

Revisão / Review

Terapia quelante oral com deferiprona em pacientes com sobrecarga de ferro

Oral iron chelator therapy with deferiprone in patients with overloaded iron

Antônio Fabron Jr¹,
Fernando Tricta²

Apesar da introdução da quelação parenteral de ferro com desferrioxamina há mais de trinta anos, 50% dos pacientes com talassemia major morrem antes dos 35 anos de idade, predominantemente por insuficiência cardíaca secundária a sobrecarga de ferro. Embora a desferrioxamina, possa reduzir ou estabilizar o acúmulo de ferro no corpo, um grande número de pacientes não recebe terapia adequada com este quelante devido principalmente à intolerância a um regime que requer administração parenteral prolongada, cinco a sete dias por semana. Para esses pacientes, a deferiprona, um quelante oralmente ativo, surge com uma alternativa de tratamento para o controle da sobrecarga de ferro. Um grande número de estudos clínicos demonstraram a segurança e eficácia da deferiprona. Estima-se que mais de 6 mil pacientes com sobrecarga de ferro já tenham sido tratados com este quelante, com alguns pacientes tomando a droga por mais de dez anos. A quantidade de ferro excretada induzida pela deferiprona é diretamente influenciada pela dose da droga e pelo grau de sobrecarga de ferro do paciente. Recentemente, demonstrou-se que desferrioxamina e deferiprona exibem capacidades quelantes diversas e que, usados simultaneamente ou numa terapia sequencial, promovem uma excreção de ferro adicional ou sinérgica com rápida redução na carga de ferro do corpo. Pela primeira vez é possível considerar esquemas de quelação individualizados baseados nas necessidades individuais de cada paciente. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003; 25(3):177-188.

Palavras-chave: Deferiprona; desferrioxamina; talassemia; quelação.

Introdução

A terapia quelante de ferro é indispensável para a sobrevida de pacientes com hemossiderose secundária a transfusões de hemácias.^{1,2} Até recentemente, somente um quelante de ferro, a desferrioxamina (DFO), estava disponível para o tratamento clínico destes pacientes. A eficácia e segurança do uso da DFO, bem como sua eficácia em aumentar a sobrevida em pacientes com acúmulo de ferro, tem sido bem documentada durante as últimas duas décadas.^{3,4} Entretanto, muitos paci-

entes com sobrecarga de ferro, não respondem adequadamente à terapia com DFO. A introdução da deferiprona (DFP), um quelante oralmente ativo, surge com uma alternativa de tratamento para o controle da sobrecarga de ferro. Um grande número de estudos clínicos demonstraram a segurança e eficácia da deferiprona. Estima-se que mais de 6 mil pacientes com sobrecarga de ferro já tenham sido tratados com este quelante, com alguns pacientes tomando a droga por mais de dez anos. A quantidade de ferro excretada induzida pela deferiprona é diretamente influenciada pela dose da droga e pelo grau de sobrecarga de ferro do paciente. Recentemente, demonstrou-se que desferrioxamina e deferiprona exibem capacidades quelantes diversas e que, usados simultaneamente ou numa terapia sequencial, promovem uma excreção de ferro adicional ou sinérgica com rápida redução na carga de ferro do corpo. Pela primeira vez é possível considerar esquemas de quelação individualizados baseados nas necessidades individuais de cada paciente. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003; 25(3):177-188.

¹Médico Doutor da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina de Marília-SP - Brasil.

²Diretor Médico, Apotex Research Inc. - Toronto - Canadá.

Correspondência para: Fernando Tricta

Apotex Research Inc.

150 Signet Drive

Weston, ON

Canada - M9L 1T9

Fone/FAX: (416) 407-0332 - E-mail: ftricta@apotex.com

entes não toleram as infusões por via subcutânea ou endovenosa de DFO, por 8 a 12 horas, pelo menos cinco dias por semana.^{7,9} Além disso, em muitos pacientes, a DFO provoca irritação no local das infusões, causa anormalidades ósseas e retardo no crescimento, além de efeitos neurotóxicos visuais e auditivos.^{7,9} A intolerância à terapia quelante é considerada a principal causa de morte em pacientes com acúmulo de ferro, particularmente em pacientes com talassemia maior.^{1,6,7,10} Uma intensa procura por regimes quelantes menos agressivos^{11,14} e por quelantes orais vem sendo desenvolvida nas últimas décadas.¹⁴ Centenas de quelantes foram desenvolvidos, mas somente a deferiprona demonstrou resultados aceitáveis para seu uso na prática clínica.

A deferiprona (1,2 dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, LI) é um quelante sintético, desenvolvido no King's College de Londres em 1984. Estima-se que mais de 6 mil pacientes com sobrecarga de ferro, a maioria deles com talassemia, já tenham recebido tratamento com deferiprona, com alguns pacientes tomando a droga por dez anos ou mais.^{10,15-25} Este artigo oferece uma revisão dos recentes estudos clínicos conduzidos com a deferiprona e as novas perspectivas de seu uso na prática clínica.

Farmacocinética

A deferiprona é um agente quelante do ferro ativo oralmente, que quela preferencialmente o cation ferro trivalente (Fe³⁺), formando um complexo deferiprona/ferro numa proporção molar de 3:1 (3 deferiprona: 1 ferro), o qual é excretado junto com a droga livre. Estudos em animais mostraram que 92% a 99% da dose de deferiprona administrada por via oral é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal.²⁶ Esses achados foram confirmados em pacientes com talassemia maior onde o pico plasmático da droga foi alcançado entre 45 e 60 minutos após a ingestão e que mais de 90% da dose é eliminada como droga livre em cinco a seis horas após a sua administração.²⁷⁻²⁹ A ingestão concomitante de alimentos reduz a velocidade de absorção mas não a quantidade de droga absorvida.^{30,31} Em pacientes com sobrecarga de ferro, aproximadamente 85% da dose de deferiprona ingerida é metabolizada em um conjugado glucoronídeo inativo, que é excretado na urina juntamente com os complexos deferiprona:ferro.^{28,29} Estudos clínicos

mostram que a excreção fecal de ferro corresponde em média a 20% do total eliminado, variando de zero a 60% em alguns pacientes.³²⁻³⁴

Eficácia

A eficácia da deferiprona tem sido avaliada em pacientes com hemossiderose secundária, principalmente naqueles com talassemia maior, pela sua capacidade em promover a excreção de ferro, pelo seu efeito nos níveis de ferritina sérica, e no acúmulo de ferro no fígado e no coração.

Excreção de ferro

Estudos clínicos demonstraram a eficácia da deferiprona em induzir a excreção de ferro em pacientes com hemossiderose.^{15,17,46-47} A quantidade de ferro eliminada é em geral diretamente influenciada pela dose de deferiprona e pelo grau de acúmulo de ferro do paciente.^{15, 46-52} Estudos metabólicos do balanço de ferro mostraram que 25 mg de deferiprona, três vezes ao dia, promovem excreção de ferro semelhante à excreção promovida por 40 mg de desferrioxamina.^{22,37-41, 44-45} Esta dose promove uma excreção de ferro que neutraliza o ferro introduzido pelas transfusões na maioria dos pacientes em regime transfusional crônico. A excreção urinária de ferro em resposta ao uso de deferiprona não é influenciada pela administração concomitante de vitamina C ou de alimentos.^{15,27}

Ferritina sérica

Novos procedimentos como a ressonância (MRI) e a susceptometria (SQUID) magnética vêm sendo desenvolvidos para a avaliação da concentração do ferro nos diversos órgãos. No entanto, a dosagem da ferritina sérica continua a ser o método diagnóstico mais usado na prática clínica para avaliação do acúmulo de ferro. Devido à variabilidade de seus resultados, uma dosagem única da ferritina sérica tem um valor diagnóstico limitado na avaliação da eficácia de uma terapia quelante.¹⁰ Entretanto, dosagens seriadas da ferritina geralmente refletem as alterações da concentração de ferro no fígado e fornecem uma indicação relativamente precisa da eficácia da terapia quelante, indicando se o acúmulo de ferro está estático, aumentando ou diminuindo.⁴⁰⁻⁴² Em adição, o nível da ferritina sérica continua a ser considerado o fator prognóstico mais importante em pacientes com acúmulo de ferro.^{13, 44}

Os estudos clínicos com deferiprona demonstram que o seu uso diminui ou estabiliza os níveis de ferritina sérica em pacientes em regime transfusional crônico (Figura 1).⁴²⁻⁴⁵⁻⁴⁷ Estudos comparativos mostram que a deferiprona tem eficácia semelhante à da DFO.⁴²⁻⁴⁸ Similarmente ao que se observa com DFO,⁴⁹ a intensidade da resposta à deferiprona é diretamente proporcional à dose utilizada e à sobrecarga de ferro ao início do tratamento. Pacientes com carga inicial de ferro mais altas têm os maiores declínios durante o tratamento com deferiprona, enquanto pacientes com sobrecarga menor apresentam uma estabilização ou discreto aumento nos níveis de ferritina sérica.¹⁶⁻⁴⁵⁻⁴⁷ Ceci e colaboradores, estudando 532 pacientes em uso de deferiprona, observaram que pacientes que iniciaram tratamento com níveis de ferritina sérica >4.000mg/l mostraram uma significativa e persistente queda na ferritina sérica, ao passo que pacientes que iniciaram tratamento com níveis de ferritina <2.000mg/l não mostraram significativas alterações.¹⁷ Em adição, Wonke e colaboradores, mostraram em nove pacientes considerados inadequadamente quelados na dose de 75mg/kg/dia de deferiprona, que um pequeno aumento da dose para 83-100 mg/kg/dia ou sua combinação com DFO produziu uma queda significativa no nível de ferritina e na concentração hepática de ferro em

poucos meses de tratamento e sem novos efeitos colaterais.⁵⁰

Concentração de ferro hepático

A determinação da concentração de ferro hepático (CFH) tem a vantagem de medir a quantidade de ferro no órgão que apresenta a maior sobrecarga deste mineral, e a sua concentração proporciona uma estimativa relativamente precisa do ferro corpóreo total.⁵¹ A CFH pode ser determinada pela dosagem bioquímica de fragmentos hepáticos obtidos por biópsias ou por biosusceptometria magnética (SQUID). Entretanto, devido à inconveniência de biópsias hepáticas repetidas e à reduzida disponibilidade do SQUID (só quatro aparelhos, dois nos EUA e dois na Europa estão atualmente ativos para uso clínico), poucos estudos utilizaram determinações sequenciais da CFH para avaliar o efeito da terapia quelante com desferrioxamina ou com deferiprona. Em adição, a CFH avaliada em fragmentos de biópsia pode apresentar grande variabilidade, que pode dificultar a interpretação do efeito quelante em alguns pacientes. Essa variabilidade pode ser explicada por fatores tais como o tamanho inadequado das amostras obtidas pelas biópsias e pela distribuição heterogênea do ferro no parênquima hepático, particularmente na presença de severa fibrose ou cirrose.⁵²⁻⁵⁵ Mais recentemente, vem se tentando avaliar a CFH com o uso de ressonância magnética (MRI).

Os estudos que avaliaram a CFH durante tratamento com a deferiprona mostram resultados semelhantes aos da ferritina sérica, com sua diminuição ou estabilização apesar do contínuo acúmulo do ferro transfusional (Tabela 1).⁵¹⁻⁵³⁻⁵⁴⁻⁵⁶⁻⁵⁷ Em um dos estudos, os autores compararam a eficácia da deferiprona e da DFO na mudança da CFH, avaliada através de biópsias hepáticas, em pacientes com talassemia major.⁴² Os autores mostraram que a deferiprona e a DFO foram igualmente eficazes na diminuição dos níveis de ferro hepático.

Ferro cardíaco

Uma vez que a doença cardíaca é responsável pela maioria das mortes de pacientes com talassemia ma-

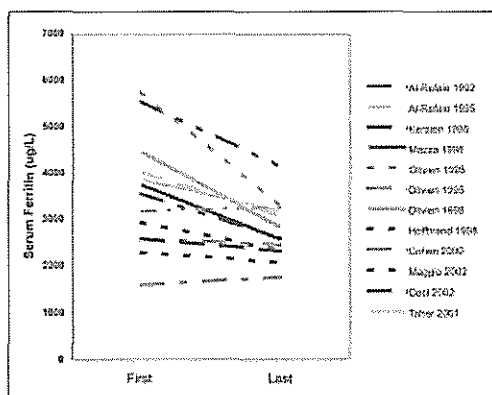


Fig. - Níveis de ferritina sérica em pacientes em regime transfusional crônico tratados com deferiprona. Cada linha representa a média dos níveis de ferritina ao início e ao final do tratamento com deferiprona nos pacientes participantes em cada um dos estudos acima

jor (78%), a redução da carga de ferro no coração é o componente mais essencial da terapia quelante.⁵⁸

Métodos variados da ressonância magnética têm sido usados para avaliar a carga de ferro no coração. Estes estudos demonstram que a deferiprona é tão eficaz ou superior à DFO na remoção de ferro cardíaco, como mostram os estudos na tabela 2. Maggio e colaboradores compararam a concentração cardíaca de ferro utilizando MRI em 145 pacientes tratados com deferiprona ou DFO.⁴² Após um ano de estudo, o uso de ambos os quelantes promoveu um aumento semelhante na intensidade do sinal da ressonância magnética, compatível com uma diminuição do ferro cardíaco. Estudos mais longos e com técnicas consideradas mais precisas da ressonância magnética mostram uma maior eficácia da deferiprona na remoção de ferro cardíaco do que o uso da DFO por via subcutânea. Um outro estudo randomizado, que avaliou pacientes tratados com deferiprona ou desferrioxamina por um período médio de 22 meses, mostrou uma melhora significativa no tempo de relaxamento T2, compatível com a redução no ferro cardíaco, em pacientes tratados com deferiprona (T2 inicial = 23,9±6,4 ms; final = 32,4±9,3 ms; p < 0.0005), mas inalterado nos pacientes tratados com DFO (inicial = 21,4±7,9; final = 21,7±6,9 ms; p > 0.67).⁵⁹ Numa avaliação de um outro grupo de pacientes recebendo deferiprona por um período mais longo (2,9±1,3 anos), os mesmos autores também observaram uma significativa melhora no tempo de relaxamento T2 no coração (T2 inicial = 26,6±8,4 ms; final = 30,5±6,7 ms; p < 0.005).⁶⁰

Mais recentemente, um estudo demonstrou que a avaliação de T2* (T2 estrela) é um método promissor para o diagnóstico precoce de sobre-

carga de ferro no miocárdio. Os autores avaliaram a concentração de ferro do coração e a função cardíaca em pacientes tratados por pelo menos três anos com a deferiprona ou DFO. A deferiprona foi não somente mais eficaz que a DFO na remoção de ferro do coração como também na melhora da função cardíaca.⁶¹ Pennel & Bland demonstraram que o T2* tem melhor efeito preditivo da disfunção ventricular que a ferritina sérica ou a concentração hepática de ferro.⁶²

Outra indicação da maior eficácia da deferiprona em relação à DFO na redução do ferro cardíaco foi demonstrada num estudo retrospectivo que comparou a ocorrência de cardiopatias e a sobrevida em pacientes com talassemia major tratados com deferiprona ou DFO, por um período mínimo de quatro anos em um único centro de tratamento. Ao final do período de estudo, a incidência de cardiopatias nos pacientes tratados com deferiprona foi quatro vezes menos frequente que nos pacientes tratados com DFO (p = 0.007). Os três pacientes que morreram devido a insuficiência cardíaca durante o período de estudo haviam sido tratados somente com DFO.⁶⁴

O mecanismo do aparente melhor efeito cardioprotetor da deferiprona pode ser devido à sua maior lipofiliabilidade e menor peso molecular que a DFO, o que facilita sua passagem através da membrana celular e uma quelação mais eficaz do ferro intracelular.⁶⁴

Apesar dos dados globais disponíveis demonstrarem que a eficácia da deferiprona é comparável, se não superior, àquela da DFO na remoção do ferro cardíaco, não se conhece ainda a eficácia da deferiprona em pacientes com falência cardíaca secundária a sobrecarga de ferro. Para

Tabela 1
Média da concentração de ferro hepático ao início e ao final da terapia quelante com deferiprona em pacientes em regime transfusional crônico

Autor	Método de mensuração	Nº de pacientes	Dose (mg/kg/dia)	Duração (anos)	Ferro hepático	
					Inicial	Final
Mazza et al ⁽⁷²⁾	Biópsia	20	70	> 1	16,2 mg/g	21,0 mg
Oliveri et al ⁽⁷³⁾	SQUID ou biópsia	21	75	3,1	80,7 µmol/g	46,8 µmol/g
Oliveri et al ⁽⁵⁴⁾	SQUID ou biópsia	18	75	4,6	88,7 µmol/g	65,5 µmol/g
Maggio et al ⁽⁴²⁾	NMR	71	75	1,0	0,83 ISR	0,89 ISR
	Biópsia	20	75	2,5	4,4 mg/g	2,3 mg/g

SQUID = Superconducting Quantum Interference Device Biosusceptometer

Tabela 2
Concentração de ferro cardíaco, avaliada por Ressonância Magnética, em pacientes com talassemia maior durante terapia quelante com deferiprona ou desferrioxamina (DFO)

Autor	Método de mensuração	Duração da terapia quelante	Quelante	MRI cardíaco (média)		p
				Inicial	Final	
Maggio et al (42)	NMR Proporção da intensidade do sinal	1 ano	Deferiprona 75 mg/kg/dia DFO	1,06 ISR 0,98 ISR	1,18 ISR 1,12 ISR	<0,05 <0,01
Ovitt et al (109)	MRI T2 Tempo de relaxamento (Normal > 32 ms)	18 - 23 meses	Deferiprona 75 mg/kg/dia DFO 50 mg/kg 5 days per week	23,9 ms 21,4 ms	32,4 ms 21,7	<0,0005 >0,57
O'Brien et al (109)	MRI T2 Tempo de relaxamento (Normal > 32 ms)	2,9 anos	75 mg/kg/dia	26,6 ms	30,5 ms	<0,005
Anderson et al (61)	MRI T2 (Normal > 20 ms)	> 3 years	Deferiprona 80 mg/kg/dia DFO 37 mg/kg 5 days per week	Não disponível	34,0 ms 11,4 ms	0,02

carum agranulocitose, artralgia, sintomas gastro-intestinais e flutuações no nível sérico das enzimas hepáticas como os principais efeitos colaterais da terapia com deferiprona.

Agranulocitose e neutropenia

Agranulocitose transitória (neutrófilos de 0 a $0,5 \times 10^9/l$) é a reação adversa mais grave associada com o uso da deferiprona, sendo observada em aproximadamente 1% dos pacientes.⁵⁶⁻⁶² A causa de agranulocitose durante o tratamento com deferiprona é incerta.⁶³ Estudos em animais sem sobrecarga de ferro mostram que a deferiprona tem um efeito dose-dependente na produção de "duar",⁶⁴ mas, em humanos, agranulocitose pode ocorrer uma ocorrência idiossincrática.⁶⁵ Nenhum efeito clínico descrito especificamente para este último é observado em pacientes com agranulocitose, exames de sangue eram realizados semanalmente e a contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $1,5 \times 10^9/l$ era confirmada, a droga era descontinuada. Nesse estudo, a agranulocitose foi diagnosticada em um (0,5%) de 187 pacientes estudados, correspondente a uma incidência de 0,6 por 100 pacientes/anos de terapia.⁶⁶ Outros estudos confirmaram a baixa frequência da agranulocitose e a sua resolução após a suspensão da deferiprona ou com o uso de fator de crescimento de granulócitos

estes pacientes, o tratamento recomendado continua a ser a infusão endovenosa contínua com DFO. No entanto, como a infusão endovenosa continua de DFO não é eficaz em todos os pacientes,^{65,66} estudos prospectivos são necessários para avaliar se a deferiprona sozinha ou em combinação com DFO pode aumentar a recuperação de pacientes com falência cardíaca.

Qualidade de vida

Em termos de qualidade de vida, o uso do deferiprona tem sido associado com uma significante melhoria na qualidade de vida dos pacientes com talassemia. A troca de infusões subcutâneas de DFO pela deferiprona oral foi associada com uma diminuição no Perfil de Impacto da Doença, de $5,2 \pm 7,0$ para $2,2 \pm 2,3$ ($p < 0,05$), consistente com uma melhoria na qualidade de vida.⁶⁷ A melhoria na qualidade de vida com a mudança da terapia quelante parenteral para oral foi também demonstrada por Zahed e colaboradores.⁶⁸

Segurança clínica

A segurança clínica no uso da deferiprona foi avaliada em aproximadamente mil pacientes, alguns deles tratados com este quelante por mais de dez anos.^{69,70} Os estudos clínicos identifi-

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.