aplastic anaemia: a perspective review. *Ther Adv Hematol* 2013; 4: 93–102.
78. Jiménez-Solas T, López-Cadenas F, Aires-Mejía I, et al. Deferasirox reduces oxidative DNA damage in bone marrow cells from myelodysplastic patients and improves their differentiation capacity. *Br J Haematol* 2019; 187: 93–104.
79. Glickstein H, El R Ben, Link G, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood* 2006; 108: 3195–3203.
80. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 23, de 04 de novembro de 2022. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Falência Medular, https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_sindrome_falencias_medulares.pdf (2022, accessed 20 June 2024).
81. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html (2017, accessed 20 June 2024).
82. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html (2017, accessed 20 June 2024).

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
MESILATO DE DESFERROXAMINA, DEFERIPRONA, DEFERASIROX

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

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo(a) médico(a) _____ (nome do(a) médico(a) 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 no organismo;
- redução das complicações cardíacas e hepáticas, decorrentes do excesso de ferro; e
- diminuição da mortalidade em pessoas com talassemia

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- Medicamento mesilato de desferroxamina e deferasirox: medicamentos classificados na gestação como categoria C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);

- Medicamento deferiprona na gestação: em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

- Os eventos adversos mais comuns do medicamento mesilato de desferroxamina são: 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);

- Os eventos adversos mais comuns do medicamento deferiprona são: 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);

- Os eventos adversos mais comuns do medicamento deferasirox são: 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.

- Consultas e exames durante o tratamento são necessários.

- Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este 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 em caso de desistência do uso do 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:

- () mesilato de 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 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1 Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Sobrecarga de Ferro contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (DGITS/SECTICS/MS). O painel de especialistas incluiu farmacêutico e médicos das seguintes especialidades: hematologista, nefrologista e cardiologistas.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

2 Etapas do processo de elaboração

A proposta inicial de atualização do PCDT da Sobrecarga de ferro foi inicialmente discutida durante a reunião de pré-escopo, ocorrida em 26 de junho de 2023. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); e Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES).

Posteriormente, o escopo do documento foi discutido na reunião de escopo, ocorrida em 20 de julho de 2023. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da SECTICS e SAES, representantes de pacientes, de sociedades médicas e especialistas convidados.

3 Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Sobrecarga de ferro foi apresentada na 123ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 11 de março de 2025. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Saúde Indígena (SESAI) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA).

4 Consulta pública

A Consulta Pública nº 21/2025, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro, foi realizada entre os dias 08/05/2025 a 27/05/2025. Foram recebidas 44 contribuições, que podem ser verificadas em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2025/contribuicao-da-cp-21-2025-pcdt-da-sobrecarga-de-ferro>.

5 Busca da evidência e recomendações

Durante o processo de atualização do PCDT da Sobrecarga de Ferro não foram identificadas novas tecnologias passíveis de avaliação para incorporação, apenas a possibilidade de ampliação de uso da deferiprona para pacientes com doença falciforme e sobrecarga de ferro.

Com o objetivo de atualizar as informações fornecidas neste documento sobre o cuidado de pacientes diagnosticados com sobrecarga de ferro, foram realizadas buscas sistemáticas da literatura para identificação de documentos e estudos para atualização do texto do PCDT. As revisões foram divididas em três grupos principais. A primeira revisão foi realizada com o objetivo de identificar estudos ou documentos nacionais que considerassem a perspectiva ou incluísse pacientes brasileiros na análise. A segunda parte do processo de revisão realizada para atualização do texto do PCDT foi referente à busca e análise de recomendações de diretrizes clínicas com recomendações para sobrecarga de ferro. O último grupo de busca teve como objetivo identificar revisões sistemáticas sobre os medicamentos recomendados neste PCDT – mesilato de desferroxamina, deferiprona e deferasirox – para o cuidado da sobrecarga de ferro. As publicações identificadas por meio dos três grupos de revisões foram utilizadas na composição do texto atualizado do PCDT.

O documento atual considera as mesmas recomendações da sua versão anterior:

Recomendação 1: O mesilato de desferroxamina é recomendada para o tratamento da sobrecarga de ferro.

Recomendação 2: A deferiprona é recomendada para o tratamento da sobrecarga de ferro.

Recomendação 3: O deferasirox é recomendado para o tratamento da sobrecarga de ferro.

As recomendações não foram graduadas por já serem preconizadas no PCDT da Sobrecarga de Ferro publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 7, de 23 de fevereiro de 2018.

As estruturas PICO para as perguntas de pesquisa consideradas para incorporação dessas tecnologias não foram descritas em versão anterior do PCDT de sobrecarga de ferro.

6 Métodos e resultados da busca:

Estudos e documentos com perspectiva nacional

Foi realizada uma busca abrangente da literatura com o objetivo de identificar documentos que considerem a perspectiva nacional, estudos que incluam pacientes brasileiros ou que analisem a situação da doença no Brasil. Para isso, a pergunta de pesquisa utilizada considerando o acrônimo PCC (População, Conceito, Contexto) descrito no **Quadro A**:

Quadro A. Pergunta de pesquisa PCC para busca de estudos e documentos com perspectiva nacional sobre sobrecarga de ferro

| | |
|------------------|--|
| População | Pacientes com sobrecarga de ferro |
| Conceito | Publicações que abordem o cuidado ou aspectos relacionados à sobrecarga de ferro |
| Contexto | Perspectiva brasileira ou pacientes brasileiros |

Fonte: autoria própria

As buscas foram conduzidas nas bases Medline (via PubMed), EMBASE e Lilacs (via BVS) em 23/02/2023. Com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca, foram considerados os termos da condição clínica (sobrecarga de ferro), assim como condições clínicas que podem causar a sobrecarga de ferro (hemocromatose, síndrome mielodisplásica, talassemia e doença

falciforme). Foram também considerados termos relacionados ao Brasil. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro B**.

Quadro B. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos e documentos brasileiros sobre a sobrecarga de ferro

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|----------------------|---|------------|
| Medline (via PubMed) | ("Iron Overload"[Mesh]) OR (((("Hemochromatosis"[Mesh] OR (Bronzed Cirrhosis) OR (Bronzed Cirrhoses) OR (Cirrhoses, Bronzed) OR (Cirrhosis, Bronzed) OR (Diabetes, Bronze) OR (Haemochromatosis) OR (Haemochromatoses) OR (Von Recklenhausen-Applebaum Disease) OR (Diseases, Von Recklenhausen-Applebaum) OR (Recklenhausen-Applebaum Disease, Von)OR (Disease, Von Recklenhausen-Applebaum) OR (Recklenhausen-Applebaum Diseases, Von) OR (Von Recklenhausen Applebaum Disease) OR (Von Recklenhausen-Applebaum Diseases) OR (Bronze Diabetes) OR (Iron Storage Disorder) OR (Disorder, Iron Storage) OR (Disorders, Iron Storage) OR (Iron Storage Disorders)OR (Storage Disorder, Iron)OR (Storage Disorders, Iron) OR (Pigmentary Cirrhosis) OR (Cirrhoses, Pigmentary) OR (Cirrhosis, Pigmentary) OR (Pigmentary Cirrhoses) OR (Troisier-Hanot-Chauffard Syndrome) OR (Syndrome, Troisier-Hanot-Chauffard) OR (Syndromes, Troisier-Hanot-Chauffard) OR (Troisier Hanot Chauffard Syndrome) OR (Troisier-Hanot-Chauffard Syndromes) OR (Hemochromatoses) OR (Hemochromatose) OR (Familial Hemochromatosis)OR (Familial Hemochromatoses) OR (Hemochromatoses, Familial) OR (Hemochromatosis, Familial) OR (Primary Hemochromatosis) OR (Genetic Hemochromatosis) OR (Genetic Hemochromatoses) OR (Hemochromatoses, Genetic) OR (Hemochromatosis, Genetic)) OR ((("Thalassemia"[Mesh]) OR "Anemia, Sickle Cell"[Mesh] OR (Anemias, Sickle Cell) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Anemia) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (HbS Disease) OR (Cell Disorders, Sickle) OR (Sickle Cell Disease) OR (Cell Disease, Sickle) OR (Cell Diseases, Sickle) OR (Sickle Cell Diseases))) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR (Myelodysplastic Syndrome) OR (Syndrome, Myelodysplastic) OR (Syndromes, Myelodysplastic) OR (Dysmyelopoietic Syndromes) OR (Dysmyelopoietic Syndrome) OR (Syndrome, Dysmyelopoietic) OR (Syndromes, Dysmyelopoietic) OR (Hematopoetic Myelodysplasia) OR (Myelodysplasia, Hematopoetic) OR (Myelodysplasias, Hematopoetic) OR (Hematopoetic Myelodysplasias))) AND "Brazil"[Mesh] | 439 |
| EMBASE | ('iron overload'/exp OR 'hemochromatosis'/exp OR 'thalassemia'/exp OR 'sickle cell anemia'/exp OR 'myelodysplastic syndrome'/exp) AND | 335 |

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|------------------|---|------------|
| | ('brazil/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | |
| Lilacs (via BVS) | ((("Sobrecarga de Ferro" OR "Iron Overload" OR "Sobrecarga de Hierro" OR "Hemocromatose" OR "Diabetes Bronzeada" OR "Hemochromatosis" OR "Hemocromatosis" OR "Talassemia" OR "Thalassemia" OR "Talasemia" OR "Talassemia delta" OR "delta-Thalassemia" OR "Talasemia delta" OR "Talassemia alfa" OR "Doença da Hemoglobina H" OR "alpha-Thalassemia" OR "Talasemia alfa" OR "Talassemia beta" OR "Anemia de Cooley" OR "Anemia do Mediterrâneo" OR "Anemia Eritroblástica" OR "Doença da Hemoglobina F" OR "Talassemia Maior" OR "Talassemia Menor" OR "beta-Thalassemia" OR "Talasemia beta" OR "Anemia Falciforme" OR "Anemia, Sickle Cell" OR "Anemia de Células Falciformes" OR "Doença Falciforme" OR "Doença da Hemoglobina S" OR "Doença de Células Falciformes" OR "Doenças Falciformes" OR "Doenças de Células Falciformes" OR "Deficiência de GATA2" OR "Deficiência de Células Matadoras Naturais" OR "Deficiência de Células NK" OR "Haploinsuficiência de GATA2" OR "Imunodeficiência Tipo 21" OR "Leucemia Mieloide Aguda e Síndrome Mielodisplásica" OR "Linfedema Primário com Mielodisplasia" OR "Síndrome de Emberger" OR "Síndrome MonoMac" OR "GATA2 Deficiency" OR "Deficiencia GATA2")) AND ("Brasil" OR "Brazil")) | 405 |

Fonte: autoria própria

A elegibilidade dos estudos identificados por meio de busca sistemática foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, mantendo-se documentos que considerem a perspectiva nacional, estudos que incluam pacientes brasileiros ou que analisem e forneçam informações sobre a situação da doença no Brasil. As divergências foram resolvidas por terceiro revisor.

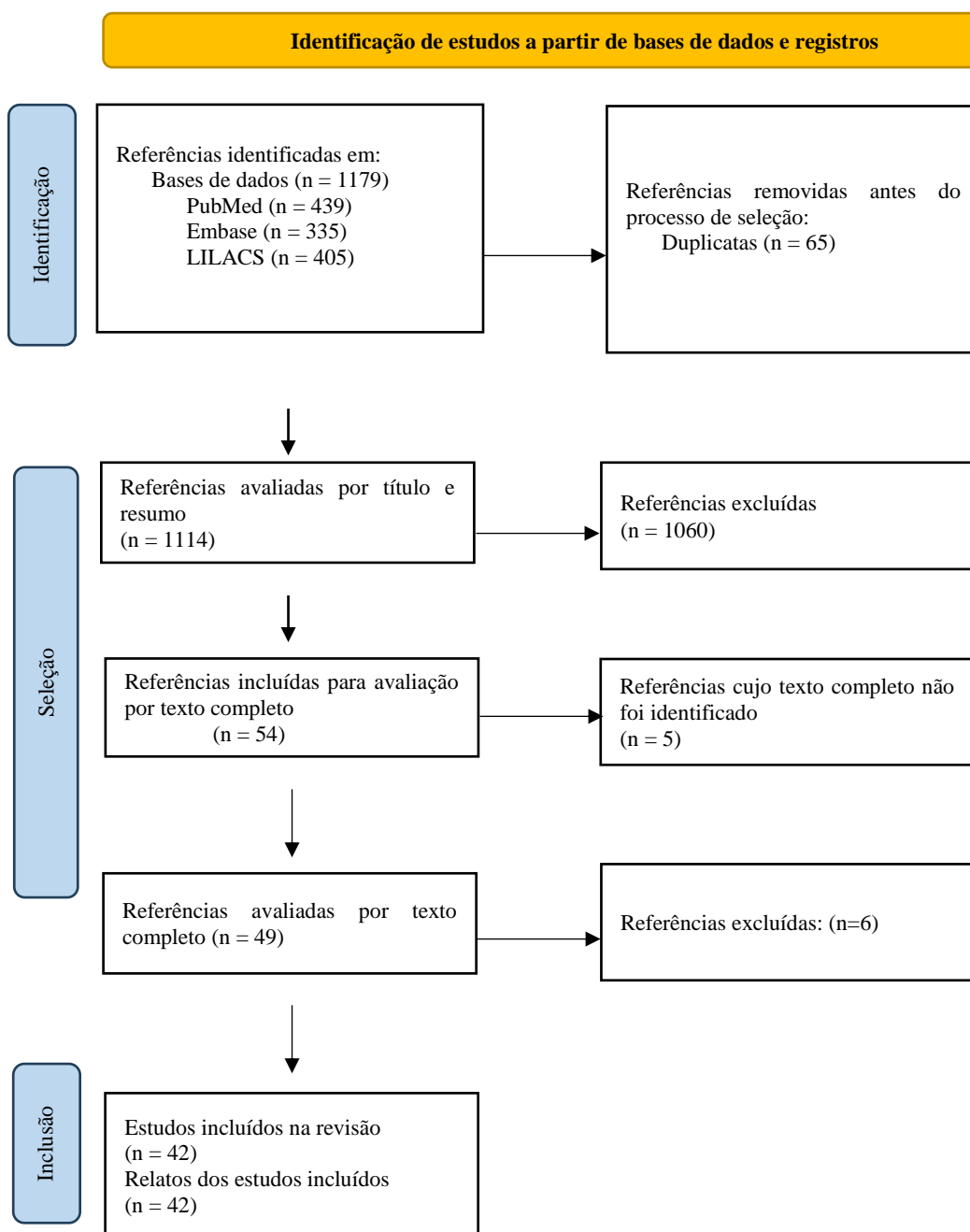
Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) Tema: Sobrecarga de Ferro;
- (b) Tipos de estudos: documentos que considerem a perspectiva nacional, estudos que incluam pacientes brasileiros ou que analisem e forneçam informações sobre a situação da doença no Brasil;
- (c) Idioma: português, inglês e espanhol.

Resultados da busca

Foram identificadas 1.179 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 65) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 54 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo (**Figura A**). Seis estudos foram excluídos por leitura de texto completo. Os estudos e os motivos da exclusão são descritos no **Quadro C**. No total, foram incluídas 42 publicações, descritas no **Quadro D**.

Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos ou documentos brasileiros incluídos sobre a sobrecarga de ferro



Ref. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria

Quadro C. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

| Estudo | Motivo da exclusão |
|--|--|
| Arruda SF, Ramos LV, Barbosa JL de A, Hankins NAC, Rodrigues PAM, Cunha M de SB da. The Action of JAK/STAT3 and BMP/HJV/SMAD Signaling Pathways on Hepcidin Suppression by | Não aborda condição clínica de interesse |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|-----------------------------------|
| Tucum-do-Cerrado in a Normal and Iron-Enriched Diets. <i>Nutrients</i> . 2020;12(5). | |
| Gomes KB, Carvalho MG, Coelho FF, Rodrigues IF, Soares AL, Guimarães DA, et al. Lack of association of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene with diabetes mellitus type 2 in a case-control study of women in Brazil. <i>Genet Mol Res</i> . 2009;8(4):1285–91. | Não aborda população de interesse |
| Alvarenga AM, Silva NK da, Caçado RD, Carvalho LEMR de, Santos PCJL. Brazilian family with hyperferritinemia-cataract syndrome: case report. Vol. 20, Einstein. 2022. p. eRC0076–eRC0076. | Não aborda população de interesse |
| Petroni RC, Rosa SEA da, Carvalho FP de, Santana RAF, Hyppolito JE, Nascimento CMDDB, et al. Ferritin light chain gene mutations in two Brazilian families with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. Vol. 15, Einstein. 2017. p. 492–5. | Não aborda população de interesse |
| Leão GDR, Paiva A, Fernandes ALAC, Gil EA, Vasconcelos RC, Sales VSF, et al. Mutation analysis and allele frequencies of HFE Gene C282Y, H63D and S65D in patients with hyperferritinemia and healthy controls from a city in Northeastern Brazil. <i>Blood</i> [Internet]. 2017;130. | Não aborda população de interesse |
| Terada CT, Santos PCJL, Caçado RD, Rostelato S, Lopreato FR, Chiattoni CS, et al. Iron deficiency and frequency of HFE C282Y gene mutation in Brazilian blood donors. <i>Transfus Med</i> . 2009;19(5):245–51. | Não aborda população de interesse |
| Campos WN, Massaro JD, Martinelli ALC, Mendes-Junior CT, Donadi EA. Genetic structure of coding region of the HFE gene: SNPS, haplotypes and suggested allele nomenclature. <i>Hum Immunol</i> [Internet]. 2013;74:143. | Não aborda população de interesse |

Fonte: autoria própria

Quadro D. Lista de estudos ou documentos com perspectiva nacional incluídos

| Estudo |
|---|
| Ferreira ACS, Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro AM, Pardini VC. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene of Brazilian individuals with clinical suspicion of hereditary hemochromatosis TT - Prevalência das mutações C282Y e H63D no gene HFE em indivíduos brasileiros com suspeita clínica de hemocromatose h. <i>Rev bras hematol hemoter</i> [Internet]. 2008;30(5):379–83. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000500010 |
| Santos PCJL, Caçado RD, Terada CT, Guerra-Shinohara EM. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária TT - Molecular changes associated with hereditary hemochromatosis. <i>Rev bras hematol hemoter</i> [Internet]. 2009;31(3):192–202. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000300016 |
| Alves LNR, Santos EVW, Stur E, Silva Conforti AMA, Louro ID. Molecular epidemiology of HFE gene polymorphic variants (C282Y, H63D and S65C) in the population of Espírito Santo, Brazil. <i>Genet Mol Res</i> . 2016;15(2). |
| Jin N, Fernandes JL, Firmin D, Azevedo CF, Da Silveira JS, Mathew GL, et al. Free-breathing myocardial T2* mapping using GRE-EPI and MOCO for myocardial and hepatic iron overload assessment: A multi-centre study. <i>J Cardiovasc Magn Reson</i> [Internet]. 2016; 18. Available at: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72183272&from=export |
| Mantovani LF, Santos FPS, Perini GF, Nascimento CMB, Silva LP, Wroclawski CK, et al. Hepatic and cardiac and iron overload detected by T2* magnetic resonance (MRI) in patients with myelodysplastic syndrome: A cross-sectional study. |

Estudo

| |
|--|
| Leuk Res. 2019;76:53–7. |
| Angulo IL, Covas DT, Carneiro AA, Baffa O, Junior JE, Vilela G. Determination of iron-overload in thalassemia by hepatic MRI and ferritin TT - Determinação da sobrecarga de ferro na talassemia pela IRM hepática e ferritina. Rev bras hematol hemoter. 2008;30(6):449–52. |
| Koppe TB, Vairo F, Doneda D, Netto CB, Schwartz ID. Does hyperferritinemia reflect iron overload in Gaucher disease? Mol Genet Metab. 2014;111(2):S62–3. |
| Torres FR, Souza-Neiras WC, D’Almeida Couto AA, D’Almeida Couto VSC, Cavasini CE, Rossit ARB, et al. Frequency of the HFE C282Y and H63D polymorphisms in Brazilian malaria patients and blood donors from the Amazon region. Genet mol res [Internet]. 2008;7(1):60–4. Available at: http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2008/vol7-1/pdf/gmr408.pdf |
| Wen F, Rock A, Salomon-Andonie J, Kurban G, Niu X, Wang S, et al. Genome Wide Association Analysis of Iron Overload in the Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Sickle Cell Disease Cohorts. Blood. 2020;136:52. |
| Leão GDR, Freire JM, Cunha Fernandes ALA, Moura de Oliveira TM, Leão ND, Gil EA, et al. Analysis of HFE genes C282Y, H63D, and S65D in patients with hyperferritinemia from northeastern Brazil. J Clin Lab Anal. 2014;28(3):178–85. |
| Santos AF, Baldanzi G, Leonart MSS, Nascimento AJ. Protective action of deferiprone and deferoxamine in erythrocytes isolated from patients with B-thalassemias TT - Ação protetora de deferiprona e desferoxamina nos eritrócitos isolados de pacientes com B-talassemias. Rev bras hematol hemoter [Internet]. 2009;31(6). Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=en |
| SUS CN de I de T no. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: sobrecarga de ferro TT - Clinical protocol and therapeutic guidelines: iron overload [Internet]. 2018. Available at: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_SobrecargaFerro.pdf |
| Santos PCJ de L. Hemocromatose hereditária: associação entre as mutações no gene HFE e o estado de ferro em doadores de sangue e pesquisa de mutações nos genes HFE, HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1 em pacientes com sobrecarga de ferro primária TT - Hereditary hemochromatosis: r [Internet]. 2010. p. 120. Available at: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-04022011-110402/publico/PauloSantos.pdf |
| Martinelli AL, Filho R, Cruz S, Franco R, Tavella M, Secaf M, et al. Hereditary hemochromatosis in a Brazilian university hospital in São Paulo State (1990-2000). Genet mol res [Internet]. 2005;4(1):31–8. Available at: http://funpecrp.com.br/gmr/year2005/vol1-4/gmr0092_full_text.htm |
| Campos WN, Massaro JD, Martinelli ALC, Halliwell JA, Marsh SGE, Mendes-Junior CT, et al. HFE gene polymorphism defined by sequence-based typing of the Brazilian population and a standardized nomenclature for HFE allele sequences. HLA. 2017;90(4):238–42. |
| Villani KJ, Viana GC, Carvalho GR de, Guideline AT, Corrêa JO do A, de Mesquita HL. Hemocromatose hereditária relacionada ao gene HFE TT - Hereditary hemochromatosis HFE gene related. Rev Interdiscip Estud exp anim hum. 2010;2(1):14–21. |
| Verissimo MP de A, Loggetto SR, Fabron Junior A, Baldanzi GR, Hamerschlag N, Fernandes JL, et al. Brazilian Thalassemia Association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. Rev bras hematol hemoter [Internet]. 2013;35(6):428–34. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842013000600428 |
| Felix De Souza G, Cavalcante Barbosa M, Ellen De Jesus Santos T, Maria De Jesus Ponte Carvalho T, Mendes De Freitas R, Ricardo Alves Martins M, et al. Increased parameters of oxidative stress and its relation to transfusional iron overload in |

Estudo

| |
|---|
| patients with myelodysplastic syndromes. <i>Leuk Res</i> [Internet]. 2013;37:S113–S113. Available at: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71832936&from=export |
| Santos PCJL, Caçado RD, Terada CT, Rostelato S, Gonzales I, Hirata RDC, et al. HFE gene mutations and iron status of Brazilian blood donors. <i>Braz j med biol res</i> [Internet]. 2010;43(1):107–14. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2010000100015 |
| Meneses FGA, Schnabel B, Silva IDC, Alberto FL, Toma L, Nader HB, et al. Identification of the mutations associated with hereditary hyperferritinemia cataract syndrome and hemochromatosis in a Brazilian family. Vol. 79, <i>Clinical genetics</i> . 2011. p. 189–92. |
| Martins JM. Considerations on the food fortification policy in Brazil. <i>Rev bras hematol hemoter</i> [Internet]. 2011;33(2):158–63. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842011000200017&lng=en&nrm=iso&tlng=en |
| Bittencourt PL, Marin MLC, Couto CA, Caçado ELR, Carrilho FJ, Goldberg AC. Analysis of HFE and non-HFE gene mutations in Brazilian patients with hemochromatosis. <i>Clinics</i> [Internet]. 2009;64(9):837–41. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322009000900003 |
| Manzur F, Cancado R, Watman N, Lobo C, Chona Z, Traina F, et al. Assessment of liver and cardiac iron overload using MRI in patients with chronic anemias in Latin American countries: Results from ASIMILA study. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2018;20:55. |
| Santos PCJL, Caçado RD, Pereira AC, Schettert IT, Soares RAG, Pagliusi RA, et al. Hereditary hemochromatosis: mutations in genes involved in iron homeostasis in Brazilian patients. <i>Blood Cells Mol Dis</i> . 2011;46(4):302–7. |
| Perícóle F V, Alves MAVR, Saad STO, Costa FF. Hemochromatosis (HFE) gene mutations in Brazilian chronic hemodialysis patients. <i>Braz j med biol res</i> [Internet]. 2005;38(9):1321–4. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2005000900005 |
| Barbosa LC, Miranda-Vilela AL, Hiragi C de O, Ribeiro IF, Daldegan MB, Grisolia CK, et al. Haptoglobin and myeloperoxidase (- G463A) gene polymorphisms in Brazilian sickle cell patients with and without secondary iron overload. <i>Blood Cells Mol Dis</i> . 2014;52(2):95–107. |
| Santos PCJL, Pereira AC, Caçado RD, Schettert IT, Sobreira TJP, Oliveira PSL, et al. HFE gene mutations in patients with primary iron overload: is there a significant improvement in molecular diagnosis yield with HFE sequencing? <i>Blood Cells Mol Dis</i> . 2010;45(4):302–7. |
| Krindges SF, Flores JL, Lul RM. Lesões hepáticas associadas à hemocromatose hereditária TT - Liver lesions associated with hereditary hemochromatosis. <i>Rev Assoc Méd Rio Gd do Sul</i> [Internet]. 2021;65(2):1022105. Available at: https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/br5e2 |
| Santos PCJL, Caçado RD, Pereira AC, Chiattoni CS, Krieger JE, Guerra-Shinohara EM. HJV hemochromatosis, iron overload, and hypogonadism in a Brazilian man: treatment with phlebotomy and deferasirox. <i>Acta Haematol</i> . 2010;124(4):204–5. |
| Martinelli AL, Zago MA, Roselino AM, Filho AB, Villanova MG, Secaf M, et al. Porphyria cutanea tarda in Brazilian patients: association with hemochromatosis C282Y mutation and hepatitis C virus infection. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2000;95(12):3516–21. |
| Ribeiro TF, Rios JO, Domingos CRB. DIFFERENCES IN THE FREQUENCY OF POLYMORPHISMS IN THE HFE GENE (H63D AND C282Y) IN A POPULATION GROUP FROM NORTHWEST SÃO PAULO, BRAZIL. <i>Hematol Transfus Cell</i> |

| Estudo |
|--|
| Ther. 2022;44:S2–S2. |
| Barbosa KVBD, de Souza AFM, Chebli JMF, Proietti FA, Meirelles RSP, de Souza JL. Hereditary hemochromatosis: population screening based on phenotype in Brazilian blood donors. <i>J Clin Gastroenterol</i> . 2005;39(5):430–4. |
| de Lima Santos PCJ, Pereira AC, Cañado RD, Schettert IT, Hirata RDC, Hirata MH, et al. Hemojuvelin and hepcidin genes sequencing in Brazilian patients with primary iron overload. <i>Genet Test Mol Biomarkers</i> . 2010;14(6):803–8. |
| Herkenhoff ME, Pitlovanciv AK, Remualdo VR. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients from São Paulo and Southern Brazil TT - Prevalência das mutações C282Y e H63D no gene HFE em pacientes de São Paulo e do Sul do Brasil. <i>J bras patol med lab</i> [Internet]. 2016;52(1):21–4. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442016000100021 |
| Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro AM, Pardini VC, Ferreira ACS. Frequency of the S65C mutation in the hemochromatosis gene in Brazil. <i>Genet Mol Res</i> . 2009;8(3):794–8. |
| VIEIRA G de A, AMARAL AC de C, CARVALHO FILHO RJ de, SOUZA AL da S, MEDINA-PESTANA JO, FERRAZ MLG. Alterações hepáticas em transplantados renais do maior centro de transplante do Brasil TT - Hepatic alterations in kidney transplant recipients from the largest kidney transplant center in Brazil. <i>Arq gastroenterol</i> [Internet]. 2022;59(1):65–70. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032022000100065 |
| Bittencourt PL, Palácios SA, Couto CA, Cañado ELR, Carrilho FJ, Laudanna AA, et al. Analysis of HLA-A antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. <i>Braz j med biol res</i> [Internet]. 2002;35(3):329–35. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2002000300007 |
| Fonseca PFS, Cañado RD, Uellendahl Lopes MM, Correia E, Lescano MA, Santos PCJL. HAMP Gene Mutation Associated with Juvenile Hemochromatosis in Brazilian Patients. <i>Acta Haematol</i> . 2016;135(4):228–31. |
| Agostinho MF, Arruda VR, Basseres DS, Bordin S, Soares MC, Menezes RC, et al. Mutation analysis of the HFE gene in Brazilian populations. <i>Blood Cells Mol Dis</i> . 1999;25(5):324–7. |
| Martins JM. Universal iron fortification of foods: the view of a hematologist. <i>Rev bras hematol hemoter</i> [Internet]. 2012;34(6):459–63. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842012000600017&lng=en&nrm=iso&tlng=en |
| Pereira AC, Mota GF, Krieger JE. Hemochromatosis gene variants in three different ethnic populations: effects of admixture for screening programs. <i>Hum Biol</i> . 2001;73(1):145–51. |
| Kelly S, Belisário AR, Werneck Rodrigues DO, Carneiro-Proietti ABF, Gonzalez TT, Loureiro P, et al. Blood utilization and characteristics of patients treated with chronic transfusion therapy in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. <i>Transfusion</i> . 2020;60(8):1713–22. |

Diretrizes Clínicas

Para identificar as recomendações de diretrizes clínicas para o cuidado da sobrecarga de ferro, foram realizadas buscas sistemáticas da literatura tanto para sobrecarga de ferro como também para possíveis causas-base da doença, como hemocromatose, doença falciforme, síndrome mielodisplásica e talassemia.

As buscas foram conduzidas nas bases Medline (via PubMed) e EMBASE em 23/02/2023. Para todas as buscas foram considerados termos da condição clínica e termos específicos para identificação de diretrizes clínicas. Com o intuito de utilizar apenas documentos recentes e atualizados, foi utilizado filtro de data de publicação entre os anos de 2017 e 2023.

A elegibilidade dos estudos identificados por meio de busca sistemática foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa, realizou-se

a leitura de texto completo, mantendo-se diretrizes clínicas com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro, independente da causa base. As divergências foram resolvidas por terceiro revisor

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- a) Tema: Deficiência de biotinidase com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro
- (b) Tipos de estudos: Diretrizes clínicas.
- (c) Idioma: português, inglês e espanhol.

São descritos abaixo estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR (população, intervenção, comparação, atributos das diretrizes clínicas e recomendação), estratégia utilizada, bem como os resultados para cada uma das buscas por diretrizes clínicas.

Sobrecarga de ferro

A estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR para identificação de diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro está descrita no **Quadro E**.

Quadro E. Pergunta PICAR (população, intervenção, comparação, atributos das diretrizes clínicas e recomendação) para identificação de diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Pacientes com sobrecarga de ferro associada ou não a outras condições |
| Intervenção | Qualquer intervenção |
| Comparador | Qualquer comparador |
| Atributos das diretrizes | Diretrizes clínicas publicadas a partir de 2017, disponíveis em inglês, espanhol ou português, desde que incluíssem recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro |
| Recomendações | Recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro associada ou não a outras condições |

Fonte: autoria própria

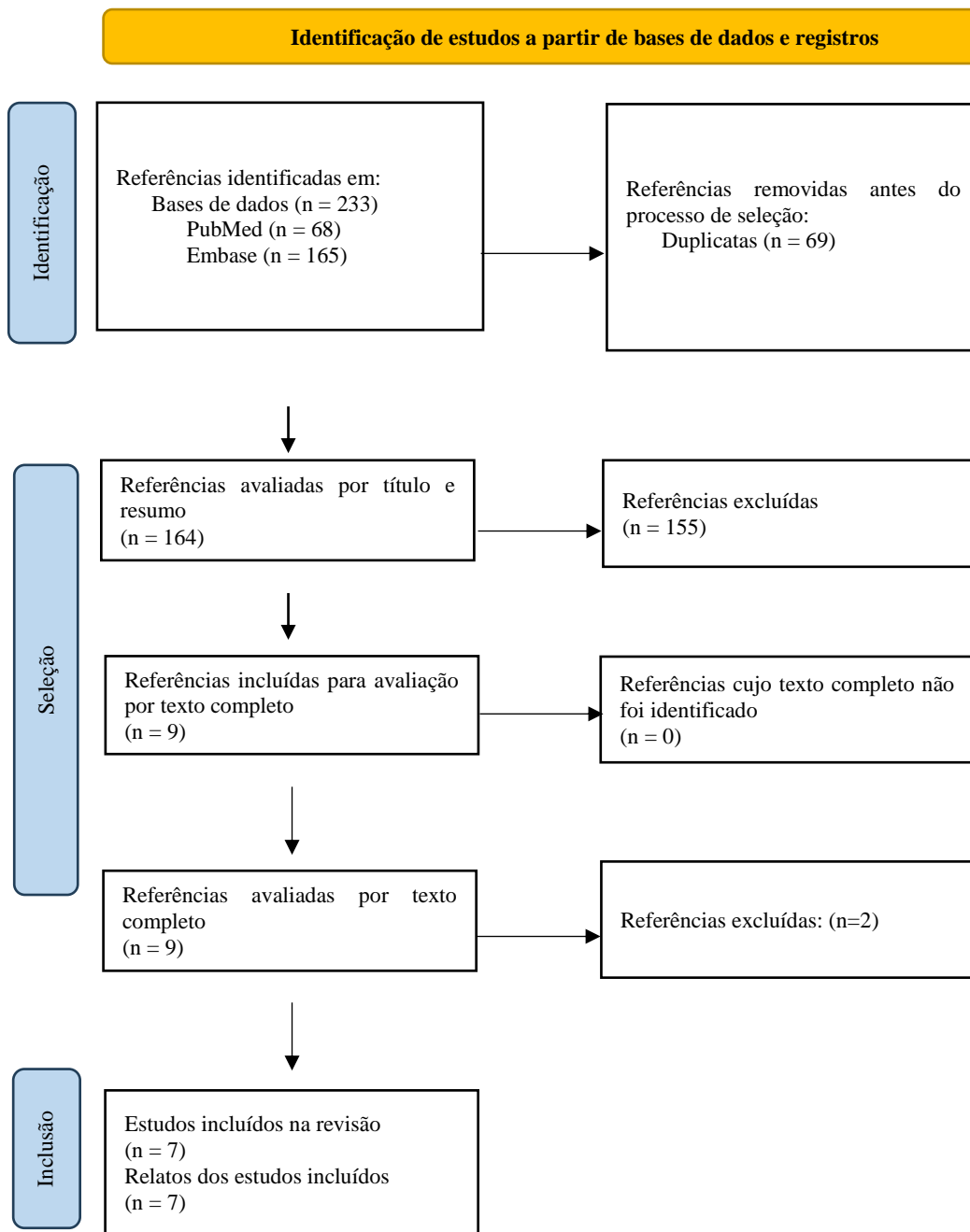
Com base na busca de pesquisa acima, foi elaborada a estratégia de busca descrita no **Quadro F**.

Quadro F. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas sobre a sobrecarga de ferro

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------------|--|------------|
| Medline (via PubMed) | ("Iron Overload"[Mesh]) AND (("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh]OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care) Filters: from 2017 - 2023 | 68 |
| EMBASE | 'iron overload'/exp AND ('practice guideline'/exp OR (clinical AND practice AND guidelines) OR guidelines OR (guidelines AND as AND topic) OR (practice AND guidelines) OR (practice AND guidelines AND as AND topic) OR 'clinical protocol'/exp OR 'consensus'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) | 165 |

Foram identificadas 233 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 69) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 9 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo. Ao todo, sete diretrizes clínicas com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro incluídas. A **Figura B** resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro G** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

Figura B. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro.



Ref. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria

Quadro G. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|--------------------|
| Lal A, Sheth S, Gilbert S, Kwiatkowski JL. Thalassaemia management checklists: Quick reference guides to reduce disparities in the care of patients with transfusion-dependent thalassaemia. <i>Blood</i> [Internet]. 2018;132. | Não é uma diretriz |
| Leitch H, Ezzat H, Merkely H, Buckstein R, Zhu N, Nevill T, et al. MDS iron road: An | Não é uma diretriz |

| | |
|---|--|
| internet-based algorithm for the diagnosis, workup and management of iron overload (IOL) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) from the canadian consortium on MDS (CCMDS). HemaSphere [Internet]. 2020;4:373–4. | |
|---|--|

Hemocromatose

A estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR para identificação de diretrizes clínicas sobre hemocromatose está descrita no **Quadro H**.

Quadro H. Pergunta PICAR (população, intervenção, comparação, atributos das diretrizes clínicas e recomendação) para identificação de diretrizes clínicas sobre hemocromatose

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Pacientes com sobrecarga de ferro devido à hemocromatose hereditária |
| Intervenção | Qualquer intervenção |
| Comparador | Qualquer comparador |
| Atributos das diretrizes | Diretrizes clínicas publicadas a partir de 2017, disponíveis em inglês, espanhol ou português, desde que incluíssem recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro |
| Recomendações | Recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro devido à hemocromatose hereditária |

Fonte: autoria própria

Com base na busca de pesquisa acima, foi elaborada a estratégia de busca descrita no **Quadro I**.

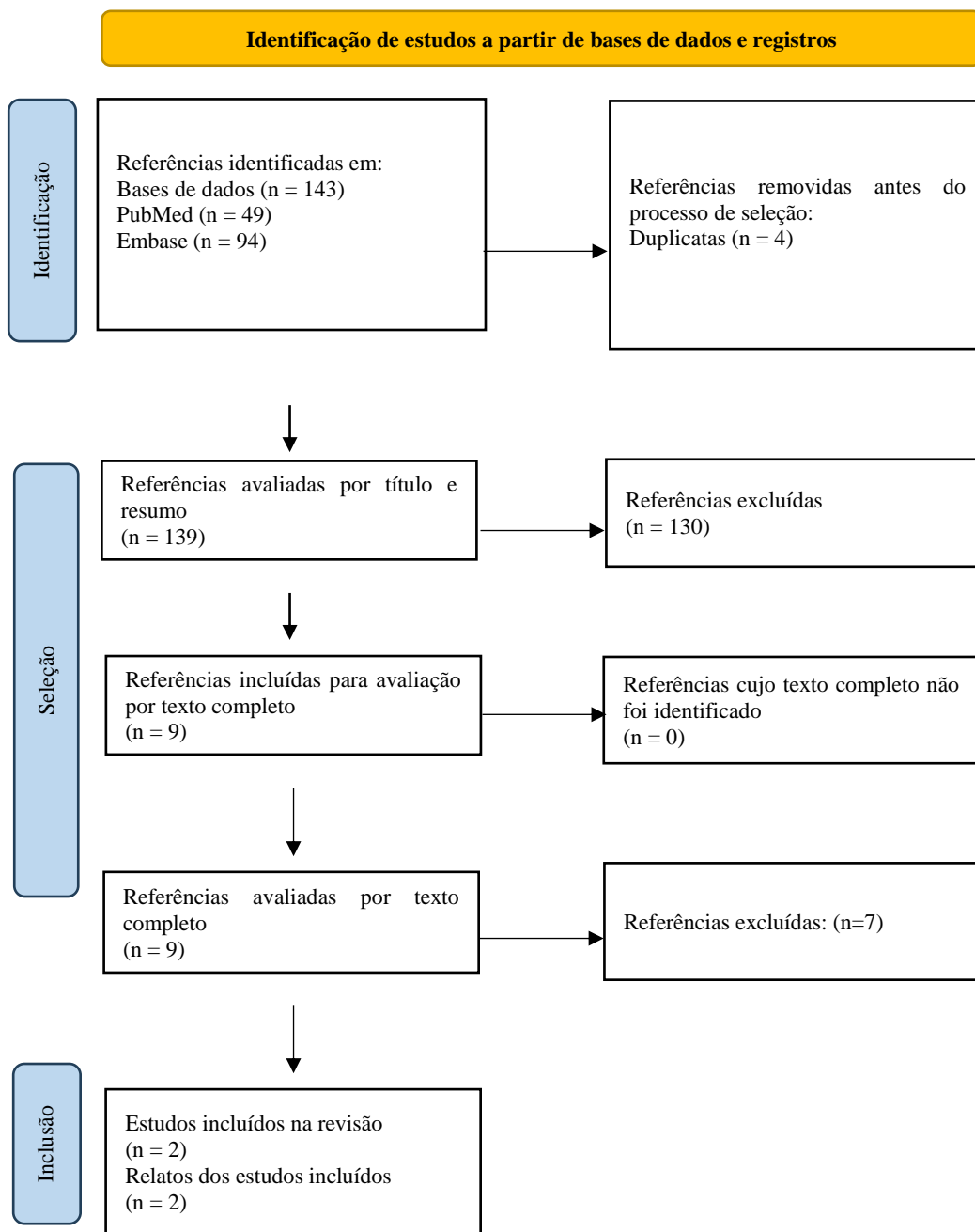
Quadro I. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas sobre hemocromatose.

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------------|---|------------|
| Medline (via PubMed) | ((("Hemochromatosis"[Mesh] OR (Bronzed Cirrhosis) OR (Bronzed Cirrhoses) OR (Cirrhoses, Bronzed) OR (Cirrhosis, Bronzed) OR (Diabetes, Bronze) OR (Haemochromatosis) OR (Haemochromatoses) OR (Von Recklenhausen-Applebaum Disease) OR (Diseases, Von Recklenhausen-Applebaum) OR (Recklenhausen-Applebaum Disease, Von)OR (Disease, Von Recklenhausen-Applebaum)OR (Recklenhausen-Applebaum Diseases, Von)OR (Von Recklenhausen Applebaum Disease)OR (Von Recklenhausen-Applebaum Diseases)OR (Bronze Diabetes)OR (Iron Storage Disorder)OR (Disorder, Iron Storage)OR (Disorders, Iron Storage)OR (Iron Storage Disorders)OR (Storage Disorder, Iron)OR (Storage Disorders, Iron)OR (Pigmentary Cirrhosis)OR (Cirrhoses, Pigmentary)OR (Cirrhosis, Pigmentary)OR (Pigmentary Cirrhoses)OR (Troisier-Hanot-Chauffard Syndrome)OR (Syndrome, Troisier-Hanot-Chauffard)OR (Syndromes, Troisier-Hanot-Chauffard)OR (Troisier Hanot Chauffard Syndrome)OR (Troisier-Hanot-Chauffard Syndromes)OR (Hemochromatoses)OR (Hemochromatose)OR (Familial Hemochromatosis)OR (Familial Hemochromatoses)OR (Hemochromatoses, Familial)OR (Hemochromatosis, Familial)OR (Primary Hemochromatosis)OR (Genetic Hemochromatosis)OR (Genetic Hemochromatoses)OR (Hemochromatoses, Genetic)OR (Hemochromatosis, Genetic)) AND (("Guideline" [Publication Type] OR | 49 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------|--|------------|
| | "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh]OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care) Filters: from 2017 - 2023 | |
| EMBASE | 'hemochromatosis'/exp AND ('practice guideline'/exp OR (clinical AND practice AND guidelines) OR guidelines OR (guidelines AND as AND topic) OR (practice AND guidelines) OR (practice AND guidelines AND as AND topic) OR 'clinical protocol'/exp OR 'consensus'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) | 94 |

Foram identificadas 143 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 4) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 9 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo. Ao todo, três diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro devido à hemocromatose hereditária foram incluídas. A **Figura C** resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro J** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

Figura C. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro devido à hemocromatose



Ref. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria

Quadro J. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|--------------------|
| Zhou Y, Procop GW, Riley JD. A Novel Approach to Improving Utilization of Laboratory Testing. <i>Arch Pathol Lab Med.</i> fevereiro de 2018;142(2):243–7. | Não é uma diretriz |
| Traynor BP, Hazel K, O'Donnell J, Farrell RJ, Smyth C, Kelly O. Imaging in hereditary haemochromatosis: Establishing a local guideline for cardiac and hepatic surveillance. <i>Heart</i> | Não é uma diretriz |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|---------------------------|
| [Internet]. 2018;104:A9. | |
| Kowdley K V, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Clin Liver Dis [Internet]. 2020;16(5):177. | Não é uma diretriz |
| Adams P, Altes A, Brissot P, Butzeck B, Cabantchik I, Cañado R, et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. Vol. 12, Hepatology international. United States; 2018. p. 83-6. | Não é uma diretriz |
| White D, Brissot P, Butzeck B, Don H, Evans R, Santos P, et al. Haemochromatosis international-an alliance of hereditary haemochromatosis groups around the world. Am J Hematol [Internet]. 2017;92(8):E258 | Não é uma diretriz |
| Liu Yin J, Cussen C, Harrington C, Foskett P, Raja K, Ala A. Guideline Review: European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on Haemochromatosis. J Clin Exp Hepatol [Internet]. 2022. | Não é uma diretriz |
| Zhang W, Huang J, Ou XJ, You H, Jia JD. [Hemochromatosis International: therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr homozygous genotype]. Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese J Hepatol. dezembro de 2019;27(12):980-1. | Idioma |

Doença falciforme

A estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR para identificação de diretrizes clínicas sobre doença falciforme com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro está descrita no **Quadro K**.

Quadro K. Pergunta PICAR (população, intervenção, comparação, atributos das diretrizes clínicas e recomendação) para identificação de diretrizes clínicas sobre doença falciforme com recomendações para sobrecarga de ferro

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Pacientes com sobrecarga de ferro transfusional na doença falciforme |
| Intervenção | Qualquer intervenção |
| Comparador | Qualquer comparador |
| Atributos das diretrizes | Diretrizes clínicas publicadas a partir de 2017, disponíveis em inglês, espanhol ou português, desde que incluíssem recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro |
| Recomendações | Recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro secundária à doença falciforme |

Fonte: autoria própria

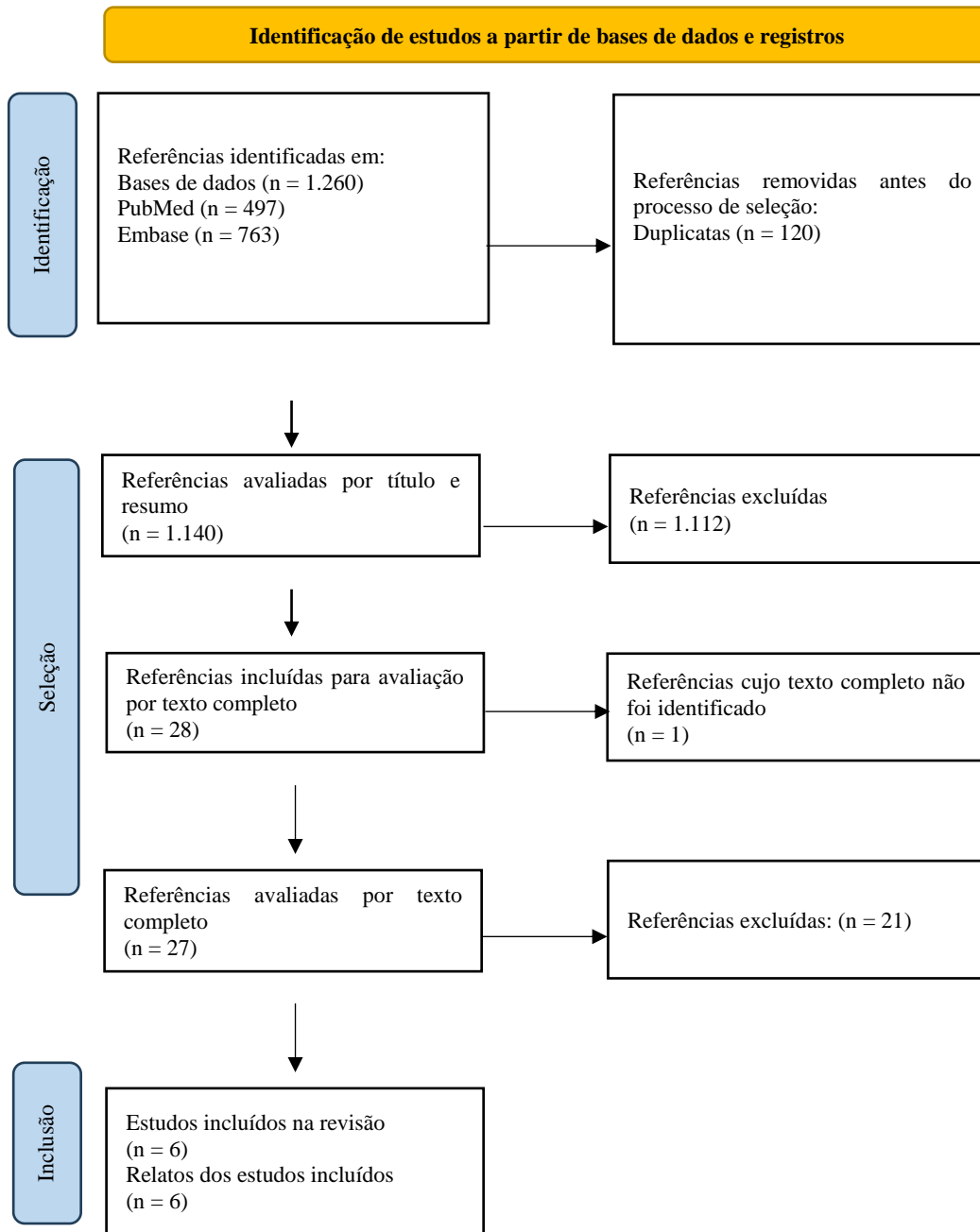
Com base na busca de pesquisa acima, foi elaborada a estratégia de busca descrita no **Quadro L**.

Quadro L. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas sobre doença falciforme com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro.

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------------|---|------------|
| Medline (via PubMed) | "Anemia, Sickle Cell"[Mesh] OR (Anemias, Sickle Cell) OR (Sickle Cell Anemias) OR (Hemoglobin S Disease) OR (Disease, Hemoglobin S) OR (Hemoglobin S Diseases) OR (Sickle Cell Anemia) OR (Sickle Cell Disorders) OR (Cell Disorder, Sickle) OR (Sickle Cell Disorder) OR (Sickling Disorder Due to Hemoglobin S) OR (HbS Disease) AND (("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh]OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care) Filters: from 2017 - 2023 | 497 |
| EMBASE | 'sickle cell anemia'/exp AND ('practice guideline'/exp OR (clinical AND practice AND guidelines) OR guidelines OR (guidelines AND as AND topic) OR (practice AND guidelines) OR (practice AND guidelines AND as AND topic) OR 'clinical protocol'/exp OR 'consensus'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) | 763 |

Foram identificadas 1.260 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 120) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 29 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo. Ao todo, seis diretrizes clínicas sobre doença falciforme com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro incluídas. A **Figura D** resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro M** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

Figura D. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre diretrizes clínicas sobre doença falciforme com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro.



Ref. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria

Quadro M. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|--|
| Liem RI, Lanzkron S, D Coates T, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. <i>Blood Adv.</i> dezembro de 2019;3(23):3867–97. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. <i>A British Society for Haematology Guideline.</i> Vol. 194, | Não possui recomendações sobre |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|--|
| British journal of haematology. England; 2021. p. 980–95. | sobrecarga de ferro |
| 2018 Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2018. Blood [Internet]. 2018;132. | Tipo de publicação: conference review |
| Lobitz S, Cario H. Recommendations for action according to the sickle cell disease guideline: Pain crises in patients with sickle cell disease. Monatsschr Kinderheilkd [Internet]. 2022;170(11):1034–7. | Idioma |
| Izcovich A, Cuker A, Kunkle R, Neumann I, Panepinto J, Pai M, et al. A user guide to the American Society of Hematology clinical practice guidelines. Blood Adv. maio de 2020;4(9):2095–110. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Witt V. Impact of ASFA Guidelines 2019 on paediatric apheresis. Transfus Med Hemotherapy [Internet]. 2020;47(SUPPL 1):18 | Não é uma diretriz |
| Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. Blood Adv. setembro de 2021;5(18):3668–89. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Compernelle V, Chou S, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson C, et al. Red cell specifications for patients with hemoglobinopathies: A systematic review and guideline. Vox Sang [Internet]. 2017;112:266 | Não é uma diretriz |
| Walker I, Trompeter S, Howard J, Williams A, Bell R, Bingham R, et al. Guideline on the peri-operative management of patients with sickle cell disease: Guideline from the Association of Anaesthetists. Anaesthesia. junho de 2021;76(6):805–17. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Dampier C, Palermo TM, Darbari DS, Hassell K, Smith W, Zempsky W. AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Sickle Cell Disease Pain. J pain. maio de 2017;18(5):490–8. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Casale M, Perrotta S. The Italian approach to sickle cell disease in childhood: Guidelines and national initiatives. Ital J Pediatr [Internet]. 2019;45. | Não é uma diretriz |
| Compernelle V, Chou ST, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson CD, et al. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. Transfusion. junho de 2018;58(6):1555–66. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. Pediatr Crit Care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. setembro de 2018;19(9):884–98. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Whitmore R, Mugridge H. NHS Blood and Transplant (NHSBT) management of Ro (Dce) blood for patients with sickle cell disease (SCD). Transfus Med [Internet]. 2017;27:27. | Não é uma diretriz |
| Alashkar F, Aramayo-Singelmann C, Böll J, Hoferer A, Jarisch A, Kamal H, et al. Transition in Sickle Cell Disease (SCD): A German Consensus Recommendation. J Pers Med [Internet]. 2022;12(7). | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Svarch E, Machín García S, Marcheco Teruel B, Martínez Triana R, González Otero A, | Não é uma diretriz |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|--|--|
| Menéndez Veitía A. Program for comprehensive sickle cell disease care in Cuba. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter [Internet]. 2017;33(1). | |
| Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. Vol. 181, British journal of haematology. England; 2018. p. 460–75. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Steiner ME, Zantek ND, Stanworth SJ, Parker RI, Valentine SL, Lehmann LE, et al. Recommendations on RBC Transfusion Support in Children With Hematologic and Oncologic Diagnoses From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. Pediatr Crit Care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. setembro de 2018;19(9S Suppl 1):S149–56. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Cronin RM, Mayo-Gamble TL, Stimpson SJ, Badawy SM, Crosby LE, Byrd J, et al. Adapting medical guidelines to be patient-centered using a patient-driven process for individuals with sickle cell disease and their caregivers. BMC Hematol. 8 de junho de 2018;18(1). | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Kang HA, Wang B, Barner JC, Ataga KI, Mignacca RC. Unintended Consequences of the CDC’s 2016 Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain for the Individuals with Sickle Cell Disease. Value Heal [Internet]. 2022;25(7):S292. | Não é uma diretriz |
| Alai S, Lanzkron S, Thompson A, Carroll P, Debaun M, Kanter J, et al. Cure sickle cell initiative common data elements recommendations version 1.0 development. Clin Trials [Internet]. 2021;18(SUPPL 5):95. | Não é uma diretriz |

Síndrome mielodisplásica

A estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR para identificação de diretrizes clínicas sobre síndrome mielodisplásica com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro está descrita no **Quadro N**.

Quadro N. Pergunta PICAR (população, intervenção, comparação, atributos das diretrizes clínicas e recomendação) para identificação de diretrizes clínicas sobre síndrome mielodisplásica com recomendações para sobrecarga de ferro

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Pacientes com sobrecarga de ferro transfusional na síndrome mielodisplásica |
| Intervenção | Qualquer intervenção |
| Comparador | Qualquer comparador |
| Atributos das diretrizes | Diretrizes clínicas publicadas a partir de 2017, disponíveis em inglês, espanhol ou português, desde que incluíssem recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro |
| Recomendações | Recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro secundária à síndrome mielodisplásica |

Fonte: autoria própria

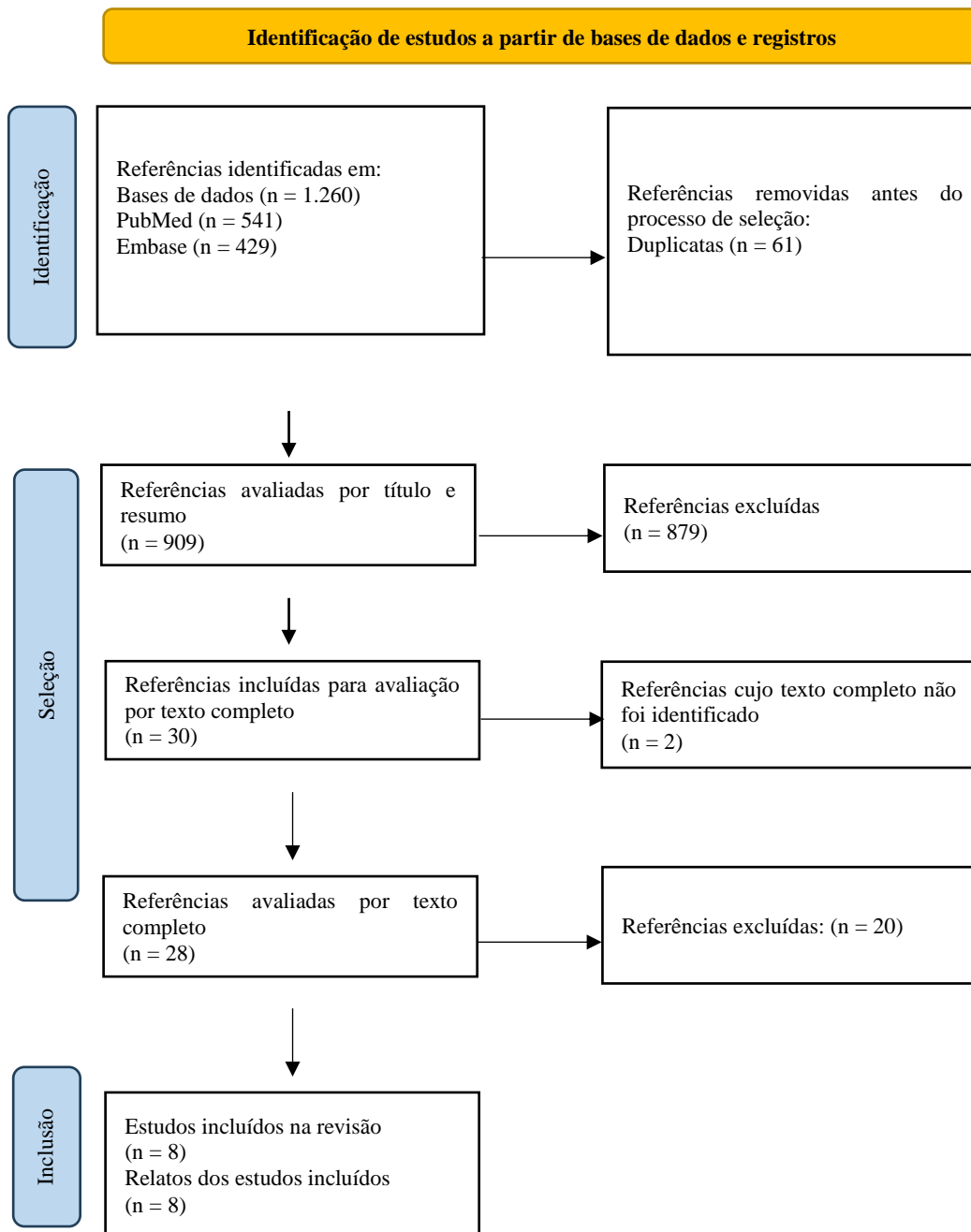
Com base na busca de pesquisa acima, foi elaborada a estratégia de busca descrita no **Quadro O**.

Quadro O. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas sobre síndrome mielodisplásica com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------------|--|------------|
| Medline (via PubMed) | <p>"Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR (Myelodysplastic Syndrome) OR (Syndrome, Myelodysplastic) OR (Syndromes, Myelodysplastic) OR (Dysmyelopoietic Syndromes) OR (Dysmyelopoietic Syndrome) OR (Syndrome, Dysmyelopoietic) OR (Syndromes, Dysmyelopoietic) OR (Hematopoetic Myelodysplasia) OR (Myelodysplasia, Hematopoetic) OR (Myelodysplasias, Hematopoetic) OR (Hematopoetic Myelodysplasias))) AND (("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care)</p> <p>Filters: from 2017 - 2023</p> | 541 |
| EMBASE | <p>'myelodysplastic syndrome'/exp AND ('practice guideline'/exp OR (clinical AND practice AND guidelines) OR guidelines OR (guidelines AND as AND topic) OR (practice AND guidelines) OR (practice AND guidelines AND as AND topic) OR 'clinical protocol'/exp OR 'consensus'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)</p> | 429 |

Foram identificadas 970 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 61) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 30 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo. Ao todo, oito diretrizes clínicas sobre síndrome mielodisplásica com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro incluídas. A **Figura E** resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro P** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

Figura E. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre diretrizes clínicas sobre doença falciforme com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro



Ref. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria

Quadro P. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

| Estudo | Motivo da exclusão |
|--|--|
| Magalhães SMM, Niero-Melo L, Chauffaille MDLLF, Velloso EDRP, Lorand-Metze I, Buzzini R, et al. Guidelines on myelodysplastic syndromes: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. <i>Hematol Transfus Cell Ther</i> [Internet]. 2018;40(3):255–61. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|--|
| Blum S, Malcovati L. EHA Endorsement of the European Guidelines for Myelodysplastic Syndromes, MDS-RIGHT. HemaSphere [Internet]. 2021;5(9). | Não é uma diretriz |
| Killick SB, Wiseman DH, Quek L, Cargo C, Culligan D, Enright H, et al. British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of Adult Myelodysplastic Syndromes. Vol. 194, British journal of haematology. England; 2021. p. 282–93. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. HemaSphere [Internet]. 2019;3(6). | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Stojkov K, Silzle T, Stussi G, Schwappach D, Bernhard J, Bowen D, et al. Development of guideline-based indicators for adult patients with myelodysplastic syndromes. HemaSphere [Internet]. 2020;4:360–1. | Não é uma diretriz |
| Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM, Shimamura A, Calvo KR. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. Virchows Arch. janeiro de 2023;482(1):113–30. | Não é uma diretriz |
| Tanasijevic AM, Revette A, Klepin HD, Zeidan A, Townsley D, DiNardo CD, et al. Consensus minimum hemoglobin level above which patients with myelodysplastic syndromes can safely forgo transfusions. Leuk Lymphoma. dezembro de 2020;61(12):2900–4. | Não é uma diretriz |
| Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. janeiro de 2017;15(1):60–87. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Bennett JM, Borate U, Brunner AM, et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw. fevereiro de 2022;20(2):106–17. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Tarlock K, Sulis ML, Chewning JH, Pollard JA, Cooper T, Gamis A, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Pediatric Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: Guidelines from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. Vol. 28, Transplantation and cellular therapy. United States; 2022. p. 530–45. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Kasprzak A, Kaivers J, Nachtkamp K, Haas R, Kobbe G, Gattermann N, et al. Guidelines for Myelodysplastic Syndromes: Converting Evidence into Action? Int J Environ Res Public Health. julho de 2021;18(14). | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Bowen D. ELN recommendations for treating MDS. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2021;43:S67. | Não é uma diretriz |
| Stojkov K, Silzle T, Stussi G, Schwappach D, Bernhard J, Bowen D, et al. I-Care for MDS: Development of Guidelines-Based Indicators for Appropriate Care in Adult Patients with Myelodysplastic Syndromes. Blood [Internet]. 2019;134:4752. | Não é uma diretriz |
| Stojkov I, Conrads-Frank A, Rochau U, Koinig K, Arvandi M, Symeonidis A, et al. Developing a core outcome set for myelodysplastic syndromes-the MDS-right health professional delphi survey. HemaSphere [Internet]. 2018;2:943. | Não é uma diretriz |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|--|--|
| Falini B, Martelli MP. Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Am J Hematol. março de 2023;98(3):481–92. | Não é uma diretriz |
| Alkharabsheh O, Al-Kali A, Saadeh S, He R, Viswanatha D, Greipp P, et al. The clinical outcomes of reclassified erythroleukemia (erythroid/myeloid) as myelodysplastic syndrome (MDS) per 2017 WHO guideline compared to MDS. Vol. 93, American journal of hematology. United States; 2018. p. E355–7. | Não é uma diretriz |
| Van De Loosdrecht AA, Mandac Smoljanović I. EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-up for Myelodysplastic Syndromes. HemaSphere [Internet]. 2022;6(3):E695. | Não é uma diretriz |
| Hasserjian RP, Orazi A, Orfao A, Rozman M, Wang SA. The International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes and related entities. Virchows Arch. janeiro de 2023;482(1):39–51. | Não é uma diretriz |
| Kar R, Dolai TK, Shekhawat PS, Malhotra P, Singh A, Naithani R, et al. Indian Society of Hematology and Blood Transfusion (ISHBT) Consensus Document on Hematological Practice During COVID-19 Pandemic. Indian J Hematol Blood Transfus [Internet]. 2021;37(1). | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Li Y, Cui R, Qin T, Xu Z, Zhang Y, Cai W, et al. Validation of the WHO 2016 proposals for Myelodysplastic syndromes patients with the presence of ring sideroblasts but without excess blasts. Vol. 178, British journal of haematology. England; 2017. p. 813–6. | Não é uma diretriz |

Talassemia

A estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR para identificação de diretrizes clínicas sobre talassemia com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro está descrita no **Quadro Q**.

Quadro Q. Pergunta PICAR (população, intervenção, comparação, atributos das diretrizes clínicas e recomendação) para identificação de diretrizes clínicas sobre talassemia com recomendações para sobrecarga de ferro

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Pacientes com sobrecarga de ferro transfusional na talassemia |
| Intervenção | Qualquer intervenção |
| Comparador | Qualquer comparador |
| Atributos das diretrizes | Diretrizes clínicas publicadas a partir de 2017, disponíveis em inglês, espanhol ou português, desde que incluíssem recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro |
| Recomendações | Recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro secundária à talassemia |

Fonte: autoria própria

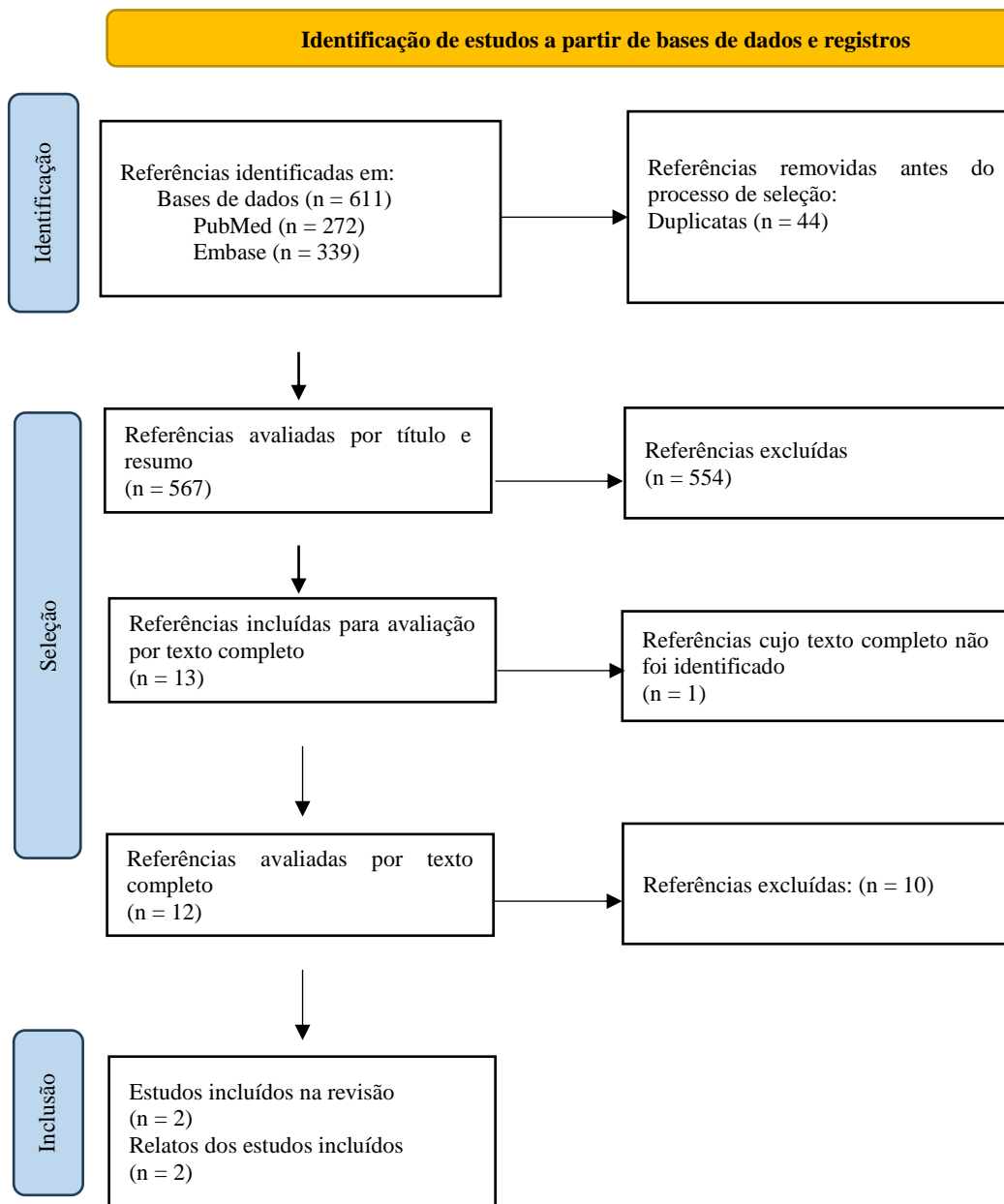
Com base na busca de pesquisa acima, foi elaborada a estratégia de busca descrita no **Quadro R**.

Quadro R. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas sobre talassemia com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro

| Bases de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------------|---|------------|
| Medline (via PubMed) | "Thalassemia"[Mesh] OR (Thalasseмии) AND (("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh]OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care) Filters: from 2017 - 2023 | 272 |
| EMBASE | 'thalassemia'/exp AND ('practice guideline'/exp OR (clinical AND practice AND guidelines) OR guidelines OR (guidelines AND as AND topic) OR (practice AND guidelines) OR (practice AND guidelines AND as AND topic) OR 'clinical protocol'/exp OR 'consensus'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) | 339 |

Foram identificadas 611 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 44) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 13 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo. Ao todo, duas diretrizes clínicas sobre talassemia com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro incluídas. A **Figura F** resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro S** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

Figura F. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre diretrizes clínicas sobre talassemia com recomendações para o cuidado da sobrecarga de ferro



Ref. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria

Quadro S. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

| Estudo | Motivo da exclusão |
|--|--------------------|
| Compernelle V, Chou S, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson C, et al. Red cell specifications for patients with hemoglobinopathies: A systematic review and guideline. <i>Vox Sang</i> [Internet]. 2017; 112:266. | Não é diretriz |
| Shang X, Zhang X, Yang F, Xu X. [Clinical practice guidelines for alpha-thalassemia]. <i>Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese J Med</i> | Idioma |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|--|
| Genet. março de 2020;37(3):235–42. | |
| Casale M, Baldini M, Del Monte P, Gigante A, Grandone A, Origa R, et al. The Management of Endocrine Complications in Patients with Haemoglobinopathies: Good Clinical Practice of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE). <i>Recenti Prog Med</i> [Internet]. 2022;113(9):495–554. | Idioma |
| Compernelle V, Chou ST, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson CD, et al. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. <i>Transfusion</i> . junho de 2018;58(6):1555–66. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Trompeter S, Massey E, Robinson S. Position paper on International Collaboration for Transfusion Medicine (ICTM) Guideline “Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline”. <i>Br J Haematol</i> . maio de 2020;189(3):424–7. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Casale M, Baldini MI, Del Monte P, Gigante A, Grandone A, Origa R, et al. Good Clinical Practice of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE) for the Management of Endocrine Complications in Patients with Haemoglobinopathies. <i>J Clin Med</i> . 2022;11(7). | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Kolnagou A, Kontoghiorghes GJ. Chelation protocols for the elimination and prevention of iron overload in thalassaemia. <i>Front Biosci (Landmark Ed)</i> . janeiro de 2018;23(6):1082–98. | Não é diretriz |
| Farmakis D, Giakoumis A, Cannon L, Angastiniotis M, Eleftheriou A. COVID-19 and thalassaemia: A position statement of the Thalassaemia International Federation. <i>Eur J Haematol</i> . outubro de 2020;105(4):378–86. | Não possui recomendações sobre sobrecarga de ferro |
| Chinese guideline for diagnosis and treatment of transfusion dependent β -thalassemia (2022). <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> . novembro de 2022;43(11):889–96. | Idioma |
| Viprakash V, Ajlan A, Aydinok Y, Al Ebadi BAA, Dewedar H, Ibrahim AS, et al. MRI for the diagnosis of cardiac and liver iron overload in patients with transfusion-dependent thalassemia: An algorithm to guide clinical use when availability is limited. Vol. 93, <i>American journal of hematology</i> . United States; 2018. p. E135–7. | Não é diretriz |

Busca complementar em repositórios de diretrizes clínicas

Além das buscas em bases de dados descritas acima, também foram realizadas buscas em repositórios específicos de diretrizes clínicas para identificar diretrizes ou documentos com recomendações sobre o cuidado da sobrecarga de ferro ou que possam ter alguma relação com a doença – em relação à causa base, exames diagnósticos ou alternativas medicamentosas. A busca foi realizada em 14/03/2023 nos seguintes repositórios: Ministério da Saúde do Brasil (gov.br/conitec/pt-br), *Guidelines International Network* (g-i-n.net), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH* (cadth.ca), *Canadian Medical Association* (cma.ca), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (sign.ac.uk), Ministério da Saúde do Chile (bibliotecaminsal.cl/guias-clinicas-auge/), *ECRI Guidelines* (<https://guidelines.ecri.org/>), *Portal Guía Salud* (guiasalud.es), *World Health Organization (WHO)* e *National Institute for Health and Care Excellence* (nice.org.uk).

Para os repositórios específicos, os termos utilizados foram *iron overload*, *iron metabolism disorders*, *sobrecarga de Hierro* e *sobrecarga de ferro*, de acordo com o idioma do repositório. As buscas foram realizadas no dia 14 de março de 2023.

Foram identificadas 53 publicações e documentos com recomendações para o cuidado de sobrecarga de ferro. As diretrizes foram identificadas nos repositórios do CADTH, Ministério da Saúde do Brasil, WHO e GIN. Após avaliação por texto completo, foram incluídas quatro publicações.

Durante a revisão do PCDT por especialistas médicos com experiência em tratamento de pacientes com sobrecarga de ferro, dois estudos foram incluídos manualmente. A justificativa deve-se à percepção de que essas referências abordam mais adequadamente a agranulocitose induzida pelo tratamento com quelantes de ferro.

Foram incluídas as referências:

1. Elalfy M, Wali YA, Qari M, et al. Deviating from safety guidelines during deferiprone therapy in clinical practice may not be associated with higher risk of agranulocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 879–884.
2. Tricta F, Uetrecht J, Galanello R, et al. Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *Am J Hematol* 2016; 91: 1026–1031.

Diretrizes incluídas

A lista de diretrizes clínicas identificadas por meio das buscas descritas acima é descrita no **Quadro T**. Ressalta-se que uma mesma diretriz clínica pode ter sido identificada em mais de uma busca e, dessa forma, constar mais de uma vez no quadro.

Quadro T. Lista de diretrizes clínicas identificadas.

| Diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro | |
|--|---|
| 1. | Zoller, H., Schaefer, B., Vanclooster, A., Griffiths, B., Bardou-Jacquet, E., Corradini, E., et al. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. <i>J Hepatol.</i> 2022;77(2):479-502. |
| 2. | Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. Vol. 181, <i>British journal of haematology.</i> England; 2018. p. 331–40. |
| 3. | Adams P, Altes A, Brissot P, Butzeck B, Cabantchik I, Cañado R, et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. Vol. 12, <i>Hepatology international.</i> United States; 2018. p. 83–6. |
| 4. | Kowdley K V, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. <i>Am J Gastroenterol.</i> agosto de 2019;114(8):1202–18. |
| 5. | Loggetto SR, Veríssimo MPA, Darrigo-Junior LG, Simões R, Bernardo WM, Braga JAP. Guidelines on sickle cell disease: secondary stroke prevention in children and adolescents. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular guidelines project: Associação Médica Brasileira - 2022. <i>Hematol Transfus Cell Ther</i> [Internet]. 2022;44(2):246–55. Available at: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017300514&from=export |
| 6. | White D, Brissot P, Butzeck B, Don H, Evans R, Santos P, et al. Haemochromatosis international-an alliance of hereditary haemochromatosis groups around the world. <i>Am J Hematol</i> [Internet]. 2017;92(8):E258. Available at: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617420631&from=export |
| 7. | Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. Vol. 4, <i>Blood Advances.</i> American Society of Hematology; 2020. p. 327–55. |
| Diretrizes clínicas sobre hemocromatose com recomendações para cuidado da sobrecarga de ferro | |

| |
|---|
| 1. Kowdley K V, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol. agosto de 2019;114(8):1202–18. |
| 2. Zoller, H., Schaefer, B., Vanclooster, A., Griffiths, B., Bardou-Jacquet, E., Corradini, E., et al. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022;77(2):479-502. |
| Diretrizes clínicas sobre doença falciforme com recomendações para cuidado da sobrecarga de ferro |
| 1. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv. janeiro de 2020;4(2):327–55. |
| 2. Loggetto SR, Veríssimo MPA, Darrigo-Junior LG, Simões R, Bernardo WM, Braga JAP. Guidelines on sickle cell disease: secondary stroke prevention in children and adolescents. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular guidelines project: Associação Médica Brasileira - 2022. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2022;44(2):246–55. Available at: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017300514&from=export |
| 3. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. Br J Haematol. janeiro de 2017;176(2):179–91. |
| 4. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. Br J Haematol. janeiro de 2017;176(2):192–209. |
| 5. Biller E, Zhao Y, Berg M, Boggio L, Capocelli KE, Fang DC, et al. Red blood cell exchange in patients with sickle cell disease-indications and management: a review and consensus report by the therapeutic apheresis subsection of the AABB. Transfusion. agosto de 2018;58(8):1965–72. |
| 6. Shenoy S, Gaziev J, Angelucci E, King A, Bhatia M, Smith A, et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Hemoglobinopathy: Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. julho de 2018;24(7):1313–21. |
| Diretrizes clínicas sobre síndrome mielodisplásica com recomendações para cuidado da sobrecarga de ferro |
| 1. DeFilipp Z, Ciurea SO, Cutler C, Robin M, Warlick ED, Nakamura R, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Management of Myelodysplastic Syndrome: An Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines. Vol. 29, Transplantation and cellular therapy. United States; 2023. p. 71–81. |
| 2. Leitch HA, Buckstein R, Zhu N, Nevill TJ, Yee KWL, Leber B, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: Evidence based guidelines from the Canadian consortium on MDS. Leuk Res. novembro de 2018;74:21–41. |
| 3. Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. Vol. 194, British journal of haematology. England; 2021. p. 267–81. |
| 4. Miyazaki Y. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. Leukemia-6 myelodysplastic syndromes (MDS). Int J Hematol. abril de 2020;111(4):481–93. |
| 5. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Vol. 32, Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. England; 2021. p. 142–56. |

| |
|---|
| 6. Miyazaki Y. JSH Guideline for Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Leukemia: 6. Myelodysplastic syndromes (MDS). Int J Hematol. agosto de 2017;106(2):151–9. |
| 7. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. março de 2017;129(13):1753–62. |
| 8. Valent P, Stauder R, Theurl I, Geissler K, Sliwa T, Sperr WR, et al. Diagnosis, management and response criteria of iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS): updated recommendations of the Austrian MDS platform. Expert Rev Hematol. fevereiro de 2018;11(2):109–16. |
| Diretrizes clínicas sobre talassemia com recomendações para cuidado da sobrecarga de ferro |
| 1. Shenoy S, Gaziev J, Angelucci E, King A, Bhatia M, Smith A, et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for Hemoglobinopathy: Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. julho de 2018;24(7):1313–21. |
| 2. Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, Kaya B, Moon JC, Velangi M, et al. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. Vol. 196, British journal of haematology. England; 2022. p. 336–50. |
| Diretrizes clínicas e documentos com recomendações para cuidado da sobrecarga de ferro identificadas por meio de busca complementar |
| 1. World Health Organization (WHO). WHO Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and population. 2020. 82 p. |
| 2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta No 7, de 23 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro. 2018. |
| 3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Recommendation and Reasons. Exjade (deferasirox). 2007. |
| 4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Review. Deferiprone (Ferriprox). Can J Heal Technol. 2023;3(4). |

O **Quadro U** elenca as recomendações extraídas dessas diretrizes clínicas. Cabe ressaltar que a recomendação global citada em cada item, representando as seções desse PCDT, consiste em consenso de pelo menos duas diretrizes, independentemente da certeza de evidência e força da recomendação. O PCDT da Sobrecarga de Ferro, do Ministério da Saúde, não foi incluído por se tratar do documento em atualização.

Quadro U. Recomendações das diretrizes clínicas incluídas para o tratamento da sobrecarga de ferro, associada ou não a outras condições.

| Recomendações das diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro | | | | | | | |
|---|-------------|---|--|------------|---|----------------|--|
| | Witte, 2017 | Cullis, 2018 | Kowdley, 2019 | Chou, 2020 | Zoller, 2022 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| Diagnóstico clínico | | Investigar pacientes com ferritina sérica elevada, risco para doença hepática, história de transfusão, história familiar de sobrecarga de ferro e presença diabetes mellitus tipo 2, obesidade e hipertensão. | | | Sintomas hepáticos e de doença cardíaca devem ser investigados para sobrecarga de ferro. | | Recomenda-se investigar sobrecarga de ferro em pacientes com doença hepática. |
| Diagnóstico laboratorial | | Hemograma completo, ferritina sérica, saturação de transferrina, marcadores inflamatórios (proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação ou viscosidade plasmática), creatinina sérica e eletrólitos para função renal, testes de função hepática e | Nível de ferro sérico: saturação de transferrina (teste inicial de preferência), ferritina sérica e capacidade de ligação do ferro insaturado. Medição não invasiva: T2* hepática. | | Nível de ferro sérico: dosagem de ferritina sérica e saturação de transferrina. Medição não invasiva: T2* para quantificar concentrações de ferro hepático, cardíaco e envolvimento de outros órgãos. | | Recomenda-se quantificar nível de ferro sérico pela saturação de transferrina e ferritina sérica e quantificar a concentração de ferro hepático e cardíaco por T2* para descartar sobrecarga de ferro secundária clinicamente significativa. |

| Recomendações das diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro | | | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|---|---|
| | Witte, 2017 | Cullis, 2018 | Kowdley, 2019 | Chou, 2020 | Zoller, 2022 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| | | ultrassonografia abdominal (se função hepática anormal) e estudos de glicemia e lipídios. | Obs.: Se houver necessidade concomitante de estadiar a fibrose hepática (FC) ou avaliar doenças hepáticas alternativas, preferir a biópsia hepática. | | | | |
| Tratamento não medicamentoso | A sobrecarga de ferro após o transplante de células tronco pode ser tratada por flebotomias. | Em pacientes saudáveis com níveis de ferritina sérica moderadamente elevados e inexplicáveis (<1000 lg/l) e saturação de transferrina normal, um período de observação, com ajuste de estilo de vida, se apropriado, pode ser razoável com repetição da avaliação após 3-6 meses | Flebotomia semanal até atingir ferritina sérica entre 50 e 100mg/dL e na fase de manutenção, 3 a 4 vezes no ano, até 50 ng/mL de ferritina sérica. Eritrocitaférese alternativa em pacientes com hipoproteinemia ou trombocitopenia | Eritrocitaférese automatizada para pacientes que não toleram, apresentam efeitos adversos ou não aderem à terapia de quelação. | Flebotomia em 1ª linha, com indução semanal ou bissemanal até ferritina sérica em 50 µg/L e manutenção 2-6 por ano para uma ferritina entre 50-100 µg/L, sendo a eritrocitaférese alternativa na fase de indução, se disponível. | Eritrocitaféreses manual ou automatizada é eficaz para diminuir a carga de ferro. | Recomenda-se flebotomia como tratamento de escolha semanal e eritrocitaférese, se disponível. |

| Recomendações das diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro | | | | | | | |
|---|---|--------------|---|------------|---|----------------|---|
| | Witte, 2017 | Cullis, 2018 | Kowdley, 2019 | Chou, 2020 | Zoller, 2022 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| | | | uma vez a cada 2–3 semanas. | | | | |
| Tratamento medicamentoso | O painel de especialistas concordou que os pacientes com histórico de transfusão de 0,20 unidades de hemácias, que são potenciais candidatos ao transplante de células tronco, devem receber terapia adequada de quelação de ferro antes do condicionamento para transplante. | | Uso de quelantes de ferro, desferroxamina, deferiprona e deferasirox, para paciente intolerante ou refratário à flebotomia ou quando a flebotomia tem potencial danoso, em caso de anemia grave ou insuficiência cardíaca congestiva. | | Quelantes de ferro em 1ª linha nos pacientes com acesso venoso difícil, fobia de agulhas, anemia concomitante à hemocromatose e sobrecarga de ferro com risco à vida. Uso complementar de inibidores de bombas de próton. | | Recomenda-se uso de quelantes de ferro para pacientes que tenham limitações à realização de flebotomia. |
| Educação do paciente | | | Evitar suplementos de vitamina C, porque o ácido | | Evitar suplemento de ferro e vitamina C, frutos | | Recomenda-se ao paciente: evitar suplementos de vitamina C e abster-se de |

| Recomendações das diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro | | | | | | | |
|---|-------------|--------------|--|------------|--|----------------|--|
| | Witte, 2017 | Cullis, 2018 | Kowdley, 2019 | Chou, 2020 | Zoller, 2022 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| | | | ascórbico aumenta a absorção de ferro. Investigar distúrbios relacionados ao álcool e aconselhar abstenção antes de prosseguir com o tratamento. | | do mar crus e mal-cozidos. Pacientes com doença no fígado, abster-se de álcool. | | álcool (especialmente em caso de doença hepática). |
| Casos especiais | | | | | Flebotomia em gestantes com sobrecarga de ferro deverá ser avaliada pelo médico, sendo recomendada pausa do tratamento. Quelantes são contraindicados para gestantes e devem ter a dose ajustada em casos de insuficiência renal. | | |

| Recomendações das diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro | | | | | | | |
|---|-------------|--|--|--|---|----------------|---|
| | Witte, 2017 | Cullis, 2018 | Kowdley, 2019 | Chou, 2020 | Zoller, 2022 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| Monitoramento | | | <p>Verificar o nível de hemoglobina antes e durante o tratamento com flebotomia para garantir que esteja acima de 11 g/dL.</p> <p>O nível de ferritina sérica deve ser verificado mensalmente durante o curso da flebotomia até que uma meta de nível de 50–100 ng/mL seja atingida.</p> | <p>Sugere triagem cardíaca por ressonância magnética T2* para o subgrupo de pacientes com alta carga de ferro (teor de ferro no fígado 0,15 mg/g - peso seco - por 2 anos ou mais, evidência de dano ao órgão-alvo devido a sobrecarga transfusional de ferro ou evidência de disfunção cardíaca).</p> | <p>Monitoramento de insuficiência hepática e renal quando em uso de desferroxamina.</p> | | <p>Recomenda-se monitoramento mensal de níveis séricos de ferro e função renal e hepática (em uso de desferroxamina).</p> |
| Recomendações negativas | | <p>Não há evidências que apoiem uso de flebotomia para reduzir os níveis séricos de ferritina em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica</p> | <p>Biópsia de fígado não é indicada, a menos que haja um fator de risco concomitante para cirrose.</p> | <p>Se o nível de ferritina for <1.000 ng/mL e o paciente estiver recebendo transfusão com balanço de ferro neutro ou negativo,</p> | <p>Biópsia hepática tem objetivo de identificar cirrose ou avaliar fibrose hepática quando ferritina sérica >1.000µg/L e não</p> | | <p>Recomenda-se NÃO utilizar quelação de ferro como terapia de primeira linha e a biópsia hepática para diagnóstico de sobrecarga de ferro.</p> |

| Recomendações das diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro | | | | | | | |
|---|-------------|--------------|--|--|--|----------------|---------------------|
| | Witte, 2017 | Cullis, 2018 | Kowdley, 2019 | Chou, 2020 | Zoller, 2022 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| | | | Não recomenda quelação como terapia de primeira linha, dada a eficácia da flebotomia e os efeitos colaterais associados à quelação, incluindo toxicidade hepática e renal. | a ressonância magnética para determinar o conteúdo de ferro no fígado não é necessária. Não é indicada triagem rotineira de sobrecarga de ferro por T2* para conteúdo de ferro cardíaco em pacientes que recebem transfusão crônica. | é recomendada para diagnóstico de sobrecarga de ferro. Não considerar níveis de hepcidina no diagnóstico de sobrecarga de ferro (referência não estabelecida). | | |

| Recomendações das diretrizes clínicas de hemocromatose para sobrecarga de ferro secundária | | | |
|--|--|--|--|
| | Kowdley, 2019 | Zoller, 2022 | Recomendação global |
| Diagnóstico clínico | | Sintomas hepáticos e de doença cardíaca devem ser investigados para sobrecarga de ferro. | |
| Diagnóstico laboratorial | Nível de ferro sérico: saturação de transferrina (teste inicial de preferência), ferritina sérica e capacidade de ligação do ferro insaturado. | Nível de ferro sérico: dosagem de ferritina sérica e saturação de transferrina. | Recomenda-se, em pacientes com hemocromatose, quantificar nível de ferro sérico pela saturação de transferrina e ferritina sérica. |

| Recomendações das diretrizes clínicas de hemocromatose para sobrecarga de ferro secundária | | | |
|---|--|---|--|
| | Kowdley, 2019 | Zoller, 2022 | Recomendação global |
| | <p>Medição não invasiva por ressonância magnética (T2*) hepática.</p> <p>Obs.: Se houver necessidade concomitante de estadiar a fibrose hepática (FC) ou avaliar doenças hepáticas alternativas, preferir a biópsia hepática.</p> | <p>Medição não invasiva: T2* para quantificar concentrações de ferro hepático, cardíaco e envolvimento de outros órgãos.</p> | <p>Quantificar concentração de ferro hepático e cardíaco por T2* para descartar sobrecarga de ferro secundária clinicamente significativa.</p> |
| Tratamento não medicamentoso | <p>Flebotomia semanal de 500mL de sangue até atingir um nível de ferritina sérica entre 50 e 100mg/dL. Volumes maiores de sangue, geralmente 1.000 mL, se tolerados. Na fase de manutenção, com flebotomia de 3 a 4 vezes no ano, níveis de ferritina sérica próximos a 50 ng/mL são esperados.</p> <p>Eritrocitaférese alternativa em pacientes com hipoproteinemia ou trombocitopenia uma vez a cada 2–3 semanas. O volume de hemácias a ser removido fica entre 350 e 800 mL. A hemoglobina alvo mínima pós-procedimento é de 10 mg/dL.</p> | <p>Flebotomia em 1ª linha, com indução semanal ou bissemanal até ferritina sérica em 50 µg/L e manutenção 2-6 por ano para uma ferritina entre 50-100 µg/L, sendo a eritrocitaférese alternativa na fase de indução, se disponível.</p> | <p>Recomenda-se, em pacientes com hemocromatose, a flebotomia como tratamento de escolha semanal e eritrocitaférese, se disponível.</p> |
| Tratamento medicamentoso | <p>Uso de quelantes de ferro, desferroxamina, deferiprona e deferasirox, para paciente intolerante ou refratário à flebotomia ou quando a flebotomia tem potencial danoso, em caso de anemia grave ou insuficiência cardíaca congestiva.</p> | <p>Quelantes de ferro em 1ª linha nos pacientes com acesso venoso difícil, fobia de agulhas, anemia concomitante à hemocromatose e sobrecarga de ferro com risco à vida. Uso complementar de inibidores de bombas de próton.</p> | <p>Recomenda-se, em pacientes com hemocromatose, uso de quelantes de ferro em caso de limitações à realização de flebotomia.</p> |

| Recomendações das diretrizes clínicas de hemocromatose para sobrecarga de ferro secundária | | | |
|---|--|---|--|
| | Kowdley, 2019 | Zoller, 2022 | Recomendação global |
| Educação do paciente | <p>Evitar suplementos de vitamina C, porque o ácido ascórbico aumenta a absorção de ferro.</p> <p>Investigar distúrbios relacionados ao álcool e aconselhar abstenção antes de prosseguir com o tratamento.</p> | <p>Evitar suplemento de ferro e vitamina C, frutos do mar crus e mal-cozidos.</p> <p>Pacientes com doença no fígado, abster-se de álcool.</p> | <p>Recomenda-se, para pacientes com hemocromatose, evitar suplementos de vitamina C e abster-se de álcool (especialmente em caso de doença hepática).</p> |
| Casos especiais | | <p>Flebotomia em gestantes com sobrecarga de ferro deverá ser avaliada pelo médico, sendo recomendada pausa do tratamento.</p> <p>Quelantes são contraindicados para gestantes e devem ter a dose ajustada em casos de insuficiência renal.</p> | |
| Monitoramento | <p>Verificar o nível de hemoglobina antes e durante o tratamento com flebotomia para garantir que esteja acima de 11 g/dL.</p> <p>O nível de ferritina sérica deve ser verificado mensalmente durante o curso da flebotomia até que uma meta de nível de 50–100 ng/mL seja atingida.</p> | <p>Em insuficiência hepática e renal com uso de desferroxamina, monitorar função dos órgãos mensalmente.</p> | <p>Recomenda-se, em pacientes com hemocromatose, monitoramento mensal de níveis séricos de ferro e função renal e hepática (em uso de desferroxamina).</p> |
| Recomendações negativas | <p>Biópsia de fígado não é indicada, a menos que haja um fator de risco concomitante para cirrose.</p> | <p>Biópsia hepática tem objetivo de identificar cirrose ou avaliar fibrose hepática quando ferritina sérica >1.000µg/L e não é recomendada para diagnóstico de sobrecarga de ferro.</p> | <p>Recomenda-se, em pacientes com hemocromatose, NÃO utilizar biópsia hepática para diagnóstico de sobrecarga de ferro.</p> |

| Recomendações das diretrizes clínicas de hemocromatose para sobrecarga de ferro secundária | | | |
|---|--|---|----------------------------|
| | Kowdley, 2019 | Zoller, 2022 | Recomendação global |
| | Não recomenda queilação como terapia de primeira linha, dada a eficácia da flebotomia e os efeitos colaterais associados à queilação, incluindo toxicidade hepática e renal. | Não considerar níveis de hepcidina no diagnóstico de sobrecarga de ferro (referência não estabelecida). | |

| Recomendações das diretrizes clínicas de anemia falciforme para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Davis, 2017 (I e II) | Shenoy, 2018 | Biller, 2018 | Chou, 2020 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| Diagnóstico clínico | | | | | | |
| Diagnóstico laboratorial | Avaliação da concentração de ferro no fígado utilizando ressonância magnética é recomendada para pacientes com sobrecarga transfusional de ferro suspeita; com frequência sugerida de testes a cada 1–2 anos. | | | | | |
| Tratamento não medicamentoso | | Consenso de uso da flebotomia para redução da carga de ferro. | Eritrocitaférese em vez da transfusão crônica, é benéfica para limitar a sobrecarga de ferro. | Eritrocitaférese em pacientes que recebem transfusões crônicas ou que não toleram, apresentam efeitos | Eritrocitaféreses manuais ou automatizadas para diminuir a sobrecarga de ferro. | Recomenda-se, em pacientes com anemia falciforme, o uso de eritrocitaférese para redução da sobrecarga de |

| Recomendações das diretrizes clínicas de anemia falciforme para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | |
|---|--|---|---------------------|--|-----------------------|--|
| | Davis, 2017 (I e II) | Shenoy, 2018 | Biller, 2018 | Chou, 2020 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| | | | | adversos ou não aderem à terapia de quelação. | | ferro em pacientes com anemia falciforme. |
| Tratamento medicamentoso | Os autores concluíram que a transfusão e a quelação continuam a ser a melhor forma de tratar crianças com anemia falciforme e sobrecarga de ferro. | Consenso de uso de quelantes de ferro para redução da carga de ferro. | | | | Recomenda-se, em pacientes com anemia falciforme, uso de quelantes de ferro em caso sobrecarga de ferro. |
| Educação do paciente | | | | | | |
| Casos especiais | | | | | | |
| Monitoramento | Pacientes cronicamente transfundidos devem ser monitorados regularmente com ferritina sérica pelo menos a cada 3 meses; e medições de ferro hepático (T2*) a cada 1 a 2 anos. Pacientes transfundidos intermitentemente devem | | | Durante terapia de quelação, sugere-se: triagem de sobrecarga de ferro hepático por ressonância magnética (R2, T2* ou R2*) a cada 1 a 2 anos, em pacientes recebendo terapia transfusional crônica para verificar o conteúdo de ferro no fígado, | | Recomenda-se, em pacientes com anemia falciforme, monitoramento do ferro hepático por meio de ressonância magnética e acompanhamento regular da dosagem de ferritina sérica em pacientes que recebem transfusão crônica. |

| Recomendações das diretrizes clínicas de anemia falciforme para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | |
|--|---|--------------|---------------|---|----------------|---------------------|
| | Davis, 2017 (I e II) | Shenoy, 2018 | Billier, 2018 | Chou, 2020 | Loggetto, 2022 | Recomendação global |
| | ser monitorados quanto à sobrecarga de ferro como parte de seus cuidados de rotina. | | | independentemente do nível de ferritina. A ferritina sérica é útil para monitorar tendências na carga de ferro ao longo do tempo. | | |
| Recomendações negativas | | | | Sugere-se contra a adição de triagem rotineira de sobrecarga de ferro por ressonância magnética para conteúdo de ferro cardíaco em comparação com o monitoramento seriado dos níveis de ferritina isoladamente em pacientes que recebem transfusão crônica. | | |

| Recomendações das diretrizes clínicas de síndrome mielodisplásica para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | | | |
|---|----------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------|------------------------------|--------------|-------------------------|--------------------------------|
| | de Witte, 2017 | Leitch, 2018 | Valent, 2018 | Miyazaki, 2017/2020 | Killick, 2021 | Fenaux, 2021 | DeFilip, 2023 | Recomendação global |
| Diagnóstico clínico | | | | | | | | |
| Diagnóstico laboratorial | | A sobrecarga de ferro deve ser | Nível sérico de ferritina e a | | A ressonância magnética para | | A ferritina sérica é um | Recomenda-se, em pacientes com |

| Recomendações das diretrizes clínicas de síndrome mielodisplásica para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | | | |
|---|--|--|--|---------------------|--|--------------|--|---|
| | de Witte, 2017 | Leitch, 2018 | Valent, 2018 | Miyazaki, 2017/2020 | Killick, 2021 | Fenaux, 2021 | DeFilip, 2023 | Recomendação global |
| | | <p>verificada por níveis séricos de ferritina sérica e uma saturação de transferrina em jejum de 0,5 ou mais.</p> <p>Avaliar função dos órgãos (fígado e coração) para sobrecarga de ferro em ressonância magnética.</p> | <p>saturação da transferrina para determinar sobrecarga de ferro. Contagens diferenciais de enzimas hepáticas e parâmetros de inflamação, (fibrinogênio e proteína C reativa), para confirmatório.</p> <p>Avaliar função hepática ou cardíaca (ressonância magnética).</p> | | <p>R2 ou avaliações cardíacas e hepáticas T2 podem ser usadas para ajudar a quantificar a carga de ferro e seu impacto na função orgânica.</p> | | <p>indicador útil de sobrecarga de ferro.</p> | <p>síndrome mielodisplásica, dosagem de ferritina sérica e saturação de transferrina para diagnóstico da sobrecarga de ferro.</p> <p>Em complemento, mas não como critério diagnóstico, recomenda-se avaliação da função hepática e cardíaca por ressonância magnética.</p> |
| Tratamento não medicamentoso | Sugere-se que a sobrecarga de ferro após o transplante de células tronco | Flebotomia em pacientes que alcançam independência transfusional e | | | | | Se viável, considerar a flebotomia até que o nível de ferritina sérica | Recomenda-se, em pacientes com síndrome mielodisplásica, tratamento da |

| Recomendações das diretrizes clínicas de síndrome mielodisplásica para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|--|---|--|
| | de Witte, 2017 | Leitch, 2018 | Valent, 2018 | Miyazaki, 2017/2020 | Killick, 2021 | Fenaux, 2021 | DeFilip, 2023 | Recomendação global |
| | seja tratada por flebotomias. | hemoglobina normal/quase. Pós transplante de células-tronco, considerar flebotomia seriada. | | | | | ou concentração de ferro hepático/ cardíaco tenham normalizado. | sobrecarga de ferro com flebotomia, se disponível. |
| Tratamento medicamentoso | Sugere-se que pacientes com histórico de transfusão de mais de 20 unidades de hemácias, potenciais candidatos ao transplante de células tronco, devem receber terapia de quelação de ferro antes do transplante. | Considerar terapia tanto com desferroxamina quanto deferasirox em pacientes com histórico de transfusão, potenciais candidatos a transplante de células tronco; pacientes dependentes de transfusão com ferritina sérica > 1.000 ng/mL; e pacientes com | Recomenda-se tratar precocemente a pacientes cronicamente transfundidos, com anemia, dependentes de transfusão em qualquer frequência, e pacientes com ferritina sérica elevada (>2.000 ng/mL). Deferasirox é a primeira linha de | Recomenda-se quelação de ferro no tratamento da sobrecarga de ferro pós-transfusional em pacientes que tenham expectativa de vida suficiente, necessitem de transfusões regulares e tenham sintomática e em pacientes | Recomenda-se quelação de ferro em todos os pacientes que receberam mais de 20 unidades de hemácias e quando a ferritina for >1.000 µg/l; em pacientes que receberam mais de 20 unidades de hemácias antes do transplante de células tronco. Deferasirox é o medicamento de | Defende-se o início da quelação em pacientes com um prognóstico relativamente favorável (ou seja, de risco baixo ou intermediário) que receberam 20-60 unidades de concentrados de hemácias, ou com ferritina sérica > 1.000-2.500 U/l; em | | Recomenda-se, em pacientes com síndrome mielodisplásica, terapia de quelação de ferro em histórico de mais de 20 unidades de transfusão de hemácias, candidatos a transplante de células-tronco, dependentes de transfusão com ferritina sérica superior a 1.000 ng/mL, e expectativa de vida superior a 1-2 anos. O deferasirox |

| Recomendações das diretrizes clínicas de síndrome mielodisplásica para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | | | |
|---|----------------|---|---|--|---|--|---------------|--|
| | de Witte, 2017 | Leitch, 2018 | Valent, 2018 | Miyazaki, 2017/2020 | Killick, 2021 | Fenaux, 2021 | DeFilip, 2023 | Recomendação global |
| | | expectativa de vida > 1-2 anos. Suplementação de vitamina C, se necessário, após 9–12 meses de terapia de quelação de ferro para evitar o seu efeito pró-oxidante inicial, podendo aumentar a eficácia da desferroxamina, melhorando a função cardíaca. | tratamento, desde que a função renal esteja normal e estável nas primeiras semanas. Se houver intolerância ou quelação insuficiente, desferroxamina ou deferiprona podem ser usados como alternativas. A deferiprona deve ser interrompida em casos de neutropenia. | dependentes de transfusões (pelo menos 2 unidades/mês de transfusões por pelo menos 6 meses) que tenham uma expectativa de vida de pelo menos 1 ano e tiveram ferritina sérica superior a 1000 ng/mL durante pelo menos 2 meses. | escolha para sobrecarga de ferro relacionada à transfusão, mas deve ser interrompido se a ferritina cair <500 µg/l e a desferroxamina deve ser interrompida se a ferritina cair <1000 µg/l. | pacientes com sobrecarga de ferro transfusional; em pacientes candidatos para transplante de células tronco. | | seria a primeira linha de escolha, desde que a função renal esteja normal e estável nas primeiras semanas, e em caso de intolerância ou quelação insuficiente, desferroxamina ou deferiprona podem ser usados como alternativas. |
| Educação do paciente | | | | | | | | |
| Casos especiais | | | Em pacientes idosos com | | | | | |

| Recomendações das diretrizes clínicas de síndrome mielodisplásica para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | | | |
|---|----------------|--|--|--|--|--------------|---------------|---|
| | de Witte, 2017 | Leitch, 2018 | Valent, 2018 | Miyazaki, 2017/2020 | Killick, 2021 | Fenaux, 2021 | DeFilip, 2023 | Recomendação global |
| | | | ferritina levemente elevada e expectativa de vida reduzida (menos de 2 anos), a quelação de ferro não deve ser introduzida. | | | | | |
| Monitoramento | | Recomenda-se monitoramento clínico e laboratorial durante quelação de ferro pelo menos nas primeiras oito semanas. Avaliar da função renal com dosagens semanais da creatinina sérica. | Avaliar níveis séricos de ferritina e saturação de transferrina em repetição seriada. Avaliar função renal durante o tratamento com deferisirox e deferiprona. | A resposta ao tratamento é avaliada pelos níveis séricos de ferritina, e a meta é manter um nível de 500–1000 ng/mL. | Estimativas de rotina da carga de ferro podem ser feitas por monitoramento seriado da ferritina e rastreamento de unidades de sangue transfundidas. Os níveis de ferritina devem ser medidos a cada 12 semanas | | | Recomenda-se realização de ferritina seriada para monitoramento, acompanhamento da função hepática e renal e por exame de imagem. |

| Recomendações das diretrizes clínicas de síndrome mielodisplásica para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | | | |
|---|----------------|---|---|---------------------|--|---|---------------|---|
| | de Witte, 2017 | Leitch, 2018 | Valent, 2018 | Miyazaki, 2017/2020 | Killick, 2021 | Fenaux, 2021 | DeFilip, 2023 | Recomendação global |
| | | <p>A ressonância cardíaca em pacientes com sobrecarga de ferro cardíaca grave.</p> <p>Testes de acuidade visual, lâmpada de fenda exames, fundoscopia e audiometria em pacientes em tratamento prolongado com desferroxamina.</p> | | | <p>junto a exames oftalmológicos e auditivos antes de iniciar a terapia e anualmente durante o tratamento.</p> | | | |
| Recomendações negativas | | | <p>Uma biópsia do fígado ou do trato gastrointestinal pode ser realizada, mas geralmente não é recomendada.</p> | | <p>A deferiprona não deve ser usada rotineiramente na síndrome mielodisplásica, especialmente quando os neutrófilos basais forem $<1.5 \times$</p> | <p>O deferasirox não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal. Deferiprona não deve ser usada em pacientes</p> | | <p>Recomenda-se NÃO utilizar deferiprona para o tratamento de pacientes com risco de neutropenia.</p> |

| Recomendações das diretrizes clínicas de síndrome mielodisplásica para sobrecarga de ferro secundária | | | | | | | | |
|---|----------------|--------------|--------------|---------------------|---|---------------------------|---------------|---------------------|
| | de Witte, 2017 | Leitch, 2018 | Valent, 2018 | Miyazaki, 2017/2020 | Killick, 2021 | Fenaux, 2021 | DeFilip, 2023 | Recomendação global |
| | | | | | 10 ⁹ /l, somente após consideração cuidadosa com um hematologista. | com risco de neutropenia. | | |

| Recomendações das diretrizes clínicas de talassemia | | | |
|---|---|--|---------------------|
| | Shenoy, 2018 | Shah, 2022 | Recomendação global |
| Diagnóstico clínico | | | |
| Diagnóstico laboratorial | | <p>A ressonância magnética inicial do coração e do fígado para avaliar a carga de ferro deve ser realizada em pacientes transfundidos que nunca foram avaliados e em crianças assim que conseguirem se deitar em um scanner sem sedação (geralmente antes dos oito anos de idade). Se houver evidência clínica que sugira sobrecarga grave de ferro em crianças muito jovens, pode ser realizada com sedação.</p> <p>Os pacientes não transfundidos devem ser submetidos a avaliação por ressonância magnética do fígado se a ferritina estiver acima de 800 µg/l.</p> | |
| Tratamento não medicamentoso | Consenso de uso da flebotomia para redução da carga de ferro. | | |

| Recomendações das diretrizes clínicas de talassemia | | | |
|---|--|--|---|
| | Shenoy, 2018 | Shah, 2022 | Recomendação global |
| Tratamento medicamentoso | <p>Consenso de uso de quelantes de ferro para redução da carga de ferro.</p> | <p>Se houver evidência de sobrecarga de ferro (ferritina > 500 µg/l ou conteúdo de ferro hepático > 5mg/g/peso seco) considerar terapia de quelação.</p> <p>Os pacientes devem iniciar terapia quelante quando realizadas 10-12 transfusões ou quando a ferritina sérica for >1.000 µg/L em duas medições.</p> <p>A terapia combinada deve ser considerada quando a sobrecarga de ferro não é controlada com monoterapia (deferiprona, desferroxamina ou deferasirox).</p> <p>Para pacientes que não realizam transfusão, a terapia de quelação de ferro é realizada em pacientes acima dos 6 anos de idade, ferritina sérica >800 µg/l ou conteúdo de ferro hepático > 5 mg/g/peso seco.</p> | <p>Recomenda-se, para pacientes com talassemia e sobrecarga de ferro, iniciar terapia quelante em pacientes com evidência de sobrecarga de ferro (ferritina > 500 µg/l ou ferro hepático > 5 mg/g/peso seco). Pacientes devem começar a terapia quelante após 10-12 transfusões ou se a ferritina sérica for >1.000 µg/l em duas medições. Considerar terapia combinada se a sobrecarga de ferro não for controlada com monoterapia (deferiprona, desferroxamina ou deferasirox). Para pacientes não transfundidos, iniciar terapia de quelação de ferro em maiores de 6 anos com ferritina sérica >800 µg/l ou ferro hepático > 5 mg/g/peso seco.</p> |
| Educação do paciente | | | |
| Casos especiais | | <p>Crianças <6 anos de idade devem inicialmente receber infusões subcutâneas de desferroxamina. Se houver falha, então deferasirox deve ser iniciado o mais rápido possível para evitar o agravamento da sobrecarga de ferro.</p> | |

| Recomendações das diretrizes clínicas de talassemia | | | |
|--|---|--|---|
| | Shenoy, 2018 | Shah, 2022 | Recomendação global |
| | | Desferroxamina e/ou deferiprona em baixas doses podem ser usadas em pacientes com doença renal crônica (DRC) antes da diálise. Uma vez iniciada a diálise, qualquer um dos quelantes pode ser usado em doses baixas com monitoramento rigoroso da toxicidade. | |
| Monitoramento | Considerar medição de ferro cardíaco por ressonância magnética T2* 1 ano após o transplante de células hematopoiéticas em pacientes que tinham sobrecarga moderada ou grave de ferro antes do procedimento. | Os pacientes devem ser avaliados pelo menos uma vez por ano quanto à sobrecarga de ferro e complicações aos órgãos-alvo. A ressonância magnética para avaliação do ferro cardíaco/fígado deve ser realizada em intervalos regulares em adultos e crianças transfundidos. Os pacientes em transfusão devem realizar ressonância magnética do ferro hepático com base nas tendências de aumento consistente da ferritina. Pacientes com sobrecarga de ferro anterior ou que estejam recebendo terapia quelante de ferro devem fazer avaliação regular por ressonância magnética do fígado, pois a ferritina não é confiável. A terapia de quelação de ferro deve ser revista a cada 3 meses para avaliar a eficácia e avaliar complicações e adesão ao tratamento. Durante o uso de deferasirox, monitorar alanina aminotransferase e a função renal em crianças. Durante o uso de desferroxamina, monitorar a | Recomenda-se, para pacientes com talassemia em tratamento de sobrecarga de ferro, realizar medição de ferro cardíaco por ressonância magnética T2* um ano após o transplante de células hematopoiéticas em pacientes com sobrecarga moderada ou grave de ferro. Avaliar anualmente a sobrecarga de ferro e complicações aos órgãos-alvo, com ressonância magnética regular para ferro cardíaco e hepático em adultos e crianças transfundidos. Pacientes com sobrecarga de ferro anterior ou em terapia quelante devem realizar avaliações regulares de ferro hepático. Revisar a terapia de quelação de ferro a cada 3 meses para avaliar eficácia, complicações e adesão. Monitorar ALT e função renal em crianças usando deferasirox, insuficiência renal com desferroxamina e agranulocitose ou neutropenia com deferiprona. |

| Recomendações das diretrizes clínicas de talassemia | | | |
|--|---------------------|--|----------------------------|
| | Shenoy, 2018 | Shah, 2022 | Recomendação global |
| | | insuficiência renal. Durante o uso de deferiprona monitorar se há agranulocitose ou neutropenia. | |
| Recomendações negativas | | | |

| Diretrizes clínicas e documentos com recomendações para cuidado da sobrecarga de ferro identificadas por meio de busca complementar | | | | |
|--|--|---|--|---|
| | CADTH, 2007 | WHO, 2020 | CADTH, 2023 | Recomendação global |
| Diagnóstico clínico | | | | |
| Diagnóstico laboratorial | | Ferritina sérica é recomendada como marcador adequado de acúmulo de ferro, mas deve ser interpretada com outros testes, como saturação de transferrina. | | |
| Tratamento não medicamentoso | | | | |
| Tratamento medicamentoso | Recomenda deferasirox para pacientes que necessitam de quelação de ferro, nos quais a desferroxamina é contraindicada. | | Recomenda deferiprona para o tratamento de pacientes com sobrecarga de ferro transfusional devido à doença falciforme ou outras anemias. | Recomenda-se uso de quelantes de ferro em pacientes com sobrecarga de ferro, associada ou não a outras condições. |
| Educação do paciente | | | | |
| Casos especiais | | | Recomenda descontinuação do uso de deferiprona em gestantes e lactantes. | |
| Monitoramento | | | | |

| Diretrizes clínicas e documentos com recomendações para cuidado da sobrecarga de ferro identificadas por meio de busca complementar | | | | |
|--|--------------------|------------------|--------------------|----------------------------|
| | CADTH, 2007 | WHO, 2020 | CADTH, 2023 | Recomendação global |
| Recomendações negativas | | | | |

Medicamentos recomendados

Com o intuito de atualizar as informações fornecidas sobre os medicamentos recomendados neste PCDT, foi realizada uma busca sistemática da literatura para identificar revisões sistemáticas sobre o mesilato de desferroxamina, deferiprona ou deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro. Para isso, foi utilizada a pergunta de pesquisa considerando o acrônimo PICOT (População, Intervenção, Comparador, Desfecho e Tipo de estudo) descrito no **Quadro V**.

Quadro V. Pergunta de pesquisa PICOT para busca de estudos e documentos com perspectiva nacional sobre sobrecarga de ferro

| | |
|-----------------------|---|
| População | Pacientes com sobrecarga de ferro associada ou não à outras condições |
| Intervenção | Desferroxamina, deferiprona e/ou deferasirox |
| Comparador | Qualquer comparador |
| Desfecho | Não se aplica |
| Tipo de estudo | Revisões sistemáticas |

Fonte: autoria própria

As buscas foram conduzidas nas bases Medline (via PubMed), EMBASE, Cochrane Reviews e Lilacs (via BVS) em 31/07/2023. Para aumentar a sensibilidade da busca, foram utilizados apenas os termos dos medicamentos. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou tipo da publicação (resumo ou texto completo). As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro W**.

Quadro W. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas sobre mesilato de desferroxamina, deferiprona ou deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|----------------------|---|------------|
| Medline (via PubMed) | ("Deferoxamine"[Mesh] OR (Desferrioxamine) OR (Desferioximine) OR (Deferoxamine B) OR (Desferrioxamine B) OR (Deferoximine) OR (Deferrioxamine B) OR (Desferroxamine) OR (Desferrioxamine B Mesylate) OR (Mesylate, Desferrioxamine B) OR (Deferoxamine Mesilate) OR (Mesilate, Deferoxamine) OR (Deferoxamine Mesylate) OR (Mesylate, Deferoxamine) OR (Deferoxamine Methanesulfonate) OR (Methanesulfonate, Deferoxamine) OR (Desferal)) OR ("Deferiprone"[Mesh] OR (1,2-Dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinone) OR (1,2 Dimethyl 3 hydroxy 4 pyridinone) OR (DMOHPO) OR (1,2-Dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one) OR (1,2 Dimethyl 3 hydroxypyrid 4 one) OR (3-Hydroxy-1,2-dimethyl-4-pyridinone) OR (3 Hydroxy 1,2 dimethyl 4 pyridinone) OR (HDMPP) OR (1,2-Dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one) OR (1,2 Dimethyl 3 hydroxypyridin 4 one) OR (Ferriprox)) OR ("Deferasirox"[Mesh] OR (4-(3,5-Bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid) OR (ICL 670A) OR (ICL-670A) OR (ICL670A) OR (ICL-670) OR (ICL670) OR (ICL 670) OR (Exjade)) AND systematic [sb] | 48 |
| EMBASE | ('deferoxamine'/exp OR 'ba 29837' OR 'ba29837' OR 'deferoxamine b' OR 'deferrioxamine b' OR 'deferrioxamine' OR 'deferrioxamine b' OR 'desferoxamine' OR 'desferrioxamine' OR 'desferrioxamine b' OR 'nsc 527604') | 294 |

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|---------------|---|------------|
| | <p>OR 'deferoxamine') OR ('deferiprone'/exp OR '1, 2 dimethyl 3 hydroxy 4 pyridone' OR '1, 2 dimethyl 3 hydroxypyrid 4 one' OR '1, 2 dimethyl 3 hydroxypyridin 4 one' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethyl 1, 4 dihydro 4 pyridinone' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethyl 1, 4 dihydropyridin 4 one' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethyl 4 pyridinone' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethyl 4 pyridone' OR '3 hydroxy 1, 2 dimethylpyrid 4 one' OR 'apo 066' OR 'apo 66' OR 'apo066' OR 'apo66' OR 'cgp 37391' OR 'cgp37391' OR 'cp 020' OR 'cp 20' OR 'cp020' OR 'cp20' OR 'crmd 001' OR 'crmd001' OR 'deferidone' OR 'deferrum' OR 'deferum' OR 'ferriprox' OR 'kelfer' OR '1 1' OR 'upkanz' OR 'deferiprone') OR ('deferasirox'/exp OR '4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid' OR '4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid' OR 'cgp 72670' OR 'cgp72670' OR 'desirox' OR 'dst 0509' OR 'dst0509' OR 'exjade' OR 'icl 670' OR 'icl 670a' OR 'icl670' OR 'icl670a' OR 'jadenu' OR 'jadenu sprinkle' OR 'deferasirox') AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR ('prisma':ti,ab,kw AND 'preferred':ti,ab,kw) OR 'prisma-p':ti,ab,kw OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid</p> | |

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|------------------|---|------------|
| | literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | |
| Cochrane Reviews | #1 - MeSH descriptor: [Deferoxamine] explode all trees #2 - (Desferrioxamine B) OR (Deferoximine) OR (Desferrioxamine) OR (Deferrioxamine B) OR (Desferrioxamine) OR (Deferoxamine B) OR (Desferrioximine) OR (Mesylate, Deferoxamine) OR (Methanesulfonate, Deferoxamine) OR (Deferoxamine Mesilate) OR (Mesylate, Desferrioxamine B) OR (Deferoxamine Mesylate) OR (Desferrioxamine B Mesylate) OR (Mesilate, Deferoxamine) OR (Deferoxamine Methanesulfonate) OR (Desferal) #3 - MeSH descriptor: [Deferiprone] explode all trees #4 - (3 Hydroxy 1 2 dimethyl 4 pyridinone) OR (3 Hydroxy 1 2 dimethyl 4 pyridinone) OR (1 2 Dimethyl 3 hydroxypyridin 4 one) OR (1 2 Dimethyl 3 hydroxy 4 pyridinone) OR (1 2 Dimethyl 3 hydroxy 4 pyridinone) OR (1 2 Dimethyl 3 hydroxypyridin 4 one) OR (1 2 Dimethyl 3 hydroxypyrid 4 one) OR (DMOHPO) OR (1 2 Dimethyl 3 hydroxypyrid 4 one) OR (HDMPP) OR (Ferriprox) #5 - MeSH descriptor: [Deferasirox] explode all trees #6 - (Exjade) OR (ICL 670A) OR (ICL 670A) OR (4 (3 5 Bis (2 hydroxyphenyl) (1 2 4) triazol 1 yl)benzoic acid) OR (ICL 670) OR (ICL670) OR (ICL670A) OR (ICL 670) #7 - #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 23 |
| Lilacs (via BVS) | (mh: "Desferroxamina" OR (Deferoxamine) OR (Deferoxamina) OR (Desferroxamina) OR mh:D02.092.570.394.265\$ mh:D02.241.511.372.265\$) OR (mh: "Deferiprona" OR (Deferiprone) OR (Deferiprona) OR (1,2-Dimetil-3-Hidroxi-4-Piridinona) OR (1,2-Dimetil-3-Hidroxi-4-dona) OR (1,2-Dimetil-3-Hidroxi-4-piridina) OR (3-Hidroxi-1,2-Dimetil-4-Piridinona) OR | 65 |

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|---------------|---|------------|
| | (DMOHPO) OR (Ferriprox) OR (HDMPP) OR mh:D03.383.725.791.298\$ OR (mh: "Deferasirox" OR (Exjade) OR (ICL 670) OR (ICL 670 ^a) OR (ICL-670) OR (ICL-670A) OR (ICL670A) OR mh: D02.241.223.100.250\$ OR mh:D02.455.426.559.389.127.266\$ OR mh:D03.383.129.799.363\$) | |

Fonte: autoria própria

A elegibilidade dos estudos identificados por meio de busca sistemática foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI[®]. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, mantendo-se revisões sistemáticas que abordem um dos medicamentos recomendados neste PCDT – mesilato de desferroxamina, deferiprona ou deferasirox – para o tratamento da sobrecarga de ferro. As divergências foram resolvidas em consenso.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

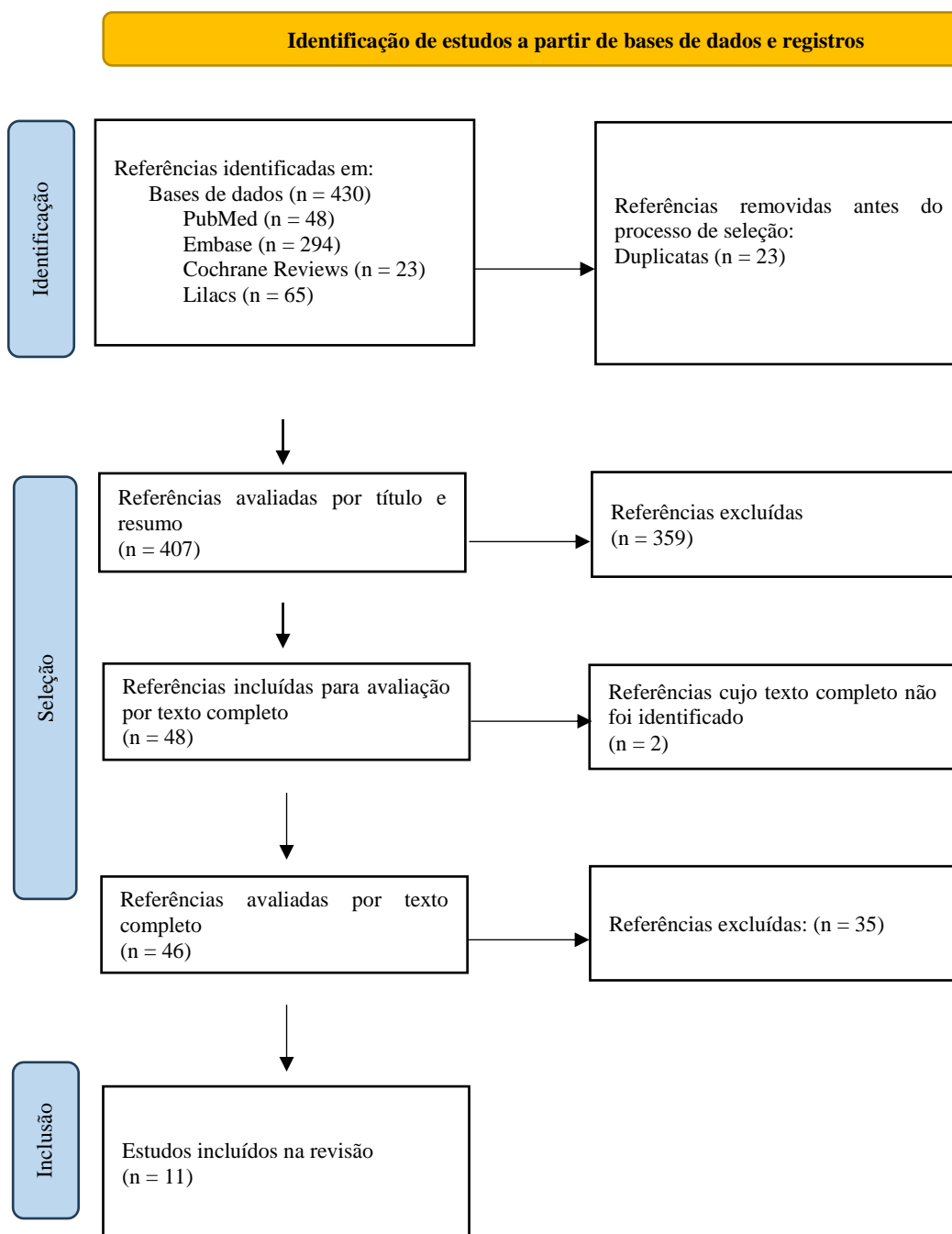
- (a) Tipos de participantes: pacientes (adultos ou crianças) diagnosticados com sobrecarga de ferro;
- (b) Tipo de intervenção: mesilato de desferroxamina, deferiprona ou deferasirox - administradas em qualquer dose;
- (c) Tipos de estudos: revisões sistemáticas com busca sistematizada em pelo menos duas bases de dados e que apresentaram avaliação de risco de viés dos estudos primários incluídos;
- (d) Comparador: qualquer intervenção;
- (d) Desfechos: qualquer desfecho;
- (e) Idioma: apenas textos publicados em português, inglês ou espanhol.

Resumos, anais de congresso, ou quaisquer outras publicações que não apresentassem o texto completo na íntegra, foram excluídos.

Resultados da busca

Foram identificadas 430 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 23) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 46 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo (**Figura G**). Trinta e cinco estudos foram excluídos por leitura de texto completo. Esses estudos e os motivos da exclusão são descritos no **Quadro X**. No total, foram incluídas 11 publicações.

Figura G. Fluxograma de seleção de revisões sistemáticas sobre mesilato de desferroxamina, deferiprona ou deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria

Quadro X. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|---------------------|
| Walczak et al. Cost-Utility Analysis of Deferasirox for the Treatment of Iron Overload Due to Frequent Blood Transfusions in the Children and Adolescents. <i>VALUE IN HEALTH</i> 16 (2013) | Resumo de congresso |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|--|--|
| A323–A636 | |
| Oliva EN, Huey K, Deshpande S, Turner M, Chitnis M, Schiller E, et al. PCN78 A Set of Systematic and Targeted Reviews to Identify the Burden of Iron Chelation Therapy in Myelodysplastic Syndromes. <i>Value Heal [Internet]</i> . 2021;24:S33–4. | Resumo de congresso |
| Romadhon PZ, Ashariati A, Bintoro SUY, Thaha M, Suryantoro SD, Windradi C, et al. Markers of Renal Complications in Beta Thalassemia Patients with Iron Overload Receiving Chelation Agent Therapy: A Systematic Review. <i>J Blood Med [Internet]</i> . 2022; 13:725–38. | Não apresenta avaliação de risco de viés |
| Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, McLeod C, Fleeman N, Niemeyer C, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. <i>Cochrane Database Syst Rev [Internet]</i> . 2008;(4). | Não apresenta avaliação de risco de viés |
| Guariglia R, Martorelli MC, Pietrantuono C, Villani O, Mansueto G, D’Auria F, et al. Hematologic response in myelodysplastic syndromes (MDS) receiving deferasirox as iron chelation therapy: Updated systematic review of the published cases, including personal experience. <i>Haematologica [Internet]</i> . 2011; 96:163. | Não apresenta texto completo |
| Li J, Wang P, Li X, Wang Q, Zhang J, Lin Y. Cost-Utility Analysis of four Chelation Regimens for β -thalassemia Major: A Chinese perspective. <i>Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet]</i> . 2020;12(1). Available at: https://www.embase.com/search/results? | Não é revisão sistemática |
| Li J, Lin Y, Li X, Zhang J. Economic evaluation of chelation regimens for β -Thalassemia Major: A systematic review. <i>Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet]</i> . 2019;11(1). | Revisão sistemática de estudo econômico |
| Caro JJ, Huybrechts KF, Green TC. Estimates of the effect on hepatic iron of oral deferasirox compared with subcutaneous desferrioxamine for treatment of iron overload in thalassemia major: A systematic review. <i>BMC Blood Disord [Internet]</i> . 2002;2. | Não apresenta avaliação de risco de viés |
| Huang V, Luini C, El-Ali A, Kessabi S. Iron chelation therapy: A review of the literature on the issues and importance of adherence to treatment in iron overload. <i>Blood [Internet]</i> . 2015;126(23):4748. A | Não apresenta texto completo |
| Ahmed W, Rethmeier L, Nottmeier M, Pollock RF. EE662 Cost-Effectiveness of Iron Chelation Therapies for the Treatment of Transfusional Iron Overload in β -Thalassaemia, Sickle Cell Disease, and Myelodysplastic Syndrome: A Literature Review. <i>Value Heal [Internet]</i> . 2022;25(12):S187. | Não é revisão sistemática |
| Sunil Bhandari SB, Emmeline Igboekwe EI, Noemi Toiber Temin NTT, Khashayar Azimpour KA, Jonathan Alsop JA, Caroline Fradette CF, et al. REAL-WORLD CHANGES IN KIDNEY FUNCTION FOR PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE OR OTHER ANAEMIAS RECEIVING IRON CHELATION THERAPY IN THE US. <i>HemaSphere [Internet]</i> . 2023;7:43–4. | Não é revisão sistemática |
| Geneen LJ, Dorée C, Estcourt LJ. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. <i>Cochrane Database Syst Rev [Internet]</i> . 2023;(3). | Não apresenta texto completo |
| Xu Y, Xia S-J, Zhang S-H, Jiang H. Iron chelation therapy in beta-thalassemia major: a systematic review with meta-analysis. <i>Chinese Pharm J [Internet]</i> . 2013;48(21):1875–80. | Não apresenta texto completo |
| Scoglio M, Cappellini MD, D’angelo E, Bianchetti MG, Lava SAG, Agostoni C, et al. Kidney tubular damage secondary to deferasirox: Systematic literature review. <i>Children [Internet]</i> . | Não apresenta avaliação de risco |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|--|--|
| 2021;8(12). | de viés |
| Azman NF, Abdullah W-Z, Mohamad N, Bahar R, Johan MF, Diana R, et al. Practice of iron chelation therapy for transfusion-dependent thalassemia in Southeast Asia. <i>Asian Biomed</i> [Internet]. 2016;10(6):537–47. | Não é revisão sistemática |
| Mamtani M, Kulkarni H. Influence of iron chelators on myocardial iron and cardiac function in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Haematol</i> . junho de 2008;141(6):882–90. | Não apresenta avaliação de risco de viés |
| Kuo KHM, 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. <i>Hemoglobin</i> . 2014;38(6):409–21. | Não apresenta texto completo |
| 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. <i>Health Technol Assess</i> . janeiro de 2009;13(1):iii–iv, ix–xi, 1–121. | Não apresenta avaliação de risco de viés |
| Khorasani E, Ghaffari Darab M, Seyedifar M. Cost-Utility Of New Film-Coated Tablet Formulation Of Deferasirox Versus Deferoxamine Among Major B-Thalassemia Patients In Iran. <i>Value Heal</i> [Internet]. 2018;21:S445. | Não é revisão sistemática |
| Walczak J, Lipińska M, Jarosz J, Moczyński W, Ta, zak B, Laczewski T. Clinical effectiveness analysis of deferasirox for the treatment of iron overload due to frequent blood transfusions. <i>Value Heal</i> [Internet]. 2013;16(7):A377–8. | Não apresenta texto completo |
| Luangasanatip N, Chaiyakunapruk N, Upakdee N, Wong P. Comparative cost-effectiveness analyses of iron chelating therapies in transfusion-dependent thalassaemia population in Thailand. <i>Value Heal</i> [Internet]. 2010;13(7):A565. | Não apresenta texto completo |
| Fabron Júnior A, Tricta F. Terapia quelante oral com deferiprona em pacientes com sobrecarga de ferro TT - Oral iron chelator therapy with deferiprone in patients with overloaded iron. <i>Rev bras hematol hemoter</i> [Internet]. 2003;25(3):177–88. | Não é revisão sistemática |
| Souto EX. Tratamento de suporte e quelação de ferro em pacientes com síndromes mielodisplásicas TT - Supportive care, tranfusion and chelation therapy for patients with myelodysplastic syndromes. <i>Rev bras hematol hemoter</i> [Internet]. 2006;28(3):204–9. | Não é revisão sistemática |
| Salud I de ET en. Evaluación de efectividad y seguridad de deferasirox en Hemosiderosis Transfusional TT - Evaluation of effectiveness and safety of deferasirox in Hemosiderosis Transfusional [Internet]. 2013. | Não é revisão sistemática |
| Cançado RD. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme TT - Iron overload and iron chelation in sickle cell disease. <i>Rev bras hematol hemoter</i> [Internet]. 2007;29(3):316–26. | Não é revisão sistemática |
| Xu Y, Zhang S, Xia S, Jiang H. Safety of iron chelator in the treatment of beta-thalassemia major: A systematic review with meta-analysis. <i>Pharm Care Res</i> [Internet]. 2014;14(5):382– | Não apresenta texto completo |
| Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G, McLeod C, Fleeman N, Niemeyer C, et al. Deferasirox for managing iron overload in patients with myelodysplastic syndrome. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2008;(4). | Não apresenta texto completo |

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|--|
| Ballas SK, Zeidan AM, Duong VH, DeVeaux M, Heeney MM. The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and β -thalassemia: A systematic review. Am J Hematol. julho de 2018;93(7):943–52. | Não apresenta avaliação de risco de viés |
| Fortin PM, Fisher SA, Madgwick K V, Trivella M, Hopewell S, Doree C, et al. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. Cochrane database Syst Rev. maio de 2018;5(5):CD012349. | Intervenções diferentes das propostas na PICOT |
| Lal A, Sheth S, Gilbert S, Kwiatkowski JL. Thalassemia management checklists: Quick reference guides to reduce disparities in the care of patients with transfusion-dependent thalassemia. Blood [Internet]. 2018;132. | Não é revisão sistemática |
| Yampayon K, Anantachoti P, Chongmelaxme B, Yodsurang V. Genetic polymorphisms influencing deferasirox pharmacokinetics, efficacy, and adverse drug reactions: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol [Internet]. 2023;14. | Intervenções diferentes das propostas na PICOT |
| Badfar G, Mansouri A, Shohani M, Karimi H, Khalighi Z, Rahmati S, et al. Hearing loss in Iranian thalassemia major patients treated with deferoxamine: A systematic review and meta-analysis. Casp J Intern Med [Internet]. 2017;8(4):239–49. | Não apresenta avaliação de risco de viés |
| Kattamis A, Kwiatkowski J, Tricta F, Igboekwe E, Fradette C, Piga A, et al. Rationale For The Use Of Combination Chelation Therapy In Patients With Thalassemia Syndromes Or Sickle Cell Anemia: A Systematic Literature Review. HemaSphere [Internet]. 2022; 6:3852–3. | Não apresenta texto completo |
| Piga A, Sheth S, Kattamis A, Tricta F, Igboekwe E, Fradette C, et al. Efficacy and Safety Of Combination Iron Chelation Therapy With Deferiprone And Deferasirox In Patients With B-Thalassemia Major: A Systematic Literature Review. HemaSphere [Internet]. 2022; 6:2650–1. = | Não apresenta texto completo |
| Ballas SK, Duong VH, Deveaux M, Zeidan AM. A systematic review of the effect of iron chelation therapy on survival in patients with sickle cell disease and β -thalassemia. Blood [Internet]. 2017;130. | Não apresenta texto completo |

O **Quadro Y** lista as revisões sistemáticas incluídas e o **Quadro Z** caracteriza estas revisões de acordo com o desenho dos estudos incluídos, intervenção e comparadores, além de um resumo dos achados de cada comparação. As conclusões dessas revisões subsidiaram a redação das recomendações da seção de terapia combinada, deste PCDT, especialmente a seção *Tratamento medicamentoso*.

Quadro Y. Lista de revisões sistemáticas sobre mesilato de desferroxamina, deferiprona ou deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro incluídas.

| Revisões |
|---|
| 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 [Internet]. 2013;(8). (a) |
| 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 [Internet]. 2013;(8). (b) |

Revisões

| |
|---|
| Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2017;(8). |
| 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. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2014;(5). |
| Qadah T. Deferasirox versus deferoxamine in managing iron overload in patients with Sickle Cell Anaemia: a systematic review and meta-analysis. <i>J Int Med Res</i> . dezembro de 2022;50(12):3000605221143290. |
| Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, et al. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. <i>Blood Cells Mol Dis</i> . outubro de 2011;47(3):166–75. |
| Roberts DJ, Brunskill SJ, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde CJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. <i>Cochrane database Syst Rev</i> . julho de 2007;(3):CD004839. |
| Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Niemeyer C, Bassler D. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. <i>Cochrane database Syst Rev</i> . agosto de 2010;(8):CD007477. |
| Saleem A, Waqar E, Shuja SH, Naeem U, Moeed A, Rais H, et al. No difference in myocardial iron concentration and serum ferritin with deferasirox and deferiprone in pediatric patients with hemoglobinopathies: A systematic review and meta-analysis. <i>Transfus Clin Biol J la Soc Fr Transfus Sang</i> . fevereiro de 2023;30(1):69–74. |
| Roberts DJ, Rees D, Howard J, Hyde C, Alderson P, Brunskill S. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. <i>Cochrane database Syst Rev</i> . outubro de 2005;(4):CD004450. |
| Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. <i>Cochrane database Syst Rev</i> . fevereiro de 2012;(2):CD007476. |

Quadro Z. Caracterização e achados das revisões sistemáticas incluídas, sobre tratamento de sobrecarga de ferro associada ou não a outras condições.

| Autor, ano | Roberts, 2005 | Roberts, 2007 | Meerpohl, 2010 | Maggio, 2011 | Meerpohl, 2012 | Qadah, 2022 |
|------------------------------------|--|--|--|---|--|--|
| <i>Parte 1</i> | | | | | | |
| Número de estudos incluídos | 08 | 10 | 01 | 16 | 04 | 03 |
| Desenho dos estudos | Ensaio clínico randomizados (ECRs) e quasi-randomizados | ECRs | ECRs | ECRs | ECRs | ECRs, pesquisas transversais e pesquisas experimentais |
| CrITÉRIOS de inclusão | Estudos comparando desferroxamina com placebo; com outro quelante de ferro; ou dois esquemas de desferroxamina, em pessoas com talassemia dependente de transfusão | ECRs comparando a deferiprona com outro quelante de ferro; ou comparando dois esquemas de deferiprona, em pessoas com talassemia dependente de transfusão. | ECRs comparando deferasirox com nenhuma terapia ou placebo ou com outro esquema de tratamento com quelante de ferro | Pacientes com qualquer idade com talassemia maior dependente de transfusão, de qualquer local do mundo. | ECRs comparando deferasirox com nenhuma terapia, placebo ou com outro tratamento quelante de ferro | ECRs publicados entre 2007 e 2020 que comparam a eficácia de deferasirox e desferroxamina |
| CrITÉRIOS de Exclusão | Outros desenhos de estudo ou sem desfechos relevantes para a revisão | Outros desenhos de estudo / não inclusão de um braço comparador elegível / não inclusão de resultados que relevantes para revisão | Pacientes com outras doenças / Revisão ou editorial ou comentário ou outra forma de artigo publicado / outra intervenção que não inclua deferasirox / estudos de custo-efetividade | Ensaio de fase II / Estudos que apontam dados ou relatos de casos | Outras intervenções/ Pessoas com outras doenças além da talassemia / Outros desenhos de estudo | Não ser escrito em inglês ou estudos em animais / não ser ECRs / não ser relevante / falta de medidas de intervenção / não atender os outros critérios de inclusão / dados não recuperáveis. |

| Autor, ano | Roberts, 2005 | Roberts, 2007 | Meerpohl, 2010 | Maggio, 2011 | Meerpohl, 2012 | Qadah, 2022 |
|------------------------------------|--|---|---|---|---|---|
| Total de Participantes | 334 | 398 | 203 | 1520 | 704 | 791 |
| Intervenção | Desferroxamina | Deferiprona | Deferasirox | Desferroxamina e deferiprona, isolados | Deferasirox | Deferasirox |
| Comparadores ou comparações | Desferroxamina X Placebo Desferroxamina X deferiprona Desferroxamina X desferroxamina + deferiprona Desferroxamina X deferiprona X desferroxamina + deferiprona Diferentes esquemas de administração de desferroxamina | Deferiprona X placebo Deferiprona X outro tratamento quelante de ferro Esquema de deferiprona A X esquema de deferiprona B | Deferasirox X nenhuma terapia ou placebo. Deferasirox X outro esquema de tratamento com quelante de ferro | Desferroxamina X placebo ou via diferente de administração Deferiprona X desferroxamina Deferasirox X desferroxamina Desferroxamina + deferiprona X desferroxamina ou deferiprona isolados Terapia sequencial: Deferiprona + desferroxamina X desferroxamina ou deferiprona isolados | Deferasirox X nenhuma terapia ou placebo Deferasirox X outro tratamento quelante de ferro | Desferroxamina |
| Desfechos | Desfecho primário: Mortalidade. Desfechos secundários: 1. Evidência de redução de danos aos órgãos-alvo. | Desfecho primário: Mortalidade. Desfecho secundário: 1. Evidência de redução de danos aos órgãos-alvo devido à deposição de | Desfecho primário: Mortalidade global medida em qualquer momento Desfecho secundário: 1. Redução de danos em | 1. Fração de ejeção 2. Concentração de ferro no fígado no final de tratamento 3. Concentração de ferro miocárdico ao final do | Desfecho primário: Mortalidade global em qualquer momento Desfecho secundário: 1. Redução de danos em órgãos-alvo devido à | Concentração de ferro no tecido hepático, ferritina sérica e/ou concentração de ferro no miocárdio. |

| Autor, ano | Roberts, 2005 | Roberts, 2007 | Meerpohl, 2010 | Maggio, 2011 | Meerpohl, 2012 | Qadah, 2022 |
|-------------------------------------|--|---|---|---|---|---|
| | <p>2. Medidas de sobrecarga de ferro.</p> <p>3. Eventos adversos ou toxicidade devido ao tratamento com desferroxamina.</p> <p>4. Conformidade do participante com o tratamento.</p> <p>5. Custo da desferroxamina</p> | <p>ferro</p> <p>2. Medidas de sobrecarga de ferro</p> <p>3. Medidas de excreção de ferro (urina e fezes) durante 24 horas</p> <p>4. Eventos adversos</p> <p>5. Conformidade do participante com o tratamento de quelação de ferro</p> <p>6. Custo das intervenções</p> | <p>órgãos-alvo devido à deposição de ferro</p> <p>2. Medidas de sobrecarga de ferro</p> <p>3. Medidas de excreção de ferro (urina e fezes) durante 24 horas</p> <p>4. Quaisquer eventos adversos</p> <p>5. Satisfação do participante</p> <p>6. Custo da intervenção por ano</p> | <p>ensaio</p> <p>4. Ferritina sérica como diferença entre o valor final versus o valor basal</p> <p>5. Ferro urinário excreção.</p> | <p>deposição de ferro</p> <p>2. Medidas de sobrecarga de ferro</p> <p>3. Medidas de excreção de ferro</p> <p>4. Quaisquer eventos adversos</p> <p>5. Satisfação do participante</p> <p>6. Custo da intervenção por ano.</p> | |
| <p>Principais resultados</p> | <p>Desferroxamina comparada à deferiprona ou a um esquema diferente, não resultou em diferenças estatisticamente significativas nas medidas de sobrecarga de ferro.</p> <p>A adesão foi menor para a desferroxamina do que para a deferiprona e não houve diferença na</p> | <p>Não houve uma diferença consistente na redução da sobrecarga de ferro entre os tratamentos, exceto na excreção urinária de ferro, onde deferiprona foi favorecida em um ensaio e desferroxamina em três. A medida da excreção urinária subestimou a quantidade total de ferro excretada pela desferroxamina.</p> | <p>Comparando eficácia e segurança do deferasirox e da desferroxamina, após 12 meses, a redução da ferritina sérica e a concentração de ferro foi semelhante em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas. A concentração de ferro no fígado também foi semelhante entre os</p> | <p>Meta-análise sugere menores concentrações finais de ferro no fígado durante o tratamento associado em comparação com a monoterapia ($p < 0,0001$), aumento nos níveis de ferritina sérica durante o tratamento com deferasirox 5, 10 e 20 mg/kg em comparação com os grupos tratados</p> | <p>Os estudos mostraram que o deferasirox promove a excreção de ferro com segurança aceitável. Nos ensaios de fase II e fase III, a eficácia do deferasirox foi semelhante ou superior à da desferroxamina no subgrupo altamente sobrecarregado de ferro, com uma proporção</p> | <p>Meta-análise mostrou que a sobrecarga de ferro no tecido hepático não foi significativamente diferente entre os grupos deferasirox e desferroxamina. No entanto, a sobrecarga de ferro medida pela ferritina sérica foi significativamente menor no grupo desferroxamina (DMP, 278,13 mg/L; IC</p> |

| Autor, ano | Roberts, 2005 | Roberts, 2007 | Meerpohl, 2010 | Maggio, 2011 | Meerpohl, 2012 | Qadah, 2022 |
|--------------------------|---|---|--|--|--|---|
| | <p>comparação com deferroxamina e deferiprona combinadas. Eventos adversos foram significativamente menos prováveis com a deferroxamina do que com a deferiprona, com um RR 0,45 (IC 95%: 0,24 a 0,84).</p> | <p>Eventos adversos foram comuns em todos os grupos, sendo mais prováveis com deferiprona em um ensaio específico, com RR 2,24 (IC 95%: 1,19 a 4,23).</p> | <p>grupos e houve aumentos leves na creatinina com deferasirox, e dor abdominal e diarreia foram mais comuns RR 1,64 (IC 95%: 0,98 a 2,74). Eventos adversos raros e de longo prazo não foram relatados. Satisfação e conveniência do tratamento foram melhores com deferasirox.</p> | <p>com deferroxamina ($p < 0,00001$, $p < 0,00001$ e $p = 0,002$), mas nenhuma diferença estatisticamente significativa durante o tratamento com 30 mg/kg. Houve aumentos na excreção urinária de ferro durante o tratamento associado ou sequencial de deferroxamina + deferiprona em comparação com a monoterapia ($p = 0,008$ e $p = 0,02$).</p> | <p>média de 1 mg de deferasirox para 1,8 mg de deferroxamina, correspondendo a uma dose média de 28,2 mg/dia e 51,6 mg/dia, respectivamente. A satisfação dos pacientes foi significativamente melhor com deferasirox, com taxas de descontinuação semelhantes entre os tratamentos.</p> | <p>95% 36,69 a 519,57). A concentração de ferro miocárdico não apresentou diferença significativa entre deferroxamina e deferasirox.</p> |
| <p>Conclusões</p> | <p>Os resultados não sugerem mudança na prática clínica com uso de deferroxamina. No entanto, reafirma existir uma incerteza considerável sobre o esquema ideal para o tratamento com esse</p> | <p>A revisão não identificou evidências que alterassem as atuais recomendações de tratamento, ou seja, a deferiprona indicada para o tratamento da sobrecarga de ferro em pessoas com talassemia maior quando a</p> | <p>O deferasirox parece ser tão eficaz quanto a deferroxamina a longo prazo. A segurança a curto prazo de deferasirox parece ser aceitável.</p> | <p>O estudo não sugere qualquer mudança nos protocolos de tratamento de quelação. Os resultados sugerem os órgãos nacionais e agências reguladoras internacionais considerem o uso da</p> | <p>Deferasirox é uma importante alternativa de tratamento para talassemia e sobrecarga de ferro secundária, mas não parece ser superior à deferroxamina. Deve ser oferecido como uma alternativa a todos</p> | <p>Embora limitados pelo número de estudos incluídos, os resultados mostraram que a concentração de ferro no fígado não teve diferença entre os tratamentos com deferasirox ou deferroxamina.</p> |

| Autor, ano | Roberts, 2005 | Roberts, 2007 | Meerpohl, 2010 | Maggio, 2011 | Meerpohl, 2012 | Qadah, 2022 |
|-------------------|---|--|-----------------------|---|---|---|
| | quelante de ferro em pessoas com talassemia dependente de transfusão. | desferroxamina é contraindicada ou inadequada. | | combinação em associação ou sequencial de deferiprona e desferroxamina. | os pacientes com talassemia que apresentam intolerância ou baixa adesão à desferroxamina. | Em geral, os resultados mostram que deferasirox foi tão eficaz quanto desferroxamina. |

| Autor, ano | Fisher, 2013 (a) | Fisher, 2013 (b) | Meerpohl, 2014 | Bollig, 2017 | Saleem, 2023 |
|------------------------------------|---|--|--|--|---|
| <i>Parte 2</i> | | | | | |
| Número de estudos incluídos | 22 | 17 | 02 | 16 | 05 |
| Desenho dos estudos | ECRs e ensaios clínicos quasi-randomizados | ECRs | ECRs | ECRs | Ensaio clínico e estudos observacionais (coortes prospectivas/ coortes transversais) |
| Crítérios de inclusão | ECRs comparando desferroxamina com placebo, com outro quelante de ferro, ou comparando dois esquemas ou doses de desferroxamina, em pessoas com talassemia dependente de transfusão | ECRs comparando a deferiprona com outro quelante de ferro; ou comparando dois esquemas ou doses de deferiprona, em pessoas com talassemia dependente de transfusão | ECRs comparando deferasirox com nenhuma terapia, placebo ou com outro esquema de tratamento com quelante de ferro. | ECRs comparando deferasirox com nenhuma terapia, placebo ou com outro tratamento quelante de ferro | (a) Ensaio clínico ou estudos observacionais (coortes prospectivas/ coortes transversais) (b) população pediátrica (<18 anos) com hemoglobinopatias hereditárias e dependentes de transfusão |

| Autor, ano | Fisher, 2013 (a) | Fisher, 2013 (b) | Meerpohl, 2014 | Bollig, 2017 | Saleem, 2023 |
|------------------------------------|--|---|---|--|--|
| | | | | | (c) grupos comparando deferasirox com deferiprona |
| Crítérios de Exclusão | Outros desenhos de estudo / incluiu pacientes não talassêmicos e não relatou dados separadamente / não reportou grupo intervenção / estudo transversal comparando custos do tratamento / resumo com informações insuficientes | Outros desenhos de estudo / sem braço comparador elegível / com participantes que receberam todas as intervenções | Estudos com pessoas com outras condições clínicas / Outros desenhos de estudo / Dados observacionais de sobrecarga de ferro / Outras intervenções que não incluíam deferasirox / estudos de custo-efetividade | Estudos com pessoas com outras condições clínicas / incluídos pessoas com talassemia que receberam transplante de células-tronco / outros desenhos de estudo / intervenções ou comparações diferentes de deferasirox | Estudos que incluíram terapia combinada de desferroxamina e deferasirox ou deferiprona / com pacientes maiores de 18 anos de idade e estudos em animais / relatos de casos, comentários e editoriais |
| Total de Participantes | 2187 | 1061 | 415 | 1807 | 607 |
| Intervenção | Desferroxamina | Deferiprona | Deferasirox | Deferasirox | Deferasirox |
| Comparadores ou comparações | Desferroxamina X placebo Desferroxamina X deferiprona Desferroxamina + deferiprona X deferiprona Desferroxamina X desferroxamina + deferiprona Desferroxamina X deferasirox Desferroxamina em duas vias de administração (bolus e infusão contínua) | Deferiprona X Placebo Deferiprona X outro esquema de tratamento quelante de ferro Dose A de deferiprona X Dose B de deferiprona | Deferasirox X nenhuma terapia ou placebo Deferasirox X outro esquema de tratamento com quelante de ferro (desferroxamina ou deferiprona ou qualquer combinação destes) | Deferasirox X nenhuma terapia ou placebo (em pessoas com talassemia dependente de transfusão) Deferasirox X nenhuma terapia ou placebo (em pessoas com talassemia não dependente de transfusão) Deferasirox X outro tratamento quelante de ferro | Deferiprona |

| Autor, ano | Fisher, 2013 (a) | Fisher, 2013 (b) | Meerpohl, 2014 | Bollig, 2017 | Saleem, 2023 |
|------------------|--|---|---|---|---|
| | | | | (desferroxamina ou deferiprona ou qualquer combinação destes) em pessoas com talassemia dependente de transfusão Deferasirox X Outro tratamento quelante de ferro (desferroxamina ou deferiprona ou qualquer combinação destes) em pessoas com talassemia não dependentes de transfusão | |
| Desfechos | Desfecho primário: Mortalidade Desfechos secundários: 1. Evidência de redução de danos aos órgãos-alvos. 2. Medidas de sobrecarga de ferro 3. Eventos adversos ou toxicidade devido ao tratamento 4. Conformidade do participante com o tratamento de quelação de ferro 5. Custo de tratamento | Desfecho primário: Mortalidade Desfecho secundário: 1. Evidência de redução de danos em órgãos-alvos devido à deposição de ferro 2. Medidas de sobrecarga de ferro 3. Eventos adversos 4. Conformidade do participante com o tratamento de quelação do ferro 5. Custos das intervenções | Desfecho primário: mortalidade por qualquer causa Desfecho secundário: 1. Redução de danos em órgãos-alvo devido à deposição de ferro 2. Medidas de sobrecarga de ferro 3. Medidas de excreção de ferro (urina e fezes) durante 24 horas 4. Quaisquer eventos adversos 5. Satisfação do participante 6. Custo anual da intervenção | Desfecho primário: Mortalidade global medida em qualquer momento. Desfecho secundário: 1. Redução de danos em órgãos-alvo devido à deposição de ferro. 2, Medidas de sobrecarga de ferro. 3. Medidas de excreção de ferro durante 24 horas. 4. Qualquer reação adversa. 5. Satisfação do participante. | Desfechos primários: 1. Concentração de ferro no miocárdio ao final do tratamento 2. Níveis séricos de ferritina no início e no final do tratamento |

| Autor, ano | Fisher, 2013 (a) | Fisher, 2013 (b) | Meerpohl, 2014 | Bollig, 2017 | Saleem, 2023 |
|------------------------------|---|--|---|---|---|
| | | | | 6. Custo da intervenção por ano. | |
| Principais resultados | <p>A terapia combinada com desferroxamina e deferiprona pode ser mais eficaz na redução das reservas de ferro medida pela ferritina sérica, em comparação com a monoterapia. No entanto, não há diferenças significativas na redução do ferro hepático entre a combinação e a desferroxamina isolada.</p> <p>Resultados anteriores sugerem que a deferiprona pode reduzir o ferro cardíaco mais rapidamente do que a desferroxamina, mas não há diferenças significativas nos danos ao coração entre os dois tratamentos.</p> <p>Eventos adversos foram comuns em todos os tratamentos, sendo menos prováveis com a desferroxamina do que com a deferiprona RR 0,45 (IC 95%: 0,24 a 0,84), como reações no local a infusão – dor e inchaço.</p> | <p>Sugere-se uma vantagem da terapia combinada sobre a monoterapia na redução das reservas de ferro, medida pela ferritina sérica. No entanto, não há evidências conclusivas ou consistentes de uma melhoria na eficácia da terapia combinada com deferiprona e desferroxamina em relação à monoterapia, seja por medidas diretas ou indiretas do ferro hepático.</p> <p>Meta-análise de dois estudos mostrou um aumento significativo no risco de eventos adversos associados à combinação de deferiprona e desferroxamina em comparação com a desferroxamina isolada, RR 3,04 (IC 95% 1,18 a 7,83). O evento adverso mais comumente relatado foi dor nas</p> | <p>A redução da ferritina sérica foi significativamente maior com desferroxamina, com uma diferença média de mudança de 440,69 µg/L (IC 95%: 11,73 a 869,64).</p> <p>A ocorrência de eventos adversos graves não diferiu entre os medicamentos. Náusea, diarreia e erupção cutânea foram significativamente mais frequentes em pessoas tratadas com deferasirox, enquanto eventos adversos de qualquer tipo foram mais frequentemente relatados para pacientes tratados com desferroxamina (um estudo). O aumento médio da creatinina também foi significativamente maior com deferasirox, com uma diferença média de 3,24 (IC 95%: 0,45 a 6,03).</p> | <p>Os dados sugerem que uma eficácia similar pode ser alcançada dependendo da proporção das doses de desferroxamina e deferasirox comparadas; com dose média de 28,2 e 51,6 mg por dia, respectivamente. Os efeitos combinados são para ferritina sérica, diferença média (DM) de 454,42 ng/mL (IC 95%: 337,13 a 571,71); concentração de ferro hepático, 1 a 7 mg Fe/g de peso seco, RR 0,80 (IC 95%: 0,69 a 0,92). A satisfação dos pacientes foi melhor com deferasirox entre aqueles que haviam recebido tratamento prévio com desferroxamina, RR 2,20 (IC 95%: 1,89 a 2,57). A taxa de descontinuações</p> | <p>A análise de cinco estudos mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre a eficácia de deferasirox e desferroxamina no tratamento da sobrecarga de ferro em crianças com desordens sanguíneas.</p> |

| Autor, ano | Fisher, 2013 (a) | Fisher, 2013 (b) | Meerpohl, 2014 | Bollig, 2017 | Saleem, 2023 |
|--------------------------|--|--|--|---|--|
| | | <p>articulações, com mais frequência em pacientes que receberam deferiprona do que desferrioxamina, RR 2,64 (IC 95% 1,21 a 5,77).</p> | | <p>foi semelhante para ambos. Em talassemia dependente de transfusão o tratamento com deferasirox reduziu a ferritina sérica, DM -306,74 ng/mL (IC 95%: -398,23 a -215,24) e concentração de ferro hepático, DM -3,27 mg Fe/g de peso seco (IC 95%: -4,44 a -2,09). O número de participantes experimentando eventos adversos e a taxa de descontinuações foram semelhantes em ambos os grupos.</p> | |
| <p>Conclusões</p> | <p>Desferroxamina é indicada como terapia de primeira linha para sobrecarga de ferro em pessoas com talassemia maior. Deferiprona ou deferasirox são indicados para tratar a sobrecarga de ferro quando a desferroxamina é contraindicada ou inadequada.</p> | <p>Deferiprona é indicada para tratar sobrecarga de ferro em pessoas com talassemia maior quando a desferroxamina é contra-indicada ou inadequada.</p> <p>Deferiprona é indicada para intensificar o tratamento com desferroxamina para reverter a</p> | <p>Deferasirox parece ter eficácia semelhante à desferroxamina (depende da proporção comparada).</p> <p>A segurança a curto prazo do deferasirox parece ser aceitável.</p> | <p>Deferasirox é uma importante opção de tratamento para pessoas com talassemia e sobrecarga secundária de ferro.</p> <p>O deferasirox não parece ser superior à desferroxamina na</p> | <p>A análise não mostrou diferença significativa entre a eficácia de deferasirox e deferiprona no tratamento de sobrecarga de ferro em crianças com doenças sanguíneas hereditárias.</p> |

| Autor, ano | Fisher, 2013 (a) | Fisher, 2013 (b) | Meerpohl, 2014 | Bollig, 2017 | Saleem, 2023 |
|------------|---|--|--|---|--------------|
| | <p>Deferasirox é indicado para uso em crianças com mais de seis anos que recebem transfusão de sangue frequentes e em crianças de dois a cinco anos que recebem transfusão de sangue pouco frequentes.</p> <p>O aumento da deposição de ferro no coração em pacientes que recebem apenas desferroxamina sugere intensificação do tratamento por via subcutânea ou intravenosa, ou combinação de desferroxamina e deferiprona.</p> | <p>disfunção cardíaca devido à sobrecarga de ferro.</p> <p>Os resultados sugerem uma vantagem da combinação da deferiprona com desferroxamina em vez de monoterapia com desferroxamina para reduzir reservas de ferro medidas pela ferritina sérica.</p> | <p>Atualmente, o uso de deferasirox parece ser justificado principalmente como opção de tratamento para pessoas com doença falciforme que não toleram ou cumprem a desferroxamina.</p> | <p>proporção de 1 mg de deferasirox para 2 mg de desferroxamina, no entanto, uma eficácia semelhante parece ser alcançada dependendo da dose e da proporção comparada.</p> <p>O deferasirox poderia ser oferecido como a opção de primeira linha para indivíduos que demonstram uma forte preferência pelo deferasirox, e pode ser uma opção de tratamento razoável para pessoas que mostram intolerância ou baixa adesão à desferroxamina.</p> | |

Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema - NUD.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro AA).

Quadro AA. Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

| | |
|--|--------------------|
| 1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo? | |
| a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz | () Sim () Não |
| b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino | () Sim () Não |
| c) Financiamento para redação de artigos ou editorias | () Sim () Não |
| d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área | () Sim () Não |
| e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe | () Sim () Não |
| f) Algum outro benefício financeiro | () Sim () Não |
| 2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz? | |
| () Sim () Não | |
| 3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz? | |
| () Sim () Não | |
| 4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz? | |
| () Sim () Não | |
| 5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz? | |
| a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos | () Sim () Não |
| b) Organização governamental ou não-governamental | () Sim () Não |
| c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro | () Sim () Não |
| d) Partido político | () Sim () Não |
| e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho | () Sim () Não |
| f) Outro grupo de interesse | () Sim |

| | |
|--|--------------------|
| | () Não |
| 6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico? | () Sim () Não |
| 7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados? | () Sim () Não |
| 8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público? | () Sim () Não |
| 9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade? | () Sim () Não |
| 10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima? | () Sim () Não |

APÊNDICE 2
HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações | Tecnologias avaliadas pela Conitec | |
|---|--|---|--|
| | | Incorporação ou alteração do uso no SUS | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| Relatório de Recomendação nº 1024/2025 | Atualização do documento e ampliação de uso de tecnologia em saúde | Deferiprona para tratamento da sobrecarga de ferro. [Relatório de Recomendação nº 965/2025; Portaria SECTICS/MS nº 19/2025] | - |
| Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 7/2018 | Atualização do documento | - | - |
| Portaria SAS/MS nº 1.324/2013 | Atualização do documento | - | - |
| Portaria SAS/MS nº 853/2011 | Estabelecimento de parâmetros nosológicos sobre sobrecarga de ferro e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes. | - | - |
| Portaria SAS/MS nº 75/2006 | Primeira versão do documento | - | - |