

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Agentes Quelantes no Tratamento de Intoxicações por Ferro

Mafalda Duque Carrasqueira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Agentes Quelantes no Tratamento de Intoxicações por Ferro

Mafalda Duque Carrasqueira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Doutora Judite Costa, Professora Auxiliar

2017

Resumo

Ainda que o ferro a par com outros micro e macronutrientes seja essencial para o funcionamento do organismo e desempenhe uma grande variedade de funções, as consequências de um eventual desequilíbrio homeostático são nefastas e como tal torna-se imprescindível a existência de agentes terapêuticos que sejam capazes de normalizar as concentrações de ferro no organismo.

Mesmo que as intoxicações por ferro sejam raras em indivíduos considerados normais, existem várias patologias que provocam esta sobredosagem de ferro no organismo. Estas doenças são maioritariamente hematológicas como é o caso da β -talassémia *major* e da anemia falciforme, bem como a hemocromatose, doença hereditária que provoca uma absorção em excesso de ferro ao nível do trato gastrointestinal.

A terapêutica de quelação torna-se então uma estratégia terapêutica valiosa para o tratamento de intoxicações tanto por ferro como por outros metais tais como o alumínio, o cobre ou o zinco. Numa tentativa de melhorar a efetividade dos agentes terapêuticos quelantes, de otimizar a sua eficácia e diminuir os efeitos secundários a eles associados, têm sido desenvolvidos novos fármacos ao longo dos anos.

Nesta monografia serão então expostas as problemáticas associadas ao *overload* de ferro, as suas causas e consequências bem como os fármacos quelantes atualmente disponíveis no mercado e outros em processo de desenvolvimento que se mostram promissores para serem futuramente utilizados nas intoxicações por ferro. Espera-se que estes se tornem uma mais valia terapêutica e demonstrem valor terapêutico acrescentado relativamente às atuais possibilidades de tratamento.

Palavras-chave: Ferro; sobrecarga; quelante; terapêutica; complexo;

Abstract

Although iron along with other micro and macronutrients is essential for normal functioning of the organism and is involved in a wide variety of functions, the consequences of a possible homeostasis imbalance are harmful and it becomes essential the existence of therapeutic agents that are capable to normalize iron concentrations in the body.

Even though iron poisoning is rare in normal individuals, there are several pathologies that can lead to iron overload. These diseases are mainly haematological, such as β -thalassemia major and sickle cell anemia, as well as hemochromatosis, a hereditary disease that causes an excess of iron absorption in gastrointestinal tract.

Chelation therapy is a valuable therapeutic strategy for the treatment of poisonings by iron and other metals such as aluminum, copper or zinc. New drugs have been developed over the years in an attempt to improve the effectiveness of chelating therapeutic agents, to optimize their efficacy and to reduce side effects associated with this therapies.

This monograph will expose the problems associated with iron overload, its causes and consequences, as well as the chelating drugs currently available and others that are being developed that reveal promising to be used in the future to treat iron overload syndromes. It is expected that these become an asset and demonstrate higher therapeutic value comparing to iron chelation therapies currently in use.

Keywords: Iron; overload; chelating agent; therapeutics; complex;

Agradecimentos

Agradeço especialmente à Professora Doutora Judite Costa pela sua orientação na realização desta monografia, pelo apoio e disponibilidades contantes e pelo saber que partilhou comigo, sem a qual a este trabalho não teria sido possível.

Aos amigos, a família que escolhemos. Aos de infância e que me conheceram ainda antes de me conhecer a mim própria. Aos amigos da faculdade que dizem ser para sempre, obrigada pelas palavras de incentivo e por terem tornado este percurso incrível. Obrigado a todos pelo carinho, pelo apoio e pelas palavras nos momentos menos bons, por nunca me terem deixado desistir.

Ao meu namorado por ter estado presente, pelo carinho e pela compreensão e por ter acreditado sempre em mim.

Aos meus pais. Por terem sido o meu exemplo e me terem ensinado o que é ser Farmacêutico no verdadeiro sentido da palavra. Pelos sacrifícios que fizeram, pela educação que me deram, pelo amor incondicional. Por terem acreditado em mim quando eu não era capaz de o fazer.

“O caminho faz-se caminhando.”

António Machado

Lista de siglas e abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AIO	Aluminoxamina
ALT	Alanina Aminotransferase
ATP	Adenosina Trifosfato
CE	Concentrado Eritrocitário
Dcytb	Citocromo Redutase b Duodenal
DFO	Desferroxamina
DFP	Deferriprona
DFT	Desferritiocina
DFX	Deferasirox
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DMT-1	Transportador de Metal Divalente 1
FDA	Food and Drug Administration
FO	Ferroxamina
FPN1	Ferroportina 1
HO-1	Heme oxidase 1
HO₂[·]	Radical hidroperóxilo
HPCIH	2-Piridinacarbaldéido isonicotinoil hidrazona
IM	Intramuscular
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IRE	Elemento de Resposta ao Ferro
IRP	Proteína Reguladora de Ferro
IV	Intravenoso
LPI	<i>Pool</i> lábil de ferroPIH
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NO[·]	Radical de óxido nítrico
NTBI	Ferro não ligado à transferrina
O₂²⁻	lão péroxido
O₂^{·-}	Radical superóxido
OH[·]	Radical hidroxilo
PIH	Piridoxal Isonicotinil Hidrazona
RO[·]	Radical alcóxil

ROS	Espécies reativas de oxigénio
SOD	Superóxido dismutase
TFR1	Recetor da transferrina 1
UTR	<i>Untranslated regions</i>

Índice Geral

1. Introdução	11
2. Métodos	12
3. Ferro no organismo	13
3.1 Importância e Funções do Ferro	13
3.2 Metabolismo do ferro	14
4 Intoxicações por ferro	19
4.1 Como acontecem	19
4.2 Consequências das intoxicações por ferro	21
4.2.1 Formação de espécies reativas de oxigênio	21
4.2.2 Doenças neurodegenerativas	23
5 Agentes quelantes	24
5.1 O que são?	24
5.2 Características de um agente quelante ideal	25
5.3 Mecanismo de ação	25
5.4 Vantagens e desvantagens da terapêutica de quelação	27
6 Quelantes utilizados atualmente no tratamento de intoxicações por ferro	28
6.1 Desferroxamina	28
6.1.1 Mecanismo de ação	29
6.1.2 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas	30
6.1.3 Indicações terapêuticas	31
6.1.4 Posologia	31
6.1.5 Precauções especiais de utilização	32
6.1.6 Efeitos indesejáveis	33
6.2 Deferriprona (1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona)	34
6.2.1 Mecanismo de ação	35
6.2.2 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas	35
6.2.3 Indicações terapêuticas	36
6.2.4 Posologia	36
6.2.5 Precauções especiais de utilização	37
6.2.6 Efeitos indesejáveis	37
6.3 Deferasirox	38
6.3.1 Mecanismo de ação	39
6.3.2 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas	40
6.3.3 Indicações terapêuticas	40

6.3.4	Posologia.....	40
6.3.5	Precauções especiais de utilização	41
6.3.6	Efeitos indesejáveis	42
7	Agentes quelantes em estudo.....	43
8	Conclusão.....	45
9	Bibliografia	46

Índice de figuras

Figura 3.2-1: Absorção do ferro ao nível do trato gastrointestinal através do enterócito; Adaptado da referência (11)	16
Figura 3.2-2: Regulação do balanço de ferro pela hepcidina; Adaptado da referência (12)	17
Figura 5.1-1: Esquema generalizado dos vários tipos de ligandos; M- Metal; D- Átomos doadores; Adaptado da referência (27)	24
Figura 6.1-1: Estrutura química da Desferroxamina; (35)	28
Figura 6.1-2: Representação esquemática de um quelante hexadentado de ferro; (37)	28
Figura 6.1.1-1: Estrutura do complexo Ferrioxamina; (40)	29
Figura 6.2-1: Estrutura química da Deferriprona; (41)	34
Figura 6.2-2: Representação esquemática de um quelante bidentado de ferro; (37) ..	34
Figura 6.2.1-1: Complexo formado entre a deferriprona e o ferro(III); (47)	35
Figura 6.3-1: Estrutura química do deferasirox; (49)	38
Figura 6.3-2: Representação esquemática de um quelante tridentado de ferro; (37) ..	38
Figura 6.3.1-1: Complexo formado pelo deferasirox e o ferro(III); (40)	39

Índice de tabelas

Tabela 4.2.1-1: Síntese das reações que ocorrem na formação de espécies reativas de oxigénio; Adaptado das referências (18,24)	22
--	----

1. Introdução

O papel do ferro na saúde e na doença é reconhecido desde a antiguidade, de tal forma que os povos egípcios, gregos e romanos o utilizavam para fins medicinais. A importância deste metal foi somente confirmada no século XVII quando se descobriu que o ferro inorgânico era necessário para a síntese de hemoglobina.(1)

Salvo algumas exceções, quase todas as células do corpo humano utilizam o ferro como co-fator em processos bioquímicos como a síntese de DNA, o transporte de oxigênio e a produção de energia.(2) Como tal dispomos de grandes quantidades de ferro no organismo mas, quando este está presente em excesso torna-se tóxico pelo que a regulação dos níveis de ferro é um processo fundamental para evitar os danos que advêm da toxicidade deste metal.(3)

Atualmente as intoxicações agudas e crônicas dos metais, particularmente do ferro, podem ser tratadas com a administração de agentes quelantes, ainda que o sucesso destas práticas terapêuticas dependam de inúmeros fatores.(4) Na terapêutica de quelação, recorrem-se a fármacos que têm a capacidade de se ligar ao ferro em excesso uma vez que ao se coordenarem com o ferro intra e extracelular promovem a sua excreção e conseqüente diminuição dos seus níveis séricos. Estes agentes quelantes são ligandos bidentados, tridentados ou hexadentados que se vão coordenar ao ferro formando complexos com geometria octaédrica.(5)

A deferoxamina, a deferriprona e o deferasirox são os quelantes específicos para o ferro atualmente aprovados e utilizados nas intoxicações por ferro. Cada um tem indicações clínicas específicas, vantagens e desvantagens e a sua escolha deve ter em conta os níveis de ferro e os sintomas do doente.(6)

Assim, a presente monografia irá abordar sumariamente a importância do ferro no corpo humano, os mecanismos que levam à sua sobrecarga e conseqüências inerentes, bem como os fármacos atualmente utilizados na prática clínica para o tratamento de intoxicações por ferro e ainda uma perspectiva do futuro desta terapêutica.

2. Métodos

Esta monografia foi realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e dedica-se à revisão de estudos e bibliografia publicada relativos aos agentes quelantes utilizados no tratamento das intoxicações por ferro.

Para a elaboração da presente revisão de conjunto procedeu-se à pesquisa de informação científica a partir de fontes credíveis, nomeadamente sítios na internet e artigos. Recorreu-se a motores de busca como o *Google* e o *Google Scholar* e a bases de dados científicas online como PubMed, ScienceDirect e ResearchGate, sendo a pesquisa realizada em inglês e para a qual foram utilizados os termos “chelating agent”, “iron overload” “iron metabolism” “therapeutics”, “Deferasirox”, “Deferiprone” e “Deferoxamine” entre outros.

Foi lido o abstract e em alguns casos o artigo integral, para que fossem selecionados os artigos mais relevantes para a temática, sendo que tiveram prioridade as referências mais recentes para que a informação fosse mais atualizada.

Estão incluídas nesta revisão 52 referências, com datas de publicação entre 2002 e 2017 que foram organizadas recorrendo ao *software* Mendeley segundo a norma bibliográfica de Vancouver.

3. Ferro no organismo

3.1 Importância e Funções do Ferro

O ferro, a par com outros micronutrientes como o cobre e o zinco, é considerado essencial para o crescimento e desenvolvimento normais dos organismos uma vez que a sua importância é transversal a todas as formas de vida.(7)

Como tal, o ferro está envolvido em numerosos processos fisiológicos, sendo um componente principal de proteínas e enzimas implicadas no transporte de oxigénio, produção de energia e síntese de DNA.(8)

O ferro é fundamental para a constituição do co-factor heme que integra variadas proteínas (hemoproteínas) das quais se destacam as proteínas não enzimáticas envolvidas nos processos de armazenamento e transporte de oxigénio nos vários tecidos do corpo, nomeadamente a hemoglobina e a mioglobina. Quase 2/3 da quantidade total de ferro do organismo pode então ser encontrada na hemoglobina dos eritrócitos em circulação. Para além disso, 25% está armazenado sob forma a poder ser utilizado a qualquer instante e outros 15% encontram-se no tecido muscular ligados à mioglobina e ainda em enzimas envolvidas noutros processos fisiológicos.(1)

A função primordial da hemoglobina consiste no transporte de oxigénio que adquire nos pulmões para o resto dos tecidos. Por sua vez a mioglobina é responsável pelo armazenamento do oxigénio nos tecidos musculares o que é essencial para a atividade física a eles inerente.(8)

A produção de ATP a nível mitocondrial, envolve o ferro, uma vez que os citocromos, enzimas que têm um grupo heme na sua constituição estão envolvidas na transferência de eletrões que permitem a geração dessa energia. O ATP é fundamental numa grande variedade de processos celulares, nomeadamente no transporte ativo de moléculas contra o gradiente de concentração.(8)

A superfamília do citocromo P450, responsável pelo metabolismo de xenobióticos, nomeadamente fármacos, tem também na sua constituição um grupo heme que funciona como co-factor. Algumas isoformas desta família de enzimas desempenham igualmente funções no metabolismo de ácidos gordos, prostaglandinas e esteroides.(8)

Relativamente aos danos oxidativos provenientes da formação de espécies reativas de oxigénio (ROS), é de salientar o papel das catalases e peroxidases, enzimas que apresentam também um grupo heme na sua constituição. Estas integram vários processos catalíticos e degradam o peróxido de hidrogénio em água e oxigénio, prevenindo assim os possíveis danos provenientes dos ROS.(8)

O ferro é também interveniente noutros processos, nomeadamente na formação das hormonas tiroideias, visto que a tiroide peroxidase catalisa a iodação da tireoglobulina, sendo que se verifica uma estreita relação entre o défice de ferro e a hipoprodução de hormonas tiroideias.(8)

Para que ocorra síntese de desoxirribonucleótidos e conseqüentemente a replicação de DNA estão envolvidas outra família de enzimas dependentes do ferro, as ribonucleótido redutases, que desempenham também um papel na reparação do DNA.(8)

Existem igualmente proteínas em clusters Fe-S das quais fazem parte as DNA polimerases e as DNA helicases, também envolvidas nos processos de replicação e reparação do DNA.(8)

Além das proteínas associadas ao grupo heme, existem proteínas não hémicas que, no entanto, têm ferro na sua constituição. Destacam-se a NADH desidrogenase e a succinato desidrogenase, que desempenham funções no ciclo de Krebs, processo metabólico característico de organismos anaeróbios, mas que no entanto ocorre também no organismo humano e garante a produção de energia em condições de escassez de oxigénio.(8)

É de salientar ainda a importância do ferro em processos associados ao sistema imunitário, visto que os leucócitos têm a capacidade de fagocitar bactérias que são posteriormente expostas a ROS, o que funciona como uma medida de proteção contra agentes patogénicos.

O ferro está também relacionado com outros processos vitais ao organismo humano, tais como o crescimento e a reprodução.(8)

3.2 Metabolismo do ferro

A dieta e a eritrofagocitose são as fontes a partir das quais o organismo adquire o ferro que pode ser heme ou não heme, sendo o ferro não heme obtido de forma exógena exclusivamente a partir da alimentação.(9)

Existem duas vias de entrada no corpo humano. Numa fase pré natal, o ferro atravessa a placenta ligado à transferrina e o seu *uptake* placentário é mediado pelo receptor 1 da transferrina (TFR1).(10) A sua acumulação nas últimas semanas de gravidez assegura as necessidades nos primeiros meses de vida. Posteriormente o ferro proveniente dos alimentos é absorvido pelos enterócitos do jejuno e região proximal do íleo.(11)

A passagem do ferro do lúmen intestinal para a corrente sanguínea pode ser dividida em 3 fases: 1) Captação e internalização na membrana apical do enterócito; 2) deslocamento intracelular e 3) transporte para o plasma.(9)

A absorção do ferro não-heme é mediado pelo transportador de metal divalente 1 (DMT-1), uma proteína hidrofóbica, envolvida no transporte de Fe^{2+} e outros íons metálicos divalentes como o Zn^{2+} , o Cu^{2+} ou o Pb^{2+} . A maioria do ferro proveniente dos alimentos encontra-se na forma oxidada o que implica a existência de um mecanismo para a sua redução a nível da membrana intestinal. Assim a citocromo b redutase duodenal (Dcytb) é responsável pela conversão de Fe^{3+} a Fe^{2+} para que seja possível a ação da DMT-1.(12)

A absorção do ferro heme está, para já, menos esclarecida, sendo evidente que ocorre por mecanismos distintos do ferro não heme.(13)

O heme é absorvido como uma metaloporfirina intacta, e estudos comparativos com a vitamina B12 sugerem que a absorção do heme ocorre por processos de difusão facilitada, sendo prevalente a teoria de que o ferro é absorvido por endocitose mediada por recetores.(14) No entanto e até ao momento, não foram identificados recetores com elevada especificidade para o heme nos enterócitos. Ainda que seja reconhecida como transportadora do heme, a *heme carrier protein 1* demonstra ter baixa afinidade para o mesmo. No entanto esta apresenta uma maior afinidade para os folatos, sendo essencial à sua absorção.(11)

Uma vez no enterócito e relativamente ao deslocamento intracelular, o percurso do ferro depende da concentração. Caso as quantidades de ferro em circulação sejam suficientes, o ferro permanece no enterócito, ligado à ferritina e não passa para o plasma devido à descamação do epitélio intestinal que acontece alguns dias depois.(9) Pelo contrário, se o ferro for necessário ao organismo, atravessa a membrana basolateral através da ferroportina (FPN1) e entra na circulação onde se liga à transferrina, proteína transportadora do ferro.(13)

A ferroportina desempenha um papel fundamental na passagem do ferro para o plasma, sendo a única proteína conhecida atualmente nos mamíferos. Esta é responsável pelo transporte do ferro dos enterócitos para a circulação e transporta o ferro sob a forma ferrosa. No entanto a transferrina só se liga ao ferro na forma férrica, pelo que se pensa que existem ferroxidases responsáveis por oxidar o ferro(II) transportado pela FPN1. Nos enterócitos está então presente a hephaestina, uma ferroxidase homóloga à ceruloplasmina que oxida o ferro(II) e a sua ausência determina a internalização e degradação da FPN1 (Figura 3.2-1).(11)

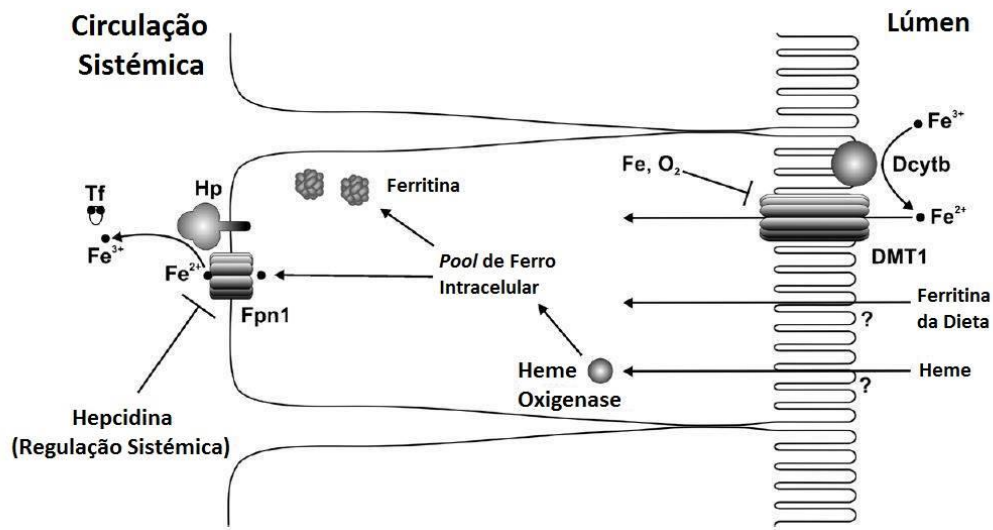


Figura 3.2-1: Absorção do ferro ao nível do trato gastrointestinal através do enterócito; Adaptado da referência (11)

A absorção intestinal de ferro é controlada sobretudo por dois fatores: a quantidade total bem como o estado de oxidação do ferro ingerido e as necessidades de cada indivíduo. Assim, quando existe déficit de ferro verifica-se absorção intestinal de maiores quantidades, o que não acontece em pessoas que não apresentem carência deste metal.(3)

A manutenção da homeostase do ferro é assim conseguida de forma sistémica e intracelular, por diferentes mecanismos. O controlo sistémico ocorre maioritariamente pela hepcidina, uma hormona péptidica constituída por 25 aminoácidos, sintetizada essencialmente pelo fígado.(11) A hepcidina circula no sangue e exerce a sua função reguladora ao ligar-se à FPN1, provocando a internalização e degradação da mesma que consequentemente leva a uma diminuição da passagem de ferro para o plasma.(11) Ao ligar-se à FPN1 a hepcidina leva à fosforilação de um dos domínios citoplasmáticos, com internalização da proteína, desfosforilação, ubiquitinação e degradação do endossoma/lisossoma.(13)

A expressão de hepcidina é inversamente proporcional à concentração de ferro no sangue, aumentando quando o ferro existente em circulação é suficiente e diminuindo quando é necessária uma absorção aumentada.(13) Sabe-se também que os níveis de hepcidina aumentam em situações de infeção e inflamação e diminuem em hipóxia e quando é necessário um aumento da eritropoiese (Figura 3.2-2).(11)



Figura 3.2-2: Regulação do balanço de ferro pela hepcidina; Adaptado da referência (12)

A regulação local ocorre a nível dos enterócitos e o sistema *iron responsive element (IRE)/iron regulatory protein (IRP)* é o principal interveniente neste processo, afectando a regulação pós-transcricional de proteínas envolvidas no metabolismo do ferro.(11)

A expressão da transferrina e da ferritina é regulada pós transcricionalmente através da ligação da IRP1 ou IRP2 (*iron regulatory proteins*) aos IREs (*iron response elements*) nas regiões UTRs dos respetivos mRNAs.(2)

De forma sucinta, nas células onde o ferro é necessário as IRPs ligam-se aos IREs e esta interação estabiliza o mRNA da transferrina e bloqueia a tradução do mRNA da ferritina. Consequentemente os níveis elevados de transferrina estimulam a obtenção de ferro do plasma. Por sua vez em células com quantidades elevadas de ferro, tanto a IRP1 e a IRP2 ficam indisponíveis para se ligarem ao IRE permitindo a degradação da transferrina e a tradução da ferritina. Assim, o complexo IRE-IRP diminui a absorção de ferro e estimula o seu armazenamento na ferritina.(2)

Nem todo o ferro é obtido pela dieta, que apenas fornece cerca de 1-2 mg diários e tal como referido anteriormente, grande parte do ferro utilizado provém da reciclagem de hemácias, através da eritrofagocitose dos glóbulos vermelhos senescentes.(12) Em média, os eritrócitos têm um tempo de vida de 120 dias, após o qual sofrem alterações fisiológicas, tais como diminuição da atividade metabólica e alterações de tamanho e forma que são reconhecidas pelos macrófagos do baço e fígado que iniciam o processo de eritrofagocitose.(15,16) Os macrófagos reconhecem os glóbulos vermelhos

senescentes pelos marcadores que apresentam e após o reconhecimento e ligação estes são fagocitados e hemolisados e os seus componentes entre eles o ferro são reutilizados.(16)

O eritrócito é então exposto a espécies reativas de oxigénio e a enzimas hidrolíticas no vacúolo fagocítico com libertação da hemoglobina e conseqüentemente do heme para o fluido vacuolar. A enzima induzida pelo heme, a heme oxigenase 1 (HO-1) utiliza o oxigénio molecular e o NADPH para clivar o heme em ferro, monóxido de carbono e biliverdina. O ferro proveniente desta reciclagem de hemácias sai dos macrófagos por mecanismos semelhantes aos que se verificam na absorção intestinal, com a intervenção da ferroportina e uma oxidase, neste caso a ceruloplasmina. A transferrina volta então a exercer as suas funções de transporte, sendo a maioria do ferro destinado à eritropoiese.(17)

Atendendo à complexidade do percurso normal do ferro no corpo e ao facto de o ser humano não ter um sistema que regule a sua excreção, torna-se imprescindível que o organismo tenha capacidade de controlar os níveis de ferro. A homeostase deste micronutriente depende por isso da regulação da absorção do ferro da dieta ao nível intestinal por forma a que não se verifique sobrecarga ou défice das reservas de ferro.(3)

4 Intoxicações por ferro

4.1 Como acontecem

Tal como foi referido anteriormente, o ferro é um elemento essencial à vida. A grande maioria das células utiliza o ferro como cofator para processos bioquímicos, como o transporte de oxigénio, o metabolismo energético e a síntese de DNA.(2) Ainda que fundamental, quando se verifica uma sobrecarga de ferro, o mesmo não é eliminado devido à ausência de mecanismos de excreção, tornando-se tóxico por favorecer a formação de espécies reativas de oxigénio, que originam danos celulares.(18,19)

Os sintomas da sobrecarga de ferro incluem lesões gastrointestinais devido ao efeito corrosivo dos sais de ferro, acidose metabólica, coagulopatias, hipotensão e falência multiorgânica.(20)

A sobrecarga ocorre pela acumulação excessiva de ferro nos órgãos, particularmente no coração e no fígado, sendo que a formação de ROS provoca a longo prazo danos tecidulares e falência orgânica. As síndromes relacionadas com o excesso de ferro podem advir de defeitos genéticos relacionados com a ausência de regulação intestinal da absorção, nomeadamente na hemocromatose hereditária. Outra causa possível mas menos frequente são as síndromes secundárias que ocorrem devido a transfusões sanguíneas sucessivas ou ao excesso de aporte na dieta.(21)

A hemocromatose hereditária é uma doença genética caracterizada pela deficiência total ou parcial de hepcidina e estima-se que afete uma em cada duzentas pessoas. É uma doença autossómica recessiva provocada primariamente por uma mutação no gene HFE que leva a uma hiperabsorção a nível intestinal do ferro proveniente da dieta. Atualmente estão já identificados outros genes intervenientes na regulação dos níveis de ferro, o que demonstra a complexidade da regulação da hepcidina levada a cabo por um conjunto de proteínas. A absorção em demasia de ferro nos enterócitos leva posteriormente à passagem de quantidades excessivas para o plasma e conseqüentemente à saturação da transferrina. Assim as quantidades de ferro não ligado à transferrina aumentam no sangue e através de transportadores alternativos acumulam-se noutros tecidos nomeadamente em hepatócitos e miócitos cardíacos. Como consequência desta desregulação da homeostase do ferro a produção de espécies reativas de oxigénio aumenta levando a danos celulares proporcionais à gravidade da deficiência em hepcidina que progressivamente causam danos no fígado, coração e glândulas endócrinas que são potencializados por fatores genéticos e ambientais. A hemocromatose hereditária está classificada em cinco tipos sendo o mais

comum o tipo I (ou clássico) causado por mutações no gene HFE que preserva parcialmente a síntese de hepcidina.(15,22)

A hemocromatose secundária é um conceito vasto que abrange todos os casos de sobrecarga de ferro que não sejam diretamente relacionados com um distúrbio primário e hereditário do metabolismo de ferro.(23)

São várias as patologias que conduzem ao excesso de ferro no organismo, relacionadas com a eritropoiese ineficaz, doenças hepáticas crónicas, e administração parentérica ou ingestão de quantidades excessivas de ferro.(24)

A talassémia e as síndromes mielodisplásicas são patologias relacionadas com a ineficácia da eritropoiese, pelo que o seu tratamento implica o recurso a transfusões sanguíneas sucessivas. A talassémia é a doença mais relevante quando se fala de hemocromatose secundária uma vez que doentes homozigóticos que não são submetidos a terapêutica de quelação intensiva morrem na terceira década de vida devido a falência cardíaca por deposição de ferro no miocárdio.(23)

As talassémias são um grupo de doenças hereditárias nas quais a produção de uma ou mais cadeias de globina está diminuída ou é inexistente.(25) As formas *major* da doença dividem-se em α -talassémia e β -talassémia dependendo se o defeito ocorre na produção de α ou β globina, respetivamente.(24)

A β -talassémia é caracterizada por uma anemia hemolítica crónica uma vez que a produção de β -globina está ausente. Como tal, os doentes sofrem de anemia severa e necessitam de transfusões sucessivas de eritrócitos para que os níveis de hemoglobina possam aumentar. Atualmente sabe-se também que os doentes talassémicos absorvem entre 3 a 4 vezes mais ferro a nível intestinal numa tentativa de compensar as deficiências a nível da eritropoiese. Este processo é regulado pela *downregulation* da hepcidina e *upregulation* da ferroportina. Se para além disto se considerar que cada transfusão necessária à sobrevivência destes doentes implica um aporte extra de ferro entre 200 a 250 mg e for tido em conta a ausência de mecanismos de excreção de ferro, torna-se evidente a existência de hemocromatose secundária nestes doentes.(24,25)

As síndromes mielodisplásicas são doenças relacionadas com células clonais hematopoiéticas que apresentam citopénias, displasia celular e uma predisposição ao desenvolvimento de leucemias. Uma vez que as células hematopoiéticas são insuficientes e anormais, o tratamento consiste na administração de fatores de crescimento hematopoiéticos e transfusões sanguíneas regulares. Estes doentes desenvolvem hemocromatoses secundárias associadas a transfusões e como tal necessitam de fazer terapêuticas de quelação para a remoção do excesso de ferro do organismo.(26)

Além das patologias já referidas às quais se associa a hemocromatose secundária, existem outras nas quais há sobrecarga de ferro. Relativamente às patologias congénitas, destacam-se outros tipos de talassémias como a anemia falciforme, deficiências em piruvato cinase, anemia desferitropoiética congénita, esferocitose hereditária e anemia sideroblástica relacionada com o cromossoma X. Outras doenças adquiridas que podem levar à acumulação de ferro resultante de transfusões são a anemia sideroblástica idiopática e a osteomielofibrose.(23)

4.2 Consequências das intoxicações por ferro

A sobrecarga de ferro está associada a várias patologias, nomeadamente hepáticas e cardíacas como já foi referido, e para além dessas, cancro, doenças neurodegenerativas e distúrbios imunitários.(27)

A sobrecarga de ferro pode também trazer outras consequências como artropatia, hiperpigmentação e hipertensão pulmonar.(28)

4.2.1 Formação de espécies reativas de oxigénio

Quando existem quantidades excessivas de ferro em circulação, a transferrina fica saturada e começa a surgir no sangue ferro não ligado a proteínas, que fica disponível para participar em reações redox com aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS).(7)

As espécies reativas de oxigénio comuns são os radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), hidroxilo (OH^{\cdot}), alcóxil (RO^{\cdot}), óxido nítrico (NO^{\cdot}) e hidroperóxido (HO_2^{\cdot}). Sucintamente, quando um eletrão é adicionado à molécula de O_2 é produzido um radical superóxido que com a adição de um segundo eletrão gera o ião peróxido (O_2^{2-}). A pH fisiológico de 7,4, este ião liga-se a dois prótons originando uma molécula de peróxido de hidrogénio (H_2O_2). Além de poder ser formado por fissão hemolítica, o radical hidroxilo pode ser produzido através da reacção de Fenton. Na reacção de Fenton o Fe^{2+} reage com o H_2O_2 dando origem ao Fe^{3+} e ao anião e ao radical hidroxilo. Por sua vez, o Fe^{3+} pode ser reduzido pelo $O_2^{\cdot-}$, reacção pela qual se obtém o ferro reduzido Fe^{2+} e a molécula de oxigénio. Estas reacções resultam na formação da reacção de Haber-Weiss, na qual o peróxido de hidrogénio e o superóxido reagem na presença de quantidades catalíticas de ferro e da qual se obtém a molécula de oxigénio e o radical e anião hidroxilo (Tabela 4.2.1-1).(18)

Formação do radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$)	$O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$
Formação do ião peróxido (O_2^{2-})	$O_2^{\cdot-} + e^- \rightarrow O_2^{2-}$
Formação de H_2O_2	$O_2^{2-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$
Reação de Fenton	$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^{\cdot}$
Formação do Fe^{2+}	$Fe^{3+} + O_2^{\cdot-} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$
Reação de Haber-Weiss	$O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \xrightarrow{\text{ferro}} O_2 + OH^- + OH^{\cdot}$

Tabela 4.2.1-1: Síntese das reações que ocorrem na formação de espécies reativas de oxigénio; Adaptado das referências (18,24)

Apesar de existir sempre uma produção celular basal de ROS devido às funções metabólicas mitocondriais e de outros organelos, quando se verificam concentrações demasiado elevadas de ferro no sangue ocorre um aumento da formação de espécies reativas de oxigénio pelas reações acima referidas.(15) Em indivíduos sem sobrecarga de ferro, a formação de ROS é limitada por mecanismos antioxidantes através de enzimas como a SOD e a catalase.(7) Quando existe demasiado ferro, a produção de ROS excede a capacidade de defesa antioxidante e, uma vez formadas, as espécies reativas de oxigénio causam lesões celulares como a oxidação de açúcares, lípidos e proteínas e danos a nível do DNA.(7,19)

O órgão mais suscetível às intoxicações por ferro é o fígado, com a ocorrência de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. Sabe-se que elevadas concentrações de ferro aumentam a morte de hepatócitos e ativam as células de Kupffer e as células estreladas. Nas células de Kupffer, os ROS ativam uma cascata inflamatória que pode levar a resistência hepática à insulina levando à hiperglicémia em doentes com diabetes tipo II.(15)

Doentes sujeitos a transfusões sanguíneas crónicas, como no caso da β -talassémia sofrem complicações cardíacas associadas ao tratamento. A deposição progressiva de ferro no miocárdio leva a hemossiderose cardíaca e sem tratamento com quelantes desenvolve-se cardiomiopatia associada ao excesso de ferro. Estes doentes podem desenvolver pericardite, arritmias ventriculares e supraventriculares e falência cardíaca.(29)

4.2.2 Doenças neurodegenerativas

O ferro é essencial ao normal funcionamento do cérebro, sendo interveniente no desenvolvimento neuronal do embrião, no desenvolvimento da mielina, na síntese e metabolismo de neurotransmissores e na fosforilação oxidativa e produção de ATP.(30)

As doenças neurodegenerativas são definidas como um conjunto de patologias que têm características e padrões moleculares semelhantes e são caracterizadas pela acumulação anormal de proteínas e degeneração neuronal.(31)

Atualmente vistas como um problema mundial de saúde, as doenças neurodegenerativas mais comuns são as doenças de Alzheimer, Parkinson e Huntington e a esclerose lateral amiotrófica. Estas doenças têm assim em comum reações de oxidação de metais através da reação de Fenton, o que leva à progressão neurodegenerativa.(32)

O mecanismo de penetração do ferro no cérebro através da barreira hematoencefálica não está claramente definido, mas após a passagem o ferro liga-se à transferrina produzida pelos oligodendrócitos e células epiteliais do plexo coroide que ficam saturadas. Assim, quando presente em excesso o ferro liga-se a outras moléculas, como o citrato ou o ácido ascórbico.(30)

Atualmente é clara a relação entre as doenças neurodegenerativas e a associação de agregados de proteínas, na qual o ferro é um dos metais envolvidos, existindo uma associação entre a agregação proteica e os danos oxidativos. Sabe-se também que ocorre envolvimento de fatores genéticos visto que se verificam mutações a nível dos genes que codificam as proteínas de agregação, como o péptido β -amilóide e a α -sinonucleína, diretamente intervenientes nas doenças de Alzheimer e Parkinson, respetivamente.(33)

5 Agentes quelantes

5.1 O que são?

Com o passar dos anos têm-se tornado mais evidente os efeitos nefastos da sobrecarga de ferro, pelo que a utilização de quelantes tem vindo a aumentar na prática clínica. A necessidade deste tipo de terapêuticas potenciou a investigação e o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas na tentativa de encontrar um agente quelante ideal, que para já permanece por identificar.(18)

Em doentes com beta talassémia *major* existem evidências de que o início de terapêuticas quelantes é determinante para a sua sobrevivência.(6)

Agentes quelantes são compostos orgânicos ou inorgânicos com capacidade de se ligarem a iões metálicos formando complexos em forma de anel a que chamamos quelatos. Os agentes quelantes integram na sua estrutura átomos doadores que formam duas ligações covalentes, uma ligação covalente e uma coordenada ou duas ligações coordenadas no caso dos ligandos bidentados. Os átomos de enxofre, azoto e oxigénio funcionam como ligandos quando integram grupos químicos como -SH, -S-S-, -NH₂, =NH, -OH entre outros. Os ligandos bidentados ou polidentados formam estruturas em anel que incluem o ião metálico e dois átomos doadores.(27)

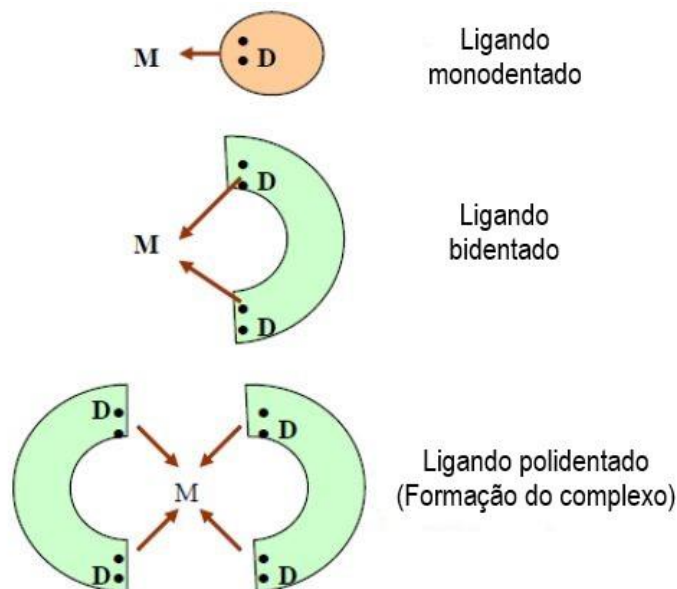


Figura 5.1-1: Esquema generalizado dos vários tipos de ligandos; M- Metal; D- Átomos doadores; Adaptado da referência (27)

5.2 Características de um agente quelante ideal

As investigações desenvolvidas em torno dos quelantes de ferro têm como objetivo encontrar um quelante com propriedades terapêuticas que apresente características ideais. Como tal, tanto o agente quelante como os seus complexos devem ter um perfil toxicológico favorável e apresentar uma estabilidade superior relativamente aos ligandos endógenos. O quelante deve também ser seletivo para o metal a quelatar, neste caso o ferro, e o potencial redox dos complexos deve ser adequado.(19) A eficácia dos quelantes de ferro utilizados atualmente está limitada pelo facto de se converterem em metabolitos de glucoronidato, tal como acontece com o a desferroxamina (DFO) e a deferriprona (DFP), que por serem convertidos nestes metabolitos têm a sua eficácia quelante reduzida em menos de 10%.(31) Os quelantes ideais não se podem transformar em metabolitos inativos e devem possuir boa absorção intestinal e biodisponibilidade para atingir os tecidos alvo. A troca do ferro proveniente dos ligandos endógenos para os quelantes deve ser rápida e os complexos formados devem ser facilmente excretáveis, sendo que a sua administração não deve interferir com a homeostase de outros metais.(19) O quelante deve também ser solúvel em água, atravessar as membranas celulares, competir com os ligandos endógenos e apresentar a mesma distribuição que o metal alvo da quelação.(27) É importante que o quelante seja metabolizado lentamente para que a sua eficácia seja maior e deve possibilitar uma administração oral por ser a forma mais barata e cómoda para o doente.(18)

5.3 Mecanismo de ação

A terapêutica de quelação de ferro é utilizada para reduzir a acumulação deste metal no organismo numa tentativa de evitar a sua deposição em órgãos vitais, nomeadamente o fígado e o coração.(6)

Os quelantes de ferro podem atuar de várias formas nas *pool* de ferro, consoante exerçam a sua função diretamente no plasma ou tenham de entrar nas células. Relativamente à intervenção no plasma, o quelante pode atuar no ferro sérico ligado à transferrina ou no ferro não ligado à transferrina (NTBI). Quelantes que exercem o seu efeito por penetração celular têm mecanismos de ação com maior complexidade visto ser necessário que o complexo formado seja transportado para fora da célula para ser excretado. Este mecanismo verifica-se quando o quelante atua em situações em que a

transferrina está saturada e o ferro em excesso está armazenado na ferritina e na hemossiderina e quando atua na *pool* lábil de ferro (LPI).(18)

Os quelantes podem ser desenvolvidos para exercerem a sua ação sobre a forma ferrosa, Fe(II), ou férrica, Fe(III). No entanto e tendo em consideração a existência de outros metais divalentes essenciais como o Cu^{2+} ou o Zn^{2+} , torna-se difícil o desenvolvimento de agentes quelantes para os catiões divalentes. Ainda que existam outros catiões trivalentes para além do Fe^{3+} , tais como o Al^{3+} e o Ga^{3+} , estes não desempenham funções essenciais ao organismo, tornando assim o Fe(III) o melhor alvo para a terapêutica de quelação.(18)

A classificação dos ligandos em termos estruturais é definida de acordo com o número de átomos doadores que cada molécula possui para a formação de ligações. O número de anéis do complexo está diretamente relacionado com a estabilidade do mesmo, visto que quanto mais anéis o complexo tiver, mais estável será.(18)

A eficácia da quelação depende das características químicas e biológicas do metal, quelante e organismo.(19) Para definirmos a eficácia de um quelante recorreremos ao pFe, definido como o logaritmo negativo da concentração de Fe(III) em solução. Este parâmetro é calculado a pH fisiológico de 7,4 quando as concentrações de ligando e ferro são 10^{-5} M e 10^{-6} M, respetivamente.(18)

Existem três fatores determinantes para a difusão de substâncias através das membranas biológicas: peso molecular, lipofilia e carga. Lipinski estabeleceu as condicionantes que definem uma boa absorção sendo elas peso molecular inferior a 500 Dalton, $\log P$ inferior a 5 e tanto os átomos doadores como aceitadores de hidrogénio presentes na molécula devem ser inferiores a 10.(19)

Os ligandos hexadentados, como a DFO mimetizam a ação dos sideróforos naturais e têm valores de pFe elevados. A pH neutro, formam complexos com relação estequiométrica de 1:1 nos quais o ferro fica hexacoordenado. Estes apresentam alta afinidade e seletividade para o Fe(III) sendo que a principal limitação é o facto de terem um peso molecular demasiado elevado para possibilitar uma administração por via oral. Relativamente à quelação do ferro, os ligandos tridentados e bidentados assumem um papel mais relevante por terem pesos moleculares mais baixos e por permitirem a saturação das esferas de coordenação.(18)

Para a administração de quelantes de ferro devem ser asseguradas certas condições, como a eficácia, a toxicidade, o custo e o método de administração de modo a assegurar uma maior adesão por parte dos doentes. Para a introdução de um novo fármaco quelante no mercado é necessário que este satisfaça as exigências dos ensaios clínicos de fase I e II a que é submetido e nos quais se assegura que o fármaco tem atividade e não demonstra propriedades tóxicas. O novo quelante deve não se

revelar inferior às alternativas terapêuticas existentes no mercado (ensaio clínico de Fase III).(34)

5.4 Vantagens e desvantagens da terapêutica de quelação

Como já foi referido, a terapêutica de quelação é essencial para doentes com hemocromatose hereditária, β -talassémia e outras patologias em que se verifique uma sobrecarga de ferro.(27)

A terapêutica de quelação apresenta bastantes benefícios por ser eficaz no caso de intoxicações agudas por metais e por formar complexos não tóxicos. Para além disso tem a capacidade de remover os metais dos tecidos moles e atualmente existem disponíveis formas farmacêuticas orais.(27)

No entanto ainda apresenta muitas desvantagens associadas como a redistribuição do metal a quelatar e a interferência com outros metais essenciais que não estão presentes em excesso. Existem quelantes que não conseguem remover o metal a nível intracelular e para além disso estes fármacos ainda têm muitos efeitos indesejáveis associados. Entre os efeitos secundários mais comuns da terapêutica de quelação estão a hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, náuseas, cefaleias e aumento da pressão arterial.(27)

6 Quelantes utilizados atualmente no tratamento de intoxicações por ferro

6.1 Desferroxamina

A desferroxamina (DFO) é um sideróforo tris-hidroxiato bacteriano que durante as últimas décadas foi o único quelante de ferro disponível para o tratamento de sobrecarga de ferro (Figura 6.1-1).(7)

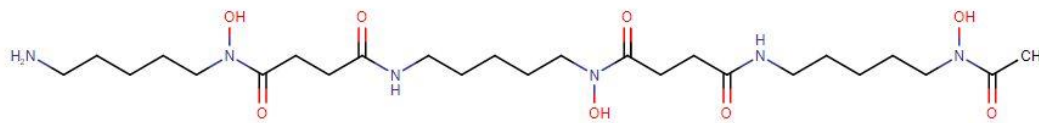


Figura 6.1-1: Estrutura química da Desferroxamina; (35)

É um agente promotor de crescimento secretado pelo *Streptomyces pilosus* que apresenta uma elevada seletividade para o Fe(III), contrariamente a outros iões metálicos presentes nos fluídos biológicos, tais como zinco(II), cálcio(II) e magnésio(II) (Figura 6.1-2).(36) Ainda que com muitas limitações, a DFO mudou drasticamente a esperança média de vida e a qualidade da mesma nos doentes submetidos à terapêutica.(19) É um quelante hexadentado que forma complexos de elevada estabilidade com o Fe(III).(34)

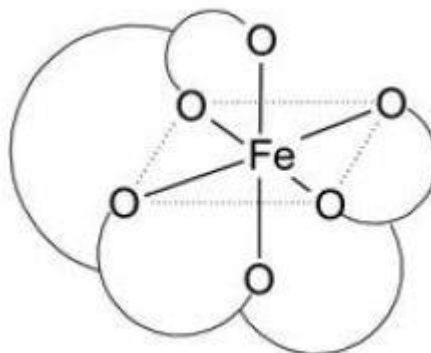


Figura 6.1-2: Representação esquemática de um quelante hexadentado de ferro; (37)

A DFO foi desenvolvida e patenteada pela Ciba-Geigy no início dos anos 60 com indicação terapêutica para o tratamento de sobredosagem de ferro e durante muitos anos foi considerada o *gold standart* da terapêutica de quelação do ferro.(34)

O Desferal, designação comercial da desferroxamina, obteve a primeira AIM em Portugal em 1964 e a aprovação pela FDA em 1968.(34,38)

O fármaco existe sobre a forma de pó para solução injetável e apresenta-se como um liofilizado branco.(38) É solúvel em água e ligeiramente solúvel em metanol, apresentando um peso molecular de 656,79 Da, o que faz com que a administração por via oral não seja possível.(39)

6.1.1 Mecanismo de ação

A DFO é um quelante hexadentado e forma complexos com uma estequiometria de 1:1 com o ião Fe^{3+} ou com o ião Al^{3+} . Este quelante protege completamente a superfície do Fe(III) com a formação do complexo, evitando assim as reações radiculares catalizadas por este ião (Figura 6.1.1-1).(4,6)

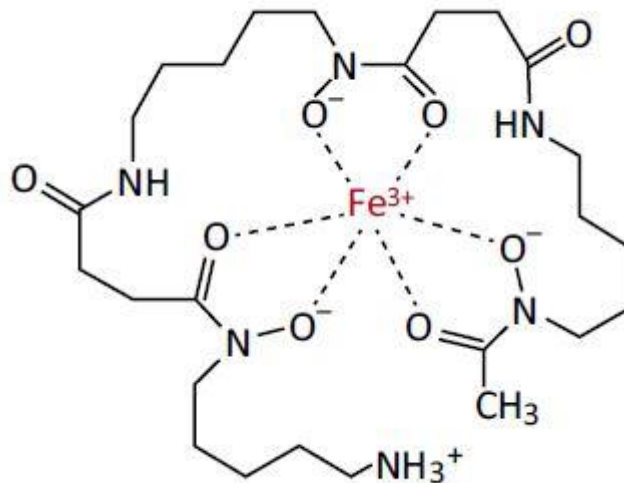


Figura 6.1.1-1: Estrutura do complexo Ferrioxamina; (40)

A afinidade da desferroxamina para os iões divalentes, nomeadamente Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} e Ca^{2+} é menor quando comparada com os iões trivalentes.(38) A DFO tem a capacidade de reter o ferro livre, plasmático ou celular com formação do complexo ferrioxamina (FO). A quelação do ferro(III) pela desferroxamina ocorre por vários mecanismos. O ferro proveniente da eritrofagocitose é libertado pelo retículo endoplasmático dos macrófagos e precipita na presença da DFO sendo rapidamente

excretado na urina. A DFO que não se coordene ao ferro é internalizada pelas células do parênquima hepático, ligando-se ao ferro hepático em excesso que é posteriormente excretado na bÍlis.(6) Apesar da molécula de DFO ter peso molecular elevado e ser bastante hidrofÍlica, entra no fÍgado através de transporte facilitado.(36) No coração a DFO tem uma ação mais direta, visto que absorve diretamente o ferro acumulado nas células musculares cardíacas.(6)

A DFO consegue formar complexos com o ferro da ferritina e hemossiderina mas não com o da transferrina. No entanto não tem capacidade para se coordenar com o ferro presente nos citocromos e na hemoglobina. Para além disso, a DFO não interfere na excreção de eletrólitos nem de outros íões metálicos vestigiais.(39)

Caso seja utilizada para quelatar o Al^{3+} o complexo formado designa-se por aluminoxamina (AIO).(38)

6.1.2 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Em indivíduos saudáveis a DFO é fracamente absorvida no trato gastrointestinal mas após administração intramuscular em bólus ou perfusão subcutânea é rapidamente absorvida. A biodisponibilidade absoluta é inferior a 2% quando se administra oralmente um grama de DFO. Em doentes que façam diálise peritoneal, o quelante é colocado na solução de diálise para permitir a sua absorção.(38,39)

Relativamente à distribuição, sabe-se que ao ser administrada via IM numa concentração de 10 mg/kg se obtém após 30 minutos uma concentração plasmática de 8,7 $\mu\text{g/mL}$, sendo que após uma hora esse valor decresce para 2,3 $\mu\text{g/mL}$. Caso a administração seja feita em perfusão IV de 29 mg/kg com duração de 2 horas, a concentração média atingida no estado de equilíbrio é de 19 $\mu\text{g/mL}$. A distribuição é muito rápida com uma semi-vida de distribuição média de 0,4h. A ligação in vitro do fármaco às proteínas é inferior a 10%.(38,39)

A DFO é metabolizada por reações de transaminação, oxidação, β -oxidação, descarboxilação e N-hidroxilação originando quatro metabolitos. Tanto o fármaco como o complexo têm eliminação bifásica quando são administrados via IM. Seis horas após a injeção, 22% da dose administrada aparece na urina sob a forma de DFO e 1% sob forma de FO.(38,39)

Relativamente à farmacocinética em doentes com hemocromatose sabe-se que após injeção IM da mesma dose de 10 mg/kg, os níveis plasmáticos ao fim de uma hora são 3,9 $\mu\text{g/mL}$ para a DFO e 9,6 $\mu\text{g/mL}$ para a FO, sendo a sua semi-vida de eliminação

de 5,6 e 4,6 horas, respetivamente. Seis horas após a administração 17% da dose é excretada na urina sob a forma de DFO e 12% sob a forma de FO.(38,39)

Num estudo com doentes com talassémia, após perfusão contínua de 50 mg/kg/24h, a concentração plasmática em estado estacionário foi de 4,1 µg/mL. O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi 1,35 L/kg e a depuração plasmática 0,5 L/h/kg. A semi-vida de eliminação do metabolito foi de 1,3h.(38,39)

Em doentes sujeitos a diálise aos quais se administre por perfusão uma dose de 40 mg/kg durante 1 hora, atinge-se uma concentração plasmática de 82,5 µg/ml no final da perfusão quando a mesma for feita entre sessões de diálise, sendo que quando administrada durante a diálise a concentração plasmática é menor.(38)

6.1.3 Indicações terapêuticas

O objetivo principal da terapêutica de quelação no tratamento da sobrecarga de ferro em doentes controlados é manter o equilíbrio e prevenir a hemossiderose enquanto nos doentes onde já se verifica essa sobrecarga o objetivo passa por alcançar um equilíbrio negativo de ferro para reduzir as suas reservas corporais e evitar a toxicidade.(38) A DFO está indicada para o tratamento de intoxicação aguda por ferro e em monoterapia no tratamento de sobrecarga de ferro inerente a várias patologias. Pode ser utilizada em casos de hemossiderose transfusional provocada por talassémia *major*, anemia sideroblástica e outras anemias crónicas.(38) Não está indicada no tratamento de hemocromatose primária, uma vez que a flebotomia é o método terapêutico de escolha para a remoção do excesso de ferro, exceto em doentes nos quais as perturbações concomitantes à patologia contra-indiquem a flebotomia.(38,39) Relativamente ao tratamento de intoxicações agudas por ferro, a DFO não atua como substituto das medidas *standard* para o tratamento destas ocorrências mas sim como adjuvante sendo que se recorre à indução da emese e lavagem gástrica entre outras.(39)

6.1.4 Posologia

No tratamento de sobrecarga de ferro crónica, a DFO pode ser administrada de forma subcutânea, intravenosa ou intramuscular.(39) Tanto o modo de administração como a posologia podem ser adaptadas a cada indivíduo consoante a gravidade da sobrecarga de ferro. No caso dos adultos a dose diária de desferroxamina varia entre os 20 e os 60 mg/kg de peso corporal sendo a dose média diária de 50 mg/kg/dia, a qual não deve ser excedida. A terapêutica com DFO deve ser iniciada após as primeiras

10 a 20 transfusões ou quando as evidências clínicas revelarem um nível sérico de ferritina igual ou superior a 1000 ng/mL. Se os níveis forem inferiores a este valor, a desferroxamina torna-se tóxica e pode implicar a diminuição da dose semanal.(38)

Em crianças com idade inferior a 3 anos e devido à interferência do desferal com o crescimento, o mesmo deve ser monitorizado e a dose média diária não deve exceder os 40 mg/kg.(38)

Em doentes idosos as doses a serem administradas devem manter-se no intervalo inferior aconselhado à posologia nos adultos, visto que apresentam declínio das funções orgânicas e podem estar polimedicados.(38)

Caso se recorra à via subcutânea deve ser administrada lentamente uma dose entre 20-40 mg/kg/dia, 5 a 7 vezes por semana recorrendo a uma bomba portátil que administre continuamente o fármaco.(38)

A perfusão intravenosa pode ser contínua ou ser administrada durante as transfusões sanguíneas. As doses *standart* são 20-40 mg/kg/dia e 40-50 mg/kg/dia para crianças e adultos respetivamente e a taxa de perfusão não deve exceder 15 mg/kg/h. Esta via de administração está indicada para doentes que não consigam manter administrações subcutâneas e que sofram de problemas cardíacos associados à sobrecarga de ferro. Ainda que fazer a perfusão do fármaco no mesmo dia da transfusão seja vantajoso para os doentes por não implicar inconveniência adicional e poder ajudar a melhorar a *compliance* terapêutica, a mesma apresenta várias limitações. A administração concomitante do fármaco e do sangue pode ainda conduzir a erros de interpretação dos efeitos secundários, tais como rash, anafilaxia e hipotensão.(38,39)

Apesar de ser preferível a administração por via subcutânea por demonstrar uma melhor eficácia terapêutica, caso o doente não seja elegível para esta prática, pode recorrer-se à administração intramuscular, sendo a dose diária entre 500 a 1000 mg. (38,39)

6.1.5 Precauções especiais de utilização

A terapêutica com DFO está contraindicada em doentes que revelem hipersensibilidade à substância ativa e em doentes com insuficiência renal grave ou anúria uma vez que tanto a DFO como a FO são eliminados por via renal. Em casos de insuficiência renal aguda, deve ser feita monitorização. A sobrecarga de ferro está associada ao défice de vitamina C visto que a mesma é oxidada pelo ferro, pelo que a administração de suplementos de vitamina C é adjuvante da terapêutica com quelantes. Além disso sabe-se que a vitamina C aumenta a eficácia da terapêutica de quelação desde que administrada na dose correta, uma vez que existe o risco de desencadear

insuficiência cardíaca, pelo que os doentes são sujeitos a monitorização frequente da função cardíaca.(38,39)

Relativamente às interações medicamentosas, é importante referir que o tratamento concomitante de desferal interage com a proclorperazina, e que os resultados de exames de imagiologia efetuados com gálio-67 podem apresentar resultados alterados devido à formação de um complexo entre a DFO e o gálio, o qual é rapidamente excretado pela urina.(38)

6.1.6 Efeitos indesejáveis

Existem numerosos efeitos adversos associados à terapêutica de quelação com desferroxamina. As reações adversas mais frequentes ainda que com diferentes níveis de incidência estão relacionadas com o sistema nervoso, gastrointestinal, afeções do ouvido, doenças cutâneas e subcutâneas, doenças musculoesqueléticas e alterações no local de administração que podem ser acompanhadas por reações sistémicas.(38)

Assim, são inerentes à terapêutica a ocorrência de cefaleias, surdez neurosensorial e zumbidos, asma, náuseas, vômitos e dor abdominal e urticária. A artralgia e mialgia são também reações muito frequentes associadas ao fármaco, podendo ocorrer atraso no crescimento e doenças ósseas em doentes jovens submetidos a altas doses terapêuticas.(38)

Para informação mais detalhada dos efeitos secundários observados com a terapêutica com desferal e respetivas frequências, pode ser consultado o anexo A.1.

6.2 Deferriprona (1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona)

Os elevados custos de produção e a baixa adesão terapêutica dos doentes relativamente à desferroxamina levaram à necessidade de desenvolver agentes quelantes de ferro que demonstrassem atividade oral. A primeira classe terapêutica a surgir foram os análogos da 3,4-hidroxipiridinona, nos quais se inclui a deferriprona (DFP) (Figura 6.2-1).(34)

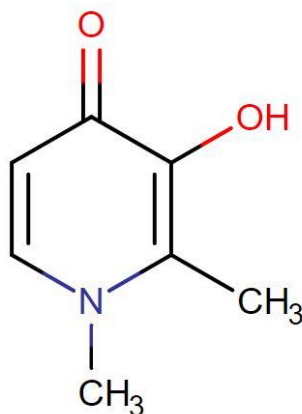


Figura 6.2-1: Estrutura química da Deferriprona; (41)

Este quelante foi desenvolvido na Universidade de Essex, sendo utilizado na Índia desde 1994.(42) Em Portugal, a primeira Autorização de Introdução no Mercado data de 1999, sendo comercializado sob a designação de Ferriprox e obteve aprovação da FDA em 2011.(43,44)

A deferriprona é um quelante bidentado que forma complexos estáveis e neutros com o Fe^{3+} numa estequiometria 3:1, a pH fisiológico (Figura 6.2-2). O complexo apresenta um peso molecular de 470 Da, é solúvel em água, e por ser neutro consegue atravessar as membranas por difusão não facilitada, incluindo a barreira hematoencefálica.(33)

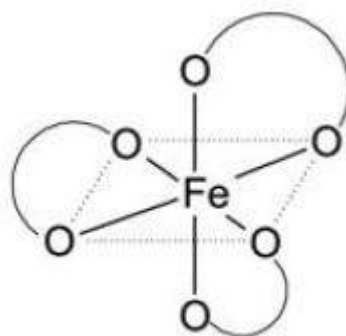


Figura 6.2-2: Representação esquemática de um quelante bidentado de ferro; (37)

Além da sua atividade como quelante de ferro, sabe-se que a DFP tem potencialidades que permitem utilizá-la futuramente no tratamento de outras doenças como a ataxia de Friedreich, a doença renal e o cancro da próstata, ainda que para já não constem das indicações terapêuticas do fármaco.(45)

O fármaco existe na forma de comprimidos revestidos por película em duas dosagens distintas (500 mg e 1000 mg) e como solução oral de 100 mg/mL.(43)

6.2.1 Mecanismo de ação

Os complexos formados entre a deferriprona e o ferro são estáveis numa gama vasta de pH, sendo a afinidade do fármaco significativamente menor para outros iões metálicos como o cobre(II), o alumínio(III) ou o zinco(II).(46) Sabe-se que contrariamente à DFO, a deferriprona tem a capacidade de remover o ferro armazenado na ferritina, o que se atribuiu ao facto de ser uma molécula de menor dimensão conseguindo alcançar o núcleo óxido/fosfato de ferro(III) da ferritina (Figura 6.2.1-1).(34) Visto que a DFP atravessa a membrana celular, consegue aceder aos locais de acumulação intracelular de ferro, nomeadamente as mitocôndrias.(45)

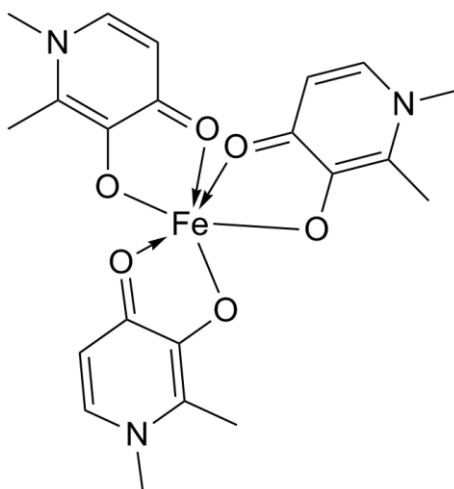


Figura 6.2.1-1: Complexo formado entre a deferriprona e o ferro(III); (47)

6.2.2 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

A deferriprona é rapidamente absorvida na parte superior do trato gastrointestinal, sendo que se atinge a concentração plasmática máxima entre os 45 e 60 minutos caso a administração seja feita sem alimentos. Caso se administre o fármaco concomitantemente com alimentos, a sua concentração máxima só ocorre passadas

duas horas. Neste caso, a concentração máxima do fármaco diminui 38% não sendo no entanto necessário ajuste de dose.(46)

Em indivíduos com talassémia o fármaco apresenta uma distribuição de 1,6 L/kg sendo o tempo de semi-vida de eliminação entre 1,5 e 2,5 horas, pelo que se requer a administração de múltiplas doses diárias.(44)

O metabolismo da DFP ocorre maioritariamente por glucoronização com formação de 3-O-glucoronido que não se liga ao ferro.(43,46)

Tanto o complexo como o metabolito são excretados por via urinária, sendo que mais de 85% da dose inicial é recuperada sob a forma de conjugado e somente 4% é excretado sob a forma de complexo.(36,42,43)

6.2.3 Indicações terapêuticas

A deferriprona pode ser usada em monoterapia ou em associação com outro fármaco quelante. Nos casos em que a sobrecarga de ferro ocorre devido a talassémia *major* a DFP é utilizada quando a terapêutica quelante em curso é inadequada ou está contraindicada. Pode também ser utilizada em associação com outro quelante, quando a monoterapia com os quelantes disponíveis não é eficaz ou quando os níveis de ferro necessitam de correção rápida.(43) A DFP pode ser associada à DFO visto que demonstram efeito aditivo ou sinérgico e quando administrados concomitantemente o ferro permuta da DFP para a DFO. Esta associação tem sido utilizada em casos de sobrecarga transfusional em doentes que apresentam problemas cardíacos que requerem uma maior remoção de ferro dos miócitos.(6,7)

6.2.4 Posologia

A dose diária de DFP recomendada é de 75 mg/kg a qual deve ser dividida por três administrações de 25 mg/kg, sendo a dose máxima diária recomendada de 100 mg/kg. Tomemos como exemplo um indivíduo com 80 kg ao qual se iria administrar uma dose diária total de 6000 mg, repartida em 3 tomas diárias de 2000 mg, ou seja 2 comprimidos de 1000 mg de cada vez.(6,43) Caso a DFP seja utilizada em associação com a DFO, a dose padrão deve ser mantida. Se os níveis de ferritina descenderem abaixo dos 500 µg/L não devem ser utilizadas associações de quelantes e deve considerar-se a interrupção da terapêutica com deferriprona.(43)

6.2.5 Precauções especiais de utilização

Estudos realizados em animais não demonstraram alterações na fertilidade. No entanto, não há dados que revelem segurança na utilização do fármaco em mulheres grávidas ou a amamentar e aconselha-se às mulheres em idade fértil que evitem engravidar visto que o fármaco apresenta propriedades clastogénicas e teratogénicas.(43)

A deferriprona não deve ser administrada a doentes que sofram de compromisso renal ou hepático visto que o fármaco é metabolizado pelo fígado e eliminado através dos rins e caso os níveis de ALT sérica aumentem de forma persistente deve considerar-se a interrupção da terapêutica com DFP. Uma vez que está associado ao fármaco neutropenia e agranulocitose, não deve existir terapêutica concomitante com fármacos que possam contribuir para o agravamento destas condições e doentes imunocomprometidos não devem fazer terapêutica de quelação com DFP.(43)

6.2.6 Efeitos indesejáveis

A terapêutica com deferriprona tem como efeito secundário a neutropénia, incluindo agranulocitose que é considerado o efeito secundário mais grave associado ao fármaco. Assim, é necessária uma monitorização semanal dos níveis de neutrófilos e caso surjam sintomas de infeção, deve ser contactado o médico. A descontinuação da terapêutica reverte estas situações ainda que em alguns casos possa ser necessário a administração de fatores de crescimento hematopoiético.(42,43) Os efeitos indesejáveis mais frequentes são náuseas, vômitos, dor abdominal e cromatúria. Além destes efeitos gastrointestinais, podem também ocorrer diarreias, sendo estes mais frequentes no início da terapêutica, podendo ser considerada uma redução da dose que deve ser aumentada gradualmente. Também estão associados ao tratamento com DFP artralgias, aumentos dos níveis séricos de enzimas hepáticas e carência de zinco. Caso se verifique uma sobredosagem de deferriprona, podem surgir sintomas neurológicos que regredem com a descontinuação da terapêutica.(43,46) Está incluída no anexo A.2 uma tabela síntese dos efeitos secundários associados ao fármaco.

6.3 Deferasirox

Os análogos bis-hidroxifenil-triazol são compostos recentes utilizados como quelantes de ferro, dos quais faz parte o deferasirox (DFX) que resultou de um programa de desenvolvimento de novos fármacos quelantes tendo sido selecionado de entre 700 compostos estudados como aquele que demonstrou melhor potencial terapêutico (Figura 6.3-1).(34,48)

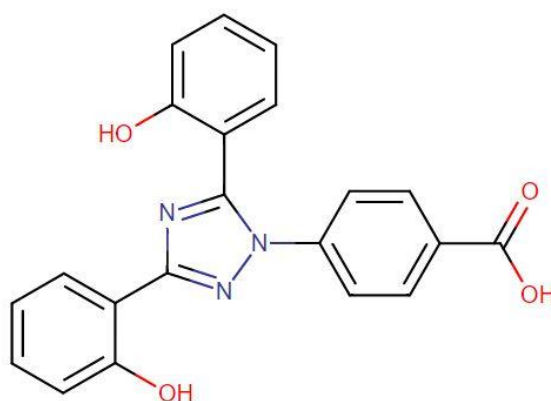


Figura 6.3-1: Estrutura química do deferasirox; (49)

O deferasirox tem o estatuto de medicamento órfão pela FDA por se considerar que menos de 200 000 pessoas sejam potenciais utilizadores deste fármaco nos Estados Unidos da América.(34)

O DFX, é um ligando tridentado (ONO) altamente seletivo para o ferro sob a forma de Fe^{3+} , apresentando pouca afinidade para outros iões metálicos essenciais como o cobre(II) e o zinco(II). Forma complexos na estequiometria de 2:1 (ligando/metal) e tem atividade oral (Figura 6.3-2).(6)

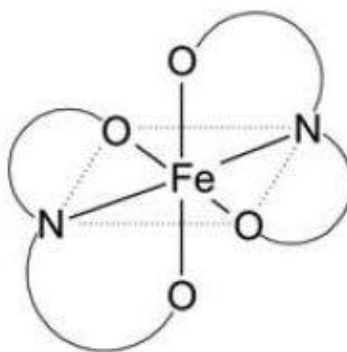


Figura 6.3-2: Representação esquemática de um quelante tridentado de ferro; (37)

O DFX é comercializado pela Novartis com a designação comercial de Exjade® e obteve Autorização de Introdução no Mercado em Portugal em 2006. O medicamento está disponível em comprimidos revestidos por película e em comprimidos dispersíveis de várias dosagens.(50)

6.3.1 Mecanismo de ação

O deferasirox é um quelante tridentado, sendo necessárias duas moléculas do fármaco para formar o complexo, uma vez que o ferro(III) tem tendência a fazer seis ligações com átomos doadores formando assim complexos octaédricos estáveis (Figura 6.3.1-1).(51)

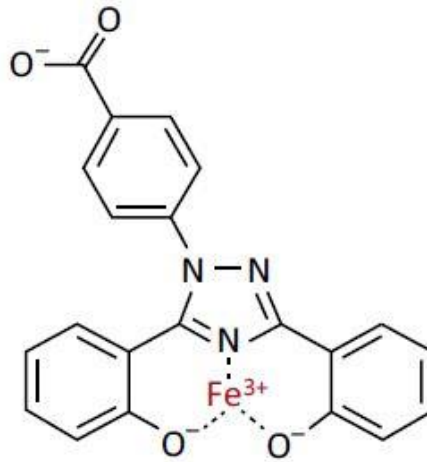


Figura 6.3.1-1: Complexo formado pelo deferasirox e o ferro(III); (40)

O DFX mobiliza o ferro acumulado nos tecidos para formar complexos solúveis e estáveis que posteriormente são excretados nas fezes. O fármaco consegue quelatar o ferro das células reticuloendoteliais e dos tecidos parenquimatosos e removê-lo diretamente das células miocárdicas.(48) Em doentes com β -talassémia *major*, verifica-se uma diminuição do ferro hepático e dos níveis séricos de ferritina.(21) Os complexos são removidos através do fígado e excretados pela via biliar. A remoção do ferro depende da concentração plasmática, de fatores relacionados com o indivíduo, da velocidade de acumulação e da facilidade de acesso do quelante ao ferro.(48)

6.3.2 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Os comprimidos revestidos por película demonstram uma maior biodisponibilidade que os comprimidos dispersíveis, sendo a biodisponibilidade absoluta aproximadamente 70% quando comparada com a administração intravenosa. Considerando a absorção dos comprimidos dispersíveis, a concentração plasmática máxima é atingida após um intervalo de 1,5 a 4 horas. Uma vez que elevados teores de gordura têm influência na absorção do fármaco, a sua administração deve ser feita com o estômago vazio ou após uma refeição leve.(50) O estado estacionário é atingido após três dias de tratamento.(48)

O deferasirox liga-se extensamente às proteínas plasmáticas particularmente à albumina e o volume de distribuição é de 14 litros.(50) O metabolismo do DFX ocorre por glucoronidação e os metabolitos são eliminados por excreção biliar, sendo possível a ocorrência de desconjugação e conseqüente reabsorção do fármaco por recirculação enterohepática.(50) A semi-vida e eliminação varia entre 12 e 16 horas, sendo que tanto o fármaco como os seus metabolitos são eliminados maioritariamente pelas fezes, ainda que ocorra igualmente alguma eliminação renal.(48,50)

6.3.3 Indicações terapêuticas

O deferasirox está indicado em situações de sobrecarga crónica de ferro devido a transfusões de sangue frequentes em doentes com β -talassémia *major* com idade igual ou superior a 6 anos ou quando o tratamento com desferroxamina está contraindicado ou é inadequado. Estas situações abrangem doentes pediátricos submetidos a transfusões sanguíneas frequentes e que tenham idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos. Doentes adultos e pediátricos com idade superior a 2 anos, que sofram da mesma patologia mas que recebam transfusões pouco frequentes ou que tenham outras anemias também têm indicação para fazer tratamento com DFX. O fármaco pode também ser utilizado no tratamento da sobrecarga de ferro associado a síndromes talassémicas não dependentes de transfusões em doentes com idade igual ou superior a 10 anos.(52)

6.3.4 Posologia

A terapêutica com deferasirox obedece a esquemas terapêuticos complexos, de acordo com as patologias envolvidas e as concentrações de ferritina sérica, sendo

administrado uma vez por dia visto que apresenta um tempo de semi-vida longo. Quando estamos perante uma sobrecarga de ferro transfusional, deve iniciar-se o tratamento com deferasirox após a transfusão de 20 unidades de concentrado eritrócitário (CE) ou quando a ferritina sérica ultrapassar 1000 µg/L. A dose inicial *standard* é de 14 mg/kg/dia em comprimidos revestidos por película e 20 mg/kg/dia em comprimidos dispersíveis. Esta dose é ajustada de acordo com as transfusões realizadas pelos doentes. No caso de serem administrados mais de 14 mL/kg/mês de CE, a dose deve ser aumentada para 21 mg/kg/dia ou 30 mg/kg/dia em comprimidos revestidos e dispersíveis, respetivamente. Caso o número de transfusões seja inferior (<7 mL/kg/mês) a dose administrada deve ser reduzida para 7 mg/kg/dia ou 10 mg/kg/dia, dependendo da forma farmacêutica. Note-se que a dose administrada de deferasirox é 40% superior caso se utilizem comprimidos dispersíveis em comparação com os comprimidos revestidos. Os níveis de ferritina sérica devem ser monitorizados mensalmente e os valores devem estar compreendidos entre os 500 e 1000 µg/L, podendo a dose de fármaco ser ajustada em etapas de 5 a 10 mg/kg e adaptados à resposta individual de cada doente. Deve considerar-se a interrupção do tratamento caso a ferritina sérica atinja concentrações inferiores a 500 µg/L. No caso do tratamento de síndromes talassémicas não dependentes de transfusão, a terapêutica com DFX só deve ser iniciada quando a ferritina sérica é superior a 800 µg/L, sendo neste caso a dose inicial de 7 mg/kg/dia ou de 10 mg/kg/dia, consoante o comprimido seja revestido por película ou dispersível, sendo que nestes casos a terapêutica deve ser suspensa quando a concentração de ferritina sérica for inferior a 300 µg/L.(50,52)

6.3.5 Precauções especiais de utilização

O deferasirox está contraindicado a doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes e não deve ser administrado em associação com outros quelantes de ferro, visto que a segurança das associações farmacológicas não está estabelecida.(50) O fármaco não deve ser administrado a doentes cuja depuração de creatinina seja inferior a 60 mL/min e tanto a creatinina sérica como a depuração de creatinina devem ser monitorizadas. A terapêutica com DFX está associada à deterioração da função renal, que em alguns casos pode mesmo progredir para insuficiência renal com necessidade de dialise temporária ou permanente.(50,52) No caso de doentes com compromisso hepático grave, a terapêutica com DFX não está recomendada sendo que os valores das transaminases séricas, bilirrubinas e fosfatase

alcalina devem ser monitorizadas por poderem ocorrer elevações nos testes de função hepática e em alguns casos insuficiência hepática.(50)

Aconselha-se precaução na gravidez e amamentação, sendo que o DFX não deve ser administrado a grávidas nem a lactantes uma vez que é secretado para o leite materno e se desconhecem os seus riscos potenciais. Sabe-se que o DFX interage com fármacos que são metabolizados a nível hepático, nomeadamente com o midazolam, a repaglinida e a teofilina, entre outros. É aconselhado que estas associações terapêuticas sejam evitadas ou monitorizadas atentamente. O deferasirox pode também diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais pelo que devem ser utilizados métodos de contraceção adicionais.(50)

6.3.6 Efeitos indesejáveis

Os efeitos secundários mais comuns associados à terapêutica com DFX são dores abdominais, náuseas, vômitos, diarreia, erupções cutâneas e complicações oftálmicas, sendo que estas reações ocorrem maioritariamente em doentes mais idosos com predisposição a síndromes mielodisplásicas, com problemas hepáticos e com contagens baixas de plaquetas.(6) Também se associam problemas hepáticos e renais à terapêutica com DFX sendo que em crianças e adolescentes pode ocorrer pancreatite aguda.(50)

O deferasirox é um fármaco sujeito a monitorização adicional pelo que devem ser notificadas ao INFARMED suspeitas de reações adversas para que haja monitorização contínua da relação benefício-risco, ainda que nem sempre seja possível apurar o nexo de causalidade entre o efeito verificado e a exposição ao fármaco.(50) Estas reações adversas e respetivas frequências encontram-se compiladas no anexo A.3.

7 Agentes quelantes em estudo

Ainda que atualmente estejam disponíveis várias alternativas terapêuticas para o tratamento da sobrecarga de ferro, a existência de muitos efeitos adversos associados à terapêutica com os quelantes orais disponíveis levou à necessidade de se procurar desenvolver novos agentes quelantes.(7)

A desferritiocina (DFT) é um sideróforo originalmente identificado em 1980 que atua como quelante tridentado com atividade oral e com elevada afinidade para o ferro(III). Este quelante apresenta como principal limitação o facto de levar a alterações degenerativas no rim após exposição prolongada. Começaram então a ser desenvolvidos novos compostos análogos da DFT dos quais se destacou a deferitrina que se revelou menos tóxica mantendo contudo a atividade biológica.(18) Este análogo tem uma atividade oral elevada e não foram observados efeitos tóxicos, sendo que o fármaco se encontra em ensaios clínicos de fase II.(34,48) Outro quelante análogo da desferritiocina que demonstrou eficácia quando administrado oralmente foi o 4'-hidroxidesazadesferritiocina (4'-(OH)-DADMDFT) cujos ensaios pré-clínicos demonstraram a ausência de efeitos tóxicos.(5,48)

Outra classe de fármacos atualmente em desenvolvimento é constituída pelos derivados da 2-Piridinacarbaldeído isonicotinoil hidrazona (HPCIH) que são ligandos tridentados (NNO). Contrariamente à maioria dos quelantes de ferro até agora investigados para serem usados em terapêutica, estes compostos apresentam afinidade não para o Fe^{3+} mas sim para o Fe^{2+} , revelando-se muito eficazes na mobilização do ferro das células evitando também que continue a sua acumulação.(34)

O Ácido N,N'-di(2-hidroxibenzil)etilenodiamina-N,N'-diacético é um quelante hexadentado, sintetizado há mais de 39 anos que apesar de formar complexos com elevada afinidade e seletividade para o Fe^{3+} revelou pouca atividade quando administrado oralmente em humanos. No entanto, mais recentemente verificou-se que o seu sal monossódico é muito eficaz na excreção de ferro.(18)

A piridoxal isonicotinil hidrazona (PIH) é uma hidrazona aromática a partir da qual foram desenvolvidos vários análogos.(18) A PIH é um quelante oral tridentado que se coordena ao ferro(III) formando um complexo com estrutura octaédrica e que numa dose de 30 mg/kg a ser administrada três vezes por dia, conduz a um balanço de ferro negativo em indivíduos não sujeitos a transfusões. No entanto em doentes dependentes de transfusões esta dosagem poderá não ser suficiente para que se verifique uma diminuição considerável da concentração de ferro no organismo.(48) Os análogos desenvolvidos, apesar de se terem revelado quelantes pouco eficazes de ferro demonstraram inibir a produção de ROS e terem propriedades antiproliferativas.(18)

O 40SD02 é um fármaco resultante da associação da DFO a um polímero de amido que revelou aumentar a sua semi-vida e minimizar os efeitos tóxicos da DFO. Ensaios clínicos revelaram que o fármaco é seguro, eficaz e que promove a excreção do ferro.(18)

Ainda que ao longo dos anos se tenha trabalhado continuamente para o desenvolvimento e investigação de novos quelantes de ferro é necessário continuar a investir nesta área uma vez que ainda não foi encontrado nenhum fármaco que reúna todas as características de um agente quelante ideal.(48)

8 Conclusão

Ainda que o ferro seja um mineral essencial ao funcionamento das células e que integre muitos processos fisiológicos e metabólicos, a sua acumulação associada a várias patologias é altamente prejudicial para o corpo humano. A ausência de mecanismos de excreção de ferro tornou necessário a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos capazes de remover o seu excesso.

A terapêutica de quelação do ferro sofreu avanços consideráveis a partir da segunda metade do século XX com a introdução no mercado da DFO que veio possibilitar uma terapêutica para a remoção do excesso de ferro, até aqui inexistente. Este fármaco possibilitou mudanças drásticas na vida dos doentes com hemocromatose primária, β -talassémia *major* e outras patologias com sobrecarga de ferro, visto ter aumentado a esperança média e a qualidade de vida destes doentes. Ainda que continue a ser utilizado na atualidade, o facto de ter uma via de administração pouco cómoda para o doente não contribui para a adesão terapêutica. Este facto levou a que ao longo dos anos fossem desenvolvidos fármacos com atividade oral, nomeadamente a deferriprona e posteriormente o deferasirox. Ainda que sejam fármacos eficazes, a existência de muitos efeitos secundários faz com que a busca de um quelante ideal de ferro se mantenha.

Atualmente sabe-se que o ferro tem interferência noutras patologias, especialmente nas doenças neurodegenerativas. Sendo estas cada vez mais prevalentes e encaradas como problemas de saúde pública, estão igualmente a ser conduzidas investigações na tentativa de alargar as indicações terapêuticas dos agentes quelantes de ferro à prevenção e tratamento das mesmas, de entre as quais se destacam as doenças de Alzheimer e Parkinson.

Assim, espera-se que no futuro se continue a investigação e desenvolvimento de fármacos cada vez mais eficazes e com melhores perfis de segurança que possam revelar-se mais valias terapêuticas a serem utilizados no tratamento da sobrecarga de ferro e, quem sabe possam vir a constituir uma classe terapêutica com uma utilização mais abrangente.

9 Bibliografia

1. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014;19:164–74.
2. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011;434:365–81.
3. Han O. Molecular mechanism of intestinal iron absorption. *Metallomics.* 2011;3:103–9.
4. Andersen O. Chemical and Biological Considerations in the Treatment of Metal Intoxications by Chelating Agents. *Mini-Reviews Med Chem.* 2004;4(1):11–21.
5. Kalinowski DS, Richardson DESR. The Evolution of Iron Chelators for the Treatment of Iron Overload Disease and Cancer. 2005;57(4):547–83.
6. Mobarra N, Shakani M, Ehteram H, Nasiri H, Shamani M, Saeidi M, et al. A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload Syndromes. *Int J Hematol Stem Cell Res Rev.* 2016;10(4):239–47.
7. Santos MA. Recent developments on 3-hydroxy-4-pyridinones with respect to their clinical applications. Mono and combined ligand approaches. *Coord Chem Rev.* 2008;252(10–11):1213–24.
8. Higdon J, Drake V, Delage B, Wessling-Resnick M. Iron [Internet]. Linus Pauling Institute - Oregon State University. 2016 [Citado a 10 Maio 2017]. Disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/iron>
9. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(2):8–17.
10. Cao C, Fleming MD. The placenta : the forgotten essential organ of iron transport. *Nutr Rev.* 2016;0(0):1–11.
11. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26(2–3):115–9.
12. Chung J, Wessling-resnick M. Molecular Mechanisms and Regulation of Iron Transport. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40(2):151–82.
13. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:129–35.
14. West AR, Oates PS, West AR, Oates PS, Physiology M. Mechanisms of heme iron absorption : Current questions and controversies. *World J Gastroenterol.* 2008;14(26):4101–10.
15. Anderson E, Shah Y. Iron homeostasis in the liver. *Natl Inst os Heal.* 2013;3(1):315–30.

16. Gottlieb Y, Topaz O, Cohen LA, Yakov LD, Haber T, Morgenstern A, et al. Physiological aged red blood cells undergo erythrophagocytosis in vivo but not in vitro. *Haematologica*. 2012;97(7):994–1002.
17. Ganz T. Macrophages and Systemic Iron Homeostasis. *J Innate Immun*. 2012;4:446–53.
18. Crisponi G, Remelli M. Iron chelating agents for the treatment of iron overload. *Coord Chem Rev*. 2008;252(10–11):1225–40.
19. Crisponi G, Nurchi VM, Zoroddu MA. Iron chelating agents for iron overload diseases. *Thalass Reports*. 2014;4(2046):13–8.
20. Andersen O. Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication. *Chem Rev*. 1999;99(9):2683–710.
21. Nairz M, Weiss G. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis : from anemia to hemochromatosis. *Middle Eur J Med*. 2006;118(15–16):442–62.
22. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):500–10.
23. Gattermann N. The Treatment of Secondary Hemochromatosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(30):499–504.
24. Oliveira F, Rocha S. Iron Metabolism : From Health to Disease. 2014;9(August 2012):1–9.
25. Ozturk Z, Genc GE, Gumuslu S. Minerals in thalassaemia major patients: An overview. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;41:1–9.
26. Clark O, Faleiros E. Cost of the treatment of myelodysplastic syndrome in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;33(1):31–4.
27. Flora SJS, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7:2745–88.
28. Taher AT, Musallam KM, Inati A. Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. 2009;33:S46–57.
29. Cogoni C, Pettinau M, Pilo F, Targhetta C, Zacchedu F. Organ damage and iron overload. *Hematol Meet repots*. 2008;2(5):3–5.
30. Kozlowski H, Janicka-Klos A, Brasun J, Gaggelli E, Valensin D, Valensin G. Copper, iron, and zinc ions homeostasis and their role in neurodegenerative disorders (metal uptake, transport, distribution and regulation). *Coord Chem Rev*. 2009;253:2665–85.
31. Kozlowski H, Luczkowski M, Remelli M, Valensin D. Copper , zinc and iron in neurodegenerative diseases (Alzheimer's , Parkinson's and prion diseases). *Coord Chem Rev*. 2012;256:2129–41.
32. Rivera-mancía S, Pérez-neri I, Ríos C, Tristán-lópez L, Rivera-espinosa L, Montes

- S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. *Chem Biol Interact.* 2010;186:184–99.
33. Hider RC, Ma Y, Molina-Holgado F, Gaeta A, Roy S. Iron chelation as a potential therapy for neurodegenerative disease. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(6):1304–8.
34. Bernhardt P V. Coordination chemistry and biology of chelators for the treatment of iron overload disorders. *Dalt Trans.* 2007;(30):3214–20.
35. DrugBank. Deferoxamine [Internet]. 2017 [Citado a 25 Agosto 2017]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00746>
36. Liu ZD, Hider RC. Design of clinically useful iron(III)-selective chelators. *Med Res Rev.* 2002;22(1):26–64.
37. Hider R. Recent developments centered on orally active iron chelators. *Thalass Reports.* 2014;4(2261):19–27.
38. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento Desferal [Internet]. 2014 [Citado a 19 Abril 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2459&tipo_doc=rcm
39. Novartis. Desferal [Internet]. 2011 [Citado a 27 Abril 2017]. Disponível em: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/desferal.pdf>
40. Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y. Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends Biochem Sci.* 2015;41(3):274–86.
41. DrugBank. Deferiprone [Internet]. 2017 [Citado a 26 Agosto 2017]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08826>
42. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood.* 2003;102(1):17–24.
43. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Ferriprox [Internet]. 2009 [Citado a 25 Maio 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000236/WC500022050.pdf
44. Belmont A, Kwiatkowski JL. Deferiprone for the treatment of transfusional iron overload in thalassemia. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(6):493–503.
45. Simões R V., Veeraperumal S, Serganova IS, Kruchevsky N, Varshavsky J, Blasberg RG, et al. Inhibition of prostate cancer proliferation by Deferiprone. *NMR Biomed.* 2017;3712:1–11.
46. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing Information Ferriprox [Internet]. 2011 [Citado a 12 Junho 2017]. Disponível em:

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021825lbl.pdf
47. Pragourpun K, Sakee U, Fernandez C, Kruanetr S. Deferiprone, a non-toxic reagent for determination of iron in samples via sequential injection analysis. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc.* 2015;142:110–7.
 48. Choudhry VP, Naithani R. Current Status of Iron Overload and Chelation with Deferasirox. *Indian J Pediatr.* 2007;74:759–64.
 49. DrugBank. Deferasirox [Internet]. 2017 [Citado a 3 Setembro 2017]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01609>
 50. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Exjade [Internet]. 2016 [Citado a 28 Julho 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf
 51. Hatcher H, Singh R, Torti F, Torti S. Synthetic and natural iron chelators:therapeutic potencial and clinical use. *Futur Med Chem.* 2009;1(9):1–35.
 52. Novartis. Exjade: Guia para os profissionais de saúde [Internet]. 2017 [Citado a 11 Agosto 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/material_educacional.php?med_id=40452&tipo=101,102

Anexos

A.1: Tabela síntese das reações indesejáveis do fármaco Desferroxamina.(38)

	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
Infeções e Infestações	-	-	-	Mucormicoses	Gastroenterite devido a Yersinia	-
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	-	-	-	-	Alterações sanguíneas	-
Doenças do Sistema Imunitário	-	-	-	-	Choque anafilático	-
					Reação anafilática	
					Edema angioneurótico	
Doenças do Sistema Nervoso	-	Cefaleias	-	-	Perturbações neurológicas	Convulsão
					Neuropatia periférica	
					Parestesias	
Afeções Oculares	-	-	-	Perda de visão	-	-
				Escotoma		
				Degeneração da retina		
				Nevrite ótica		
				Cataratas		
				Diminuição da acuidade visual		
				Visão desfocada		
				Cegueira noturna		
				Defeitos do campo visual		
				Cromatopsia		
Opacidades da córnea						

Agentes Quelantes no Tratamento de Intoxicações por Ferro

(Continuação do anexo A.1)

	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
Afeções do Ouvido e do Labirinto	-	-	Surdez neurosensorial Zumbidos	-	-	-
Vasculopatias	-	-	-	Hipotensão Taquicardia Choque	-	-
Doenças Respiratórias, Torácicas e do Mediastino	-	-	Asma	-	Síndrome de dificuldade respiratória aguda Infiltração Pulmonar	-
Doenças Gastrointestinais	-	Náuseas	Vómitos Dor abdominal	-	Diarreia	-
Doenças dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos	-	Urticária	-	-	Eritema generalizado	-
Doenças Musculoesqueléticas e dos Tecidos Conjuntivos	Artralgia Mialgia	Atraso no crescimento Doenças ósseas	-	-	-	Espasmos musculares
Doenças Renais e Urinárias	-	-	-	-	-	Insuficiência renal aguda Insuficiência renal tubular Creatinina sérica aumentada
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração	Reações no Local de Administração (dor, inchaço, infiltração, eritema, prurido, escaras, crostas)	Pirexia	Reações no Local da Injecção (Vesículas, Edema, Sensação de Queimadura)	-	-	-

A.2: Tabela síntese das reações indesejáveis do fármaco Deferriprona.(43)

	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100,<1/10)	Frequência Desconhecida
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	-	Neutropénia	-
		Agranulocitose	
Doenças do Sistema Imunitário	-	-	Reações de hipersensibilidade
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	-	Aumento do apetite	-
Doenças do sistema nervoso	-	Cefaleia	-
Doenças Gastrointestinais	Náuseas	Diarreia	-
	Dores abdominais		
	Vómitos		
Afeções dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos	-	-	Erupções cutâneas
			Urticária
Afeções Musculoesqueléticas e dos Tecidos Conjuntivos	-	Artralgia	-
Doenças Renais e Urinárias	Cromatúria	-	-
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração	-	Fadiga	-
Exames Complementares de Diagnóstico	-	Aumento das enzimas hepáticas	-

Agentes Quelantes no Tratamento de Intoxicações por Ferro

A.3: Tabela síntese das reações indesejáveis do fármaco Deferasirox.(50)

	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do Sangue e do Sistema Linfático	-	-	-	-	Pancitopenia
					Trombocitopenia
					Anemia agravada
					Neutropenia
Doenças do Sistema Imunitário	-	-	-	-	Reações de hipersensibilidade (anafiláticas e angioedema)
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	-	-	-	-	Acidose metabólica
Perturbações do Foro Psiquiátrico	-	-	Ansiedade	-	-
			Perturbações do sono		
Doenças do Sistema Nervoso	-	Cefaleias	Tonturas	-	-
Afeções Oculares	-	-	Cataratas	Nevrite ótica	-
			Maculopatia		
Afeções do Ouvido e do Labirinto	-	-	Surdez	-	-
Doenças Respiratórias, Torácicas e do Mediastino	-	-	Dor laríngea	-	-
Doenças Gastrointestinais	-	Diarreia	Hemorragia gastrointestinal	Esofagite	Perfuração gastrointestinal
		Obstipação			
		Vómitos	Úlcera gástrica		
		Náuseas			
		Dor abdominal	Úlcera duodenal		
		Distensão abdominal			
		Dispepsia	Gastrite		

Agentes Quelantes no Tratamento de Intoxicações por Ferro

(Continuação do anexo A.3)

	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecido
Afeções Hepatobiliares	-	Aumento das transaminases	Hepatite Colelitíase	-	Insuficiência hepática
Afeções dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos	-	Erupção cutânea Prurido	Alterações da pigmentação	-	Síndrome de Stevens-Johnson Hipersensibilidade vasculite Urticária Eritema multiforme Alopecia Necrólise epidérmica tóxica (NET)
Doenças Renais e Urinárias	Aumento da creatinina sérica	Proteinúria	Doenças tubular renal (Síndrome Fanconi Adquirida) Glicosúria	-	Insuficiência renal aguda Nefrite tubulo-intersticial Nefrolitíase Necrose tubular renal
Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração	-	-	Pirexia Edema Fadiga	-	-