

Revisão/Review

## Quelação oral de ferro na Beta-Talassemia Oral Iron chelation therapy in Beta-Thalassaemia

Erich V. de Paula <sup>1</sup>  
Sara T. O. Saad <sup>2</sup>  
Fernando F. Costa <sup>2</sup>

A quelação do ferro com deferroxamina (DFO) melhorou dramaticamente o prognóstico de pacientes com beta-talassemia. A DFO reduz os estoques de ferro, bem como a morbidade e mortalidade destes pacientes. No entanto, a necessidade de infusões parenterais prolongadas estimulou a busca por novos quelantes. Deferiprone (DP) é o único quelante oral em uso clínico e já avaliado em estudos clínicos. A terapia combinada com DP e DFO surgiu como alternativa para pacientes talassêmicos. Ela tem o potencial de minimizar os efeitos adversos, aumentar a adesão e a eficácia, e, talvez, atingir compartimentos distintos de ferro no organismo. A disponibilização de novos quelantes e métodos de avaliação do ferro no organismo poderá permitir a individualização do tratamento quelante. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(1):59-63.

Palavras-chave: Deferiprone; quelantes orais; beta-talassemia.

### Introdução e bases da terapia quelante

Transfusões regulares de concentrado de hemácias associadas ao uso de quelantes de ferro aumentaram dramaticamente a sobrevivência de pacientes com talassemia maior. O uso da deferroxamina (DFO), introduzida no início da década de 60, foi aceito como tratamento quelante padrão em pacientes cronicamente transfundidos com sobrecarga de ferro mais de uma década depois em países com condições de arcar com os custos relativamente elevados desta forma de terapia.<sup>1</sup> A comprovação inequívoca do benefício desta modalidade de tratamento veio através de dois estudos clínicos

em pacientes com talassemia maior com mais de dez anos de seguimento, que demonstraram que o uso da DFO está associado a um aumento da sobrevivência e menor risco das complicações relacionadas ao ferro.<sup>2,3</sup> O confronto dos dados da literatura mostra claramente que, atualmente, a DFO administrada por via subcutânea é a droga padrão a ser utilizada como quelante em pacientes talassêmicos submetidos a transfusões regulares. Paralelamente ao aumento do número de pacientes sob tratamento com DFO, iniciou-se a busca por novos quelantes que apresentassem eficácia semelhante, sem o inconveniente de exigir infusões parenterais prolongadas. Dentre os vários

<sup>1</sup>Centro de Hematologia e Hemoterapia.

<sup>2</sup>Departamento de Clínica Médica.

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas-SP – Brasil.

Correspondência para: Erich Vinicius de Paula  
Hemocentro-Unicamp – Cidade Universitária Zeferino Vaz  
Barão Geraldo – Campinas-SP – Brasil  
CP: 6198, Cep: 13081-970  
Tel: (+55 19) 3788-8734 – Fax: (+55 19) 3289-1089 – email:erich@unicamp.br

quelantes orais em estudo, o mais utilizado para uso clínico é o deferiprone (DP).

#### Segurança e eficácia

A experiência mundial com o DP completa 13 anos. Estima-se que mais de 6 mil pacientes estejam atualmente em uso desta droga em mais de quarenta países, alguns pacientes em uso diário há mais de dez anos. Em países com grande número de talassêmicos, em que as dificuldades para a disponibilização da DFO são proporcionalmente elevadas, o DP já é o principal quelante em uso.<sup>4</sup> Vários estudos clínicos demonstraram a eficácia do DP como quelante de ferro<sup>5,6,7,8</sup> e descreveram seu perfil de segurança.<sup>9,10,11</sup> A dose preconizada para uso é de 75mg/kg/dia (divididos em três doses). Doses mais baixas diminuem o número de pacientes que alcançam um balanço negativo de ferro. Doses maiores aumentam este percentual, mas sua segurança vem sendo testada. Em relação à DFO, os efeitos adversos relacionados ao uso do DP são distintos. Em diferentes estudos, cerca de 10% dos pacientes descontinuaram o uso da droga pela ocorrência de efeitos adversos.<sup>9,10,11</sup> Os efeitos colaterais mais comuns foram náuseas, vômitos e dor abdominal em geral nas primeiras semanas de tratamento (3-24%), deficiência de zinco (1-7%), dores articulares e artrite leves a graves (4-13%), neutropenia (4-5%), aumento de ALT/AST (6%) e agranulocitose (0,5%). Destes, apenas a agranulocitose preveniu o reinício do tratamento. Nos demais casos, o tratamento foi reiniciado ou apenas ajustado sem recorrência do efeito colateral, permanecendo controversa a reintrodução nos pacientes que desenvolvem neutropenia. Diante do risco de agranulocitose, recomenda-se a realização de hemogramas semanais no primeiro ano de tratamento, podendo talvez espaçá-los após este período, na medida em que a maioria dos casos ocorre no primeiro ano. O uso do G-CSF reverteu até o momento todos os casos estudados de agranulocitose.<sup>4</sup>

A possibilidade de que o DP aumentaria a progressão da fibrose hepática foi levantada a partir de um artigo publicado por Olivieri et al.<sup>12</sup> A questão gerou debates que extrapolaram

o tema e invadiram o campo das relações entre a indústria farmacêutica e instituições acadêmicas.<sup>13</sup> Sobre a questão da fibrose hepática, foi publicado recentemente na revista *Blood*, artigo em que 112 biópsias (56 pacientes) foram avaliadas por três patologistas antes e após o uso do DP. Não houve evidência de qualquer associação com fibrose, mesmo nos pacientes com hepatite C.<sup>14</sup>

#### Aspectos clínicos da quelação

Embora o ferro hepático seja usado como padrão-ouro da avaliação do acúmulo de ferro em pacientes talassêmicos,<sup>1</sup> é no músculo cardíaco que o ferro exerce seu papel mais importante, sendo a doença cardíaca a principal causa de morte nestes pacientes.<sup>15</sup> A sobrevivência de talassêmicos a partir do aparecimento de qualquer sintoma relacionado à insuficiência cardíaca foi de 48% em cinco anos, mas pacientes com distúrbios de condução não sobreviviam mais que dois anos e, no grupo com taquicardia ventricular sustentada, a taxa de óbitos foi de 100% em seis meses.<sup>16</sup> A quelação com a DFO é capaz não só de mudar as curvas de sobrevivência de pacientes talassêmicos por diminuição das mortes por doença cardíaca, mas também de reverter alterações cardíacas já estabelecidas quando usada continuamente por via endovenosa e por períodos superiores a um ano.<sup>17</sup>

Um dos problemas do manejo da terapia quelante e sua relação com a doença cardíaca é a falta de métodos de avaliação confiáveis do ferro cardíaco. Após a demonstração de que os níveis da ferritina sérica e ferro hepático muitas vezes não se correlacionam com a progressão da doença cardíaca, a busca por estes métodos tornou-se uma nova área de interesse científico. Em nosso meio, a ferritina, o exame cardiológico, o ECG e a ecocardiografia permanecem como os métodos mais utilizados para avaliação dos efeitos clínicos do acúmulo de ferro no coração. Recentemente, a disponibilização de métodos de ressonância magnética (RM) para avaliação do ferro cardíaco e hepático (expressos como índices em relação ao ferro de outros tecidos) abriu a possibilidade

de uma terapia quelante mais racional. No entanto, estes métodos ainda carecem de padronização, o que torna até mesmo a análise de artigos científicos de grupos distintos complicada por diferenças nos protocolos de avaliação.

Discute-se se o DP atuaria melhor como quelante do ferro cardíaco. Foi publicado recentemente um estudo retrospectivo que avaliou pacientes tratados com DP ou DFO e demonstrou melhora da função cardíaca e dos índices de ferro cardíaco medidos por RM (T2\*) nos tratados com DP.<sup>18</sup> Críticas à hipótese de que o DP atuaria melhor no coração do que a DFO são levantadas a partir da ausência, até o momento, de dados de estudos prospectivos, e para o fato de que, em outro estudo realizado em pacientes italianos, não foi encontrada esta diferença.<sup>19</sup> Os dois estudos utilizam protocolos distintos de RM. Estudos prospectivos estão em andamento sobre esta questão.

Outra questão interessante é o potencial do L1 de atuar como quelante de formas livres de ferro que teriam papel deletério a partir da geração de radicais livres de O<sub>2</sub> (reação de Fenton): peroxidação lipídica e lesão da membrana com aumento da hemólise e ativação da geração de trombina foram especuladas. Alguns grupos estudam o papel de antioxidantes como vitamina E e N-acetil-cisteína em associação com o DP em baixas doses na prevenção destes efeitos.<sup>20</sup>

#### Terapia quelante combinada

A idéia da terapia combinada (TC) surgiu inicialmente para pacientes que não atingiam um balanço negativo de ferro com o uso do DP isolado. Embora os relatos sobre a TC ainda sejam escassos na literatura (menos de cinquenta pacientes), a estratégia vem sendo considerada por muitos como a forma mais racional de terapia quelante, não só por permitir a redução das doses de cada droga, mas também por ter o potencial de atuar sobre compartimentos distintos de ferro no organismo, o que aumentaria ainda mais a eficiência da quelação.<sup>21,22,23</sup> Especula-se se a TC levaria a um efeito aditivo ou sinérgico entre os quelantes, o chamado "efeito

shuttle". Este seria a mobilização do ferro intracelular pelo DP e sua subsequente quelação pela DFO. Embora atraente, a hipótese de sinergia não foi definitivamente demonstrada em estudos pré-clínicos e clínicos, os quais demonstraram um efeito aditivo entre as duas drogas.<sup>21-24</sup> Além disso, permanecem dúvidas sobre o esquema de associação ("timing" e doses), que extrairia os melhores resultados das drogas.

De uma maneira geral, o tratamento combinado utiliza a DFO de dois a seis dias por semana em doses de 20-60mg/gk/dia e o L1 75mg/kg/dia.<sup>20</sup> Apenas recentemente, estudos prospectivos controlados passaram a abordar sua eficácia e segurança. Uma questão importante que permanece por ser respondida diz respeito ao risco de agranulocitose que, em alguns estudos, foi maior na TC. No entanto, a natureza destes estudos (pequeno número de pacientes, doses não padronizadas) e a inconsistência dos valores encontrados (desde 0% até 8%) não permitem que qualquer conclusão seja alcançada até o momento. Assim, até a disponibilização de dados mais consistentes, a atenção a este efeito adverso deve ser redobrada.<sup>20</sup>

Outro aspecto a ser respondido pelos estudos de TC diz respeito a seu efeito sobre o ferro cardíaco. Um estudo conduzido na Inglaterra por Wonke e colaboradores, ainda não publicado em forma completa, comparou a DFO contínua por 12 meses (por Porth-a-Cath) com DFO contínua subcutânea por 48 horas (final de semana) associado ao DP 75mg/kg/dia. Ainda que a sobrevida não tenha sido analisada, o estudo demonstrou melhora significativa e semelhante na função ventricular (por ecocardiografia e por exame clínico) e nos índices de ferro cardíaco medidos por ressonância magnética (técnica T2\*) entre os dois grupos.<sup>20</sup>

#### Perspectivas futuras e conclusão

Novos quelantes orais estão em desenvolvimento.<sup>20</sup> A disponibilização de novos compostos com propriedades distintas em cada tecido, associado à melhoria dos métodos de avaliação da sobrecarga de ferro, apontam para

uma terapia quelante mais confortável e direcionada a cada paciente, podendo ou não ser baseada em mais de uma droga conforme o perfil de sobrecarga e o quadro clínico.

#### Abstract

Iron chelation therapy with desferrioxamine (DFO) has dramatically improved the outlook in beta-thalassaemia patients. DFO reduces tissue iron stores, prevents iron-induced organ damage, and reduces morbidity and mortality. However, the need for prolonged subcutaneous portable pump infusions, high cost, and patient noncompliance have prompted the development of new iron chelators. Deferiprone, is the only oral iron chelator in clinical use and has been studied in large long-term clinical trials. Combination therapy with deferiprone and DFO has emerged as a new alternative for beta-thalassaemia patients. Combination therapy may minimize side effects, improve compliance, enhance iron excretion and target specific iron pools. The availability of new chelating compounds and new methods for body-iron store evaluation may lead to individualized therapy in the future. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(1): 59-63.

Key words: Deferiprone; oral chelation; beta-thalassaemia.

#### Referências Bibliográficas

- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
- Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994;331:567-73.
- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AD, Martin M, McGee A, Koren G, Liu PP, Cohen AR. Survival of medically treated patients with homozygous thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574-8.
- Kontoghiorghes GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci* 2000; 23:211-23.
- Taher A, Sheikh-Taha M, Koussa S, Inati A, Neeman R, Mourad F. Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in iron-loaded thalassemia patients. *Eur J Haematol* 2001;67:30-4.
- Al-Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV, Wickens DG, Nortey P, Kontoghiorghes GJ. Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in thalassemia major. *Blood* 1992;80:593-9.
- Agarwal MB, Gupte SS, Viswanathan C, Vasandani D, Ramanathan J, Desai N, Puniyani RR, Chhablani AT. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion-dependent thalassaemia: Indian trial. *Br J Haematol* 1992;82:460-6.
- Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron RG, McClelland RA, Liu PP, Templeton DM, Koren G. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1995;332:918-22.
- Cohen A, Galanello R, Piga A, Vullo C, Tricta F. A multi-center safety trial of the oral iron chelator deferiprone. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:223-6.
- Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol* 2000;108:305-12.
- Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, Galanello R, Maggio A, Masera G, Piga A, Schettini F, Stefano I, Tricta F. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002;118:330-6.
- Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, Burt AD, Fleming KA. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med* 1998 13;339:417-23.
- Shuchman M. The Olivieri dispute: no end in sight? *CMAJ* 2002;166:487
- Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, Guido M, Piga A, Galanello R, Gamberini MR, Schwartz E, Cohen. Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood* 2002;100:1.566-9.
- The Thalassemia Syndromes: Weatherall DJ, Clegg JB eds. Oxford, UK, Blackwell Scientific Publications, 1981.
- Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med* 2001; 111:349-54.
- Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000;95:1.229-36.
- Anderson L, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker J, Pennell D. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002;360:516-20.
- Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, Di Gregorio F, Garozzo G, Malizia R, Magnano C, Mangiagli A, Quarta G, Rizzo M, D'Ascola

- DG, Rizzo A, Midiri M. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:196-208.
20. Abstracts, In: Proceedings of the 12th International Conference on Oral Chelation in the treatment of Thalassemia and other Diseases (ICOC). 2002; Santorini, Greece.
21. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998;103:361-4.
22. Aydinok Y, Nisli G, Kavakli K, Coker C, Kantar M, Cetingul N. Sequential use of deferiprone and desferrioxamine in primary school children with thalassaemia major in Turkey. *Acta Haematol* 1999;102:17-21
23. Balveer K, Pyar K, Wonke B. Combined oral and parenteral iron chelation in beta thalassaemia major. *Med J Malaysia* 2000;55:493-7.
24. Link G, Konijn AM, Breuer W, Cabantchik ZI, Hershko C. Exploring the "iron shuttle" hypothesis in chelation therapy: effects of combined deferoxamine and deferiprone treatment in hypertransfused rats with labeled iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *J Lab Clin Med* 2001;138:130-8.

Recebido: 18/11/02  
Aceito: 26/12/02