

## SOBRECARGA DE $\text{Fe}^{2+}$ TRANSFUSIONAL

**Paula Fernanda Passianoto Megid**

Biomédica – FITL/AEMS;  
Esp. em Hematologia Clínica e Laboratorial – Academia de Ciências e Tecnologia;  
Esp. em Docência e Gestão na Educação Superior – UNOESTE;  
Graduanda em Farmácia – FITL/AEMS

**Mikaela Vidal Ferreira**

Graduanda em Farmácia,  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Thiago Alves de Sousa**

Fisioterapeuta – FITL/AEMS

**Deigilan Cestari Esteves**

Mestre em Meio Ambiente em Desenvolvimento – UNOESTE  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

### RESUMO

O íon  $\text{Fe}^{2+}$  é essencial para o corpo humano, nos processos fisiológicos, sendo importante na composição da hemoglobina nos eritrócitos. No entanto, o excesso desse íon é prejudicial e induz ao dano tecidual. Os excessos podem ser classificados como primária e secundária, sendo a primária causada por defeitos genéticos e a secundária pode ser encontrada em patologias congênitas e adquiridas. O excesso de  $\text{Fe}^{2+}$  transfusional, ocorre pelo acúmulo desse íon devido a múltiplas transfusões, ou seja, esse íon não consegue ser excretado, o  $\text{Fe}^{2+}$  quando encontrado livre pode se oxidar irreversivelmente para a forma  $\text{Fe}^{3+}$  danosa ao organismo. O diagnóstico é clínico e laboratorial, no entanto pode ser feito biópsia hepática e exames de imagem. O método mais eficaz para a sobrecarga desse íon é administrando ferroquelantes, que melhora a condição de vida desses pacientes. Este estudo tem o objetivo de descrever a sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  e suas consequências. O estudo baseou-se em pesquisas bibliográficas analisados dados da literatura nacional e internacional, entre 2000-2017.

**PALAVRAS-CHAVE:** sobrecarga de ferro; excesso de ferro transfusional; quelantes de ferro.

### 1 INTRODUÇÃO

O íon ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) é um componente primordial para maior parte dos processos fisiológicos do organismo humano, exercendo função essencial no metabolismo energético celular (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

No entanto, é altamente reativo e torna-se prejudicial ao organismo quando livre, com isso, fez com que os organismos elevados criassem estruturas elaboradas capazes de conservar o  $\text{Fe}^{2+}$  conectado à proteína de transporte ou armazenado sob a forma de ferritina e/ou hemossiderina, com o objetivo de precaver ou balizar a participação do  $\text{Fe}^{2+}$  em reações oxidativas danosas ao organismo, acarretando

depósitos de ferritina e/ou hemossiderina em vários tecidos, incluindo fígado, baço, coração, artérias, cérebro e macrófagos alveolares (MARQUES, 2015; CANÇADO, 2007).

No adulto, a quantidade total de  $Fe^{2+}$  é aproximadamente 3,5-4,0 g; a maior parte (1,5-3,0 g) está ligada ao grupo heme das hemoglobinas e é fundamental para a oxigenação dos tecidos, e a outra parte está armazenada sob forma de ferritina ou de hemossiderina nas células do sistema mononuclear fagocitário, especialmente no fígado, na medula óssea e no baço (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

A sobrecarga de  $Fe^{2+}$  pode ser categorizada em primária ou secundária. A sobrecarga de  $Fe^{2+}$  primária ocorre devido a circunstâncias resultantes de aberração primária do processo de regulação de homeostasia do  $Fe^{2+}$  no organismo, ou seja, são notadas em pacientes com hemocromatose hereditária (*HH*), os quais proporcionam um aumento incorreto da absorção intestinal de  $Fe^{2+}$ , na maior parte das vezes está coligado à mutação do gene *HFE* (WAHLBRINK et al., 2016; CANÇADO, 2007).

A sobrecarga de  $Fe^{2+}$  secundária pode ser notada em patologias congênitas ou adquiridas que apresentam eritropoese indevida e/ou anemia hemolítica e precisam de múltiplas transfusões de concentrados de hemácias, todavia, pode ser observada em pacientes com talassemia  $\beta$  maior e em outras situações como síndrome mielodisplásica, anemia falciforme, anemia de Fanconi, entre outras (CANÇADO, 2007).

A toxicidade pode ocorrer tanto por uma única dose excessiva de  $Fe^{2+}$  quanto por acúmulo crônico proveniente de dietas, uso inadequado de sais de  $Fe^{2+}$  ou então por transfusões sanguíneas (BRASIL, 2013). O mecanismo essencial da toxicidade do  $Fe^{2+}$  está relacionado com o ferro livre ( $Fe^{3+}$ ), ou seja, não conectado à transferrina, ocorre a partir do período ao qual a contagem de ferro absorvido excede a capacidade ferroquelante do organismo (CANÇADO, 2007).

O procedimento para seu diagnóstico é clínico e laboratorial, no entanto, podem-se realizar biópsias hepáticas e exames de imagem para confirmação, porém são dispensáveis devido a seus altos custo e risco (BRASIL, 2013).

O tratamento para sobrecarga de  $Fe^{2+}$  ( $Fe^{2+}$  se oxida a  $Fe^{3+}$ ) ocorre através de agentes quelantes de  $Fe^{3+}$ , uma alternativa para pacientes que são submetidos a transfusões de concentrados de hemácias recorrentes (FERREIRA et al., 2015).

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é descrever a sobrecarga secundária de  $\text{Fe}^{2+}$  e suas consequências.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo baseou-se em pesquisas bibliográficas em bases de dados da literatura nacional e internacional. Foram coletados no período de março a junho de 2018, artigos científicos entre 2000-2017 tendo como fonte, bases de dados virtuais, tais como: as bases da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, BIREME), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Pubmed. As palavras-chave utilizadas foram sobrecarga de ferro, excesso de ferro transfusional e quelantes de ferro.

## 4 METABOLISMO DO $\text{Fe}^{2+}$ E DO $\text{Fe}^{3+}$ NO ORGANISMO

O  $\text{Fe}^{2+}$  é adquirido por meio da dieta e pelo reaproveitamento de eritrócitos senescentes, ou seja, pelo consumo de carnes vermelhas e derivados de animais que se encontram complexados no grupo heme (mais fácil de ser absorvida), e em vegetais e grãos o tipo não heme, que está especialmente na forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ) (MARQUES, 2015; GROTO, 2010).

A absorção de  $\text{Fe}^{2+}$  em seres humanos é regulada pelos estoques de  $\text{Fe}^{2+}$  e a taxa da eritropoese (MUÑOZ; VILLAR; GARCÍA-ERCE, 2009).

Nos enterócitos, o ferro inorgânico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) da dieta é reduzida à forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ) pela citocromo b duodenal (DCYTB) sendo então absorvido pela transportadora de metal divalente (DMT-1), que também transporta manganês ( $\text{Mn}^{2+}$ ), cobalto ( $\text{Co}^{2+}$ ), cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ) e zinco ( $\text{Zn}^{2+}$ ). O  $\text{Fe}^{2+}$  heme advindo da carne vermelha é absorvido no enterócito pela proteína transportadora do heme (HPC1) sendo liberado da protoporfirina pela ação da heme oxigenase. Em seguida à absorção no meio intracelular de determinada quantidade de  $\text{Fe}^{2+}$ , que é convertida em  $\text{Fe}^{3+}$  e que vai se ligar a ferritina, o restante de  $\text{Fe}^{2+}$  se liga ao transportador basolateral, a ferroportina, e é levado para o sangue para ser convertido em  $\text{Fe}^{3+}$  pela ação da ferroxidase de hefaestina, ligando-se depois à transferrina (MUÑOZ;

VILLAR; GARCÍA-ERCE, 2009; SIDDIQUE; KOWDLEY, 2012; MARQUES, 2015). No entanto, além da absorção intestinal, a fagocitose e a degradação de hemácias senescentes são um meio importante de  $Fe^{2+}$  para o organismo (25-30 mg por dia), sendo uma quantidade satisfatória para manter a hematopoese diária. Esse processo é executado especialmente pelos macrófagos do baço e medula óssea e em menor proporção nas células de Kupffer no fígado, que causa a liberação de  $Fe^{2+}$  e bilirrubina, ou seja, o  $Fe^{2+}$  pode então ser retido nas moléculas de ferritina no macrófago ou exportado pela ferroportina para circulação (MARQUES, 2015; GROTO, 2010).

O  $Fe^{2+}$  é excretado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e epidérmicas ou sangramento menstrual. Entretanto, em situações de sobrecarga de  $Fe^{2+}$ , como o organismo não possui mecanismo específicos que regulem a eliminação, o equilíbrio do  $Fe^{2+}$  corporal necessita de especial comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque (MARQUES, 2015).

## 5 SOBRECARGA DE $Fe^{2+}$

A sobrecarga de  $Fe^{2+}$  pode ser categorizada em primária ou secundária, sendo que a primária ocorre devido a circunstâncias decorrentes de falha primária do processo de regulação de homeostasia do  $Fe^{2+}$  no organismo, ou seja, são observadas em pacientes com hemocromatose hereditária (*HH*), os quais exibem um aumento inadequado da absorção intestinal de  $Fe^{2+}$ , na maior parte das vezes está relacionado à mutação do gene *HFE* (WAHLBRINK et al., 2016; CANÇADO, 2007).

As principais desordens de linhagem secundária ocorrem devido à sobrecarga de  $Fe^{2+}$  são as hematológicas: talassemia (maior e intermediária), anemias sideroblásticas (adquiridas ou congênitas), anemias diseritropoiéticas (deficiência de piruvato kinase, anemia perniciosa crônica, esferocitose hereditária, anemia falciforme e síndrome mielodisblástica) (SIDDIQUE; KOWDLEY, 2012).

Os aparecimentos clínicos relacionados à sobrecarga de  $Fe^{2+}$  dependem do tipo dessa sobrecarga, ou seja, da quantidade de  $Fe^{3+}$  em excesso, da agilidade de instalação do acúmulo de  $Fe^{3+}$  e do período de exposição do organismo ao  $Fe^{3+}$  livre (KUSHNER et al., 2001).

Normalmente, o  $\text{Fe}^{2+}$  está presente no plasma e nas células ligadas a compostos que o tornam inativo. A sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  deixa uma fração de ferro livre e ativo a oxidorredução, ou seja, leva à geração de excesso de radicais livres como nas espécies reativas de  $\text{O}_2$ . Esta condição perturba o equilíbrio de oxidorredução celular entre oxidantes e antioxidantes, induzindo ao estresse oxidativo, ou seja, o  $\text{Fe}^{2+}$  se oxida a  $\text{Fe}^{3+}$ . Os radicais livres se ligam a vários componentes celulares, tornando-os tóxicos para os órgãos vitais (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017).

No início, podem-se observar sintomas comumente inespecíficos, sendo os mais comuns: fadiga, dor abdominal, artralgia/artrite, perda de peso e diminuição da libido ou impotência. Já os sinais clínicos mais frequentes são: hepatoesplenomegalia, baixa estatura e artropatia (CANÇADO, 2007).

### 5.1 Sobrecarga de $\text{Fe}^{2+}$ Transfusional

O corpo humano não dispõe de um mecanismo específico para excretar o excesso de  $\text{Fe}^{3+}$ , transfusões realizadas por um longo período inexoravelmente levam ao surgimento da sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$ . Com múltiplas transfusões, os macrófagos e hepatócitos não são mais capazes de reter e estocar o  $\text{Fe}^{2+}$  excedente. O  $\text{Fe}^{3+}$  entra então na circulação em quantidades excedentes de transporte da transferrina, e com isso aparece na circulação o  $\text{Fe}^{3+}$  (o ferro não ligado à transferrina) que se ligam a outro ligantes que não é a transferrina, ou seja, essa forma é bastante reativa, levando a sobrecarga e conseqüentemente a danos teciduais (KAPLAN; WARD; DE DOMENICO, 2011).

A sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  está relacionada a muitas desordens morfológicas e funcionais em diversos órgãos, sendo o fígado, o principal órgão de armazenagem de  $\text{Fe}^{3+}$ . Os pacientes assintomáticos podem apresentar aumento do fígado e elevados níveis de aminotransferase sérica (MARQUES, 2015). O acúmulo hepático de  $\text{Fe}^{3+}$  já se manifesta no segundo ano de terapia transfusional, que pode resultar em fibrose portal (BRASIL, 2013).

Nota-se sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  secundária em patologias congênitas ou adquiridas que apresentam eritropoese ineficaz e/ou em anemia hemolítica, condições em que há necessidade de múltiplas transfusões de concentrado de hemácias. No entanto, verifica-se também em pacientes com talassemia  $\beta$  maior e em outras situações como anemia falciforme, síndrome mielodisplásica, anemia de

Fanconi, entre outras (CANÇADO, 2007). Muitas dessas doenças, especialmente a talassemia e síndrome mielodisplásica, levam à necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas, o que agrava a sobrecarga de  $Fe^{2+}$  ao longo do tempo, pois uma unidade de concentrado de hemácias contém entre 200-250 mg de  $Fe^{2+}$ , sendo absorvido 8-16 mg de  $Fe^{2+}$  ao dia e a perda natural diária é de 1-2 mg (MARQUES, 2015; BRASIL, 2013). Consequentemente, um paciente que recebe duas unidades de concentrado de hemácias por mês, recebe vinte e quatro unidades por ano, ou seja, de 4,8-6,0 g de  $Fe^{2+}$  em um ano, mais que o nível de  $Fe^{2+}$  corporal normal (3,0-4,0 g). Em quatro anos, esse paciente recebe cerca de 20-25 g de  $Fe^{2+}$ , níveis em que ocorrem as consequências da sobrecarga de  $Fe^{2+}$  (MARQUES, 2015).

Nos pacientes que precisam de transfusões regulares, observam-se depósitos de  $Fe^{3+}$  no parênquima de vários órgãos com potencial para causar toxicidade e também lesões após aproximadamente um ano do início do tratamento. As complicações mais frequentes pelo depósito de  $Fe^{3+}$  nos indivíduos poli-transfundidos por tempo prolongado sem tratamento com quelantes são as disfunções cardíacas, hepáticas e endócrinas (KUSHNER et al., 2001).

No fígado, o  $Fe^{3+}$  é acumulado nas células de Kupffer em consequência da fagocitose de hepatócitos necróticos carregados de  $Fe^{3+}$  ou da incorporação de ferritina e hemossiderina provindas de hepatócitos danificados (NAOUM, 2006).

O excesso de  $Fe^{3+}$  no parênquima hepático provoca a formação de colágeno e o desenvolvimento de fibrose portal, podendo induzir o quadro de cirrose nos casos graves (KUSHNER et al., 2001).

O portador de sobrecarga de  $Fe^{2+}$  permanece assintomático enquanto os níveis de  $Fe^{3+}$  acumulado não são superiores a 60 g. Na medida em que há um progressivo acúmulo de  $Fe^{3+}$ , ocorre a deposição em diversos tecidos, dando origem aos sinais e sintomas (BEUTLER et al., 2000).

A pigmentação marrom da pele em pacientes com sobrecarga de  $Fe^{2+}$  é muito comum, devido à melanina e à deposição de  $Fe^{3+}$  na camada basal da epiderme e em torno de glândulas sudoríparas, sendo mais pronunciada nas regiões onde a pele é exposta ao sol, como face, pescoço, antebraço, dorso das mãos, pernas e velhas cicatrizes (SIDDIQUE; KOWDLEY, 2012).

Nos indivíduos poli-transfundidos, a disfunção endócrina pela sobrecarga de  $Fe^{2+}$  pode resultar no desenvolvimento de *diabetes mellitus*, além de manifestações

decorrentes de depósitos na hipófise anterior, na tireoide, na paratireoide e nas glândulas adrenais (NAOUM, 2006).

Após aproximadamente dois anos de transfusão, sem a administração de tratamento adequado, observa-se outros sinais e sintomas, por exemplo: fibrose portal; cirrose hepática e insuficiência hepática; adelgaçamento e hiperpigmentação da pele (CANÇADO, 2007).

O dano cardíaco é um dos principais problemas da sobrecarga de  $Fe^{2+}$  transfusional e é responsável pelo óbito de pacientes, as manifestações cardíacas ocorrem devido ao acúmulo de  $Fe^{3+}$  nas células miocárdicas, especialmente aquelas que estão na parede ventricular e no septo, nos músculos papilares e no epicárdio, sendo observados após oito a dez anos de transfusão em pacientes sem quelação, como: miocardiopatia, arritmia e insuficiência cardíaca, que podem evoluir como miocardite e hipertensão pulmonar (CHENG; LIAN, 2013; CANÇADO, 2007).

## **6 DIAGNÓSTICO DA SOBRECARGA DE $Fe^{2+}$ TRANSFUSIONAL**

A quantidade de  $Fe^{3+}$  presente no organismo pode ser determinada por meio de exames bioquímicos, biópsia hepática e exames de imagem (NAOUM, 2006).

Os principais exames bioquímicos utilizados na avaliação de sobrecarga de  $Fe^{2+}$  consistem nas determinações de ferro sérico, saturação da transferrina e da ferritina sérica (NAOUM, 2006).

O ferro sérico tem pouca importância nesse contexto, mas sua determinação é obrigatória para o cálculo da saturação de transferrina. A saturação de transferrina está frequentemente elevada (acima de 50%) na vigência de sobrecarga de  $Fe^{2+}$ , antes mesmo da elevação dos valores da ferritina sérica (NAOUM, 2006).

A avaliação dos níveis de ferritina sérica é utilizada com frequência para a avaliação de sobrecarga de  $Fe^{2+}$ . No entanto, é sabido que os seus níveis são influenciados por condições como infecções, quadros inflamatórios e deficiência de ascorbato. Este método é bastante útil no monitoramento da resposta ao tratamento de quelação de ferro, porém não na avaliação do nível de ferro corporal total (GATTERMANN; RACHMILEWITZ, 2011).

Em pacientes poli-transfundidos, os valores de ferritina sérica se correlacionam com a quantidade de  $Fe^{3+}$  armazenado no fígado desses indivíduos, além do mais, valores de ferritina persistentemente superiores a 2.500  $\mu\text{g/L}$  estão

associados a maior incidência de lesão cardíaca e morte por cardiopatia. No entanto, a ferritina plasmática comporta-se também como proteína de fase aguda, sendo secretadas durante quadros infecciosos, neoplasias, processos inflamatórios e lesões teciduais, logo, os resultados alterados são de difícil interpretação pois não refletem necessariamente a presença de  $\text{Fe}^{3+}$  em excesso no organismo (NAOUM, 2006; PORTER, 2005).

A interpretação de valores sequenciais de ferritina sérica associados aos da saturação de transferrina ajudam a distinguir as situações reais de sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  daquelas secundárias à resposta inflamatória em grande parte dos casos, sem a necessidade de utilizar testes invasivos (NAOUM, 2006).

O fígado é o principal órgão de depósito de  $\text{Fe}^{3+}$ , a determinação da concentração de  $\text{Fe}^{3+}$  hepática obtida por meio de biópsia é tida como o “padrão ouro” para a avaliação do ferro corporal total e, conseqüentemente, para a quantificação da sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  no organismo. Entretanto, a natureza invasiva do procedimento aliada à necessidade de se obter uma quantidade substancial de material (cerca de 4,0 mg) para uma análise acurada limita a utilização desse método, é uma técnica invasiva e, portanto, possui risco inerentes ao procedimento (NAOUM, 2006).

Outro método eficaz para avaliação da sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  é a determinação não invasiva do  $\text{Fe}^{3+}$  hepático por biosusceptometria magnética. Apesar de manter excelente correlação com os resultados obtidos de biópsia hepática, é um método de alto custo e de difícil acesso (NAOUM, 2006; PORTER, 2005).

A abordagem não invasiva e de boa precisão pela ressonância magnética  $\text{T}_2^*$  quantifica o conteúdo hepático de  $\text{Fe}^{3+}$ . Essa metodologia permite mensurar a quantidade de  $\text{Fe}^{3+}$  hepático e calcular o ferro corporal total, porém nem sempre é de fácil acesso (GATTERMANN; RACHMILEWITZ, 2011; ALÚSTIZA et al., 2004).

A estimativa do ferro corporal total e da distribuição do  $\text{Fe}^{3+}$  nos tecidos é fundamental para o diagnóstico da sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  e para o monitoramento em tratamentos de quelação (GATTERMANN; RACHMILEWITZ, 2011).

## **7 TRATAMENTO DA SOBRECARGA DE $\text{Fe}^{2+}$ TRANSFUSIONAL**

O efeito tóxico da sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  ( $\text{Fe}^{2+}$  livre oxida a  $\text{Fe}^{3+}$ ) transfusional pode ser diminuído quando tratados com quelantes de  $\text{Fe}^{3+}$  que entram nas células,

ligam o  $\text{Fe}^{3+}$  livre e o removem do corpo através da urina e fezes. A toxicidade do  $\text{Fe}^{3+}$  pode também ser melhorada pelo tratamento com antioxidantes que eliminam os radicais livres e/ou corrigem os seus danos (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017).

Até o momento, a melhor forma para prevenir ou tratar as complicações decorrentes da sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  por múltiplas transfusões é a utilização de quelantes de  $\text{Fe}^{3+}$  que se ligam a esse elemento e promovem a sua excreção (NAOUN, 2006).

A terapia de quelantes de  $\text{Fe}^{3+}$  são muito importantes para a sobrevida de pacientes que necessitam de transfusão de concentrado de hemácias periodicamente, considerando que quanto maior o excesso de  $\text{Fe}^{3+}$ , maiores as taxas de mortalidade, enquanto observa-se a conexão favorável entre quelação adequada de  $\text{Fe}^{3+}$ , qualidade de vida e sobrevida (CANÇADO, 2007).

Três quelantes de  $\text{Fe}^{3+}$  estão atualmente em uso clínico, Desferroxamina (DFO, Desferal), Deferiprona (Ferriprox) e Deferasirox (Exjade) (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017).

### **7.1 Desferroxamina (DFO, Desferal)**

A DFO, lançada no mercado no início da década de 1970, continua sendo, até o momento, o agente quelante de  $\text{Fe}^{3+}$  mais utilizado para o tratamento padrão de pacientes com sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  transfusional, principalmente em pacientes talassêmicos  $\beta$  maior. Indicada em outras qualidades de sobrecarga de  $\text{Fe}^{2+}$  e intoxicação por alumínio, a DFO tem alto peso molecular e é formada de uma molécula hexavalente, que anexa  $\text{Fe}^{3+}$  em uma proporção de 1:1 (HIGGS; ENGEL; STAMATOYANNOPOULOS, 2012; CANÇADO, 2007).

O uso adequado de DFO durante às transfusões regulares de concentrado de hemácias permitem a redução dos problemas hepáticos e endócrinos, prevenção de patologias cardíacas, normalização do crescimento, além de melhoria da condição de vida e sobrevida destes pacientes (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017; CANÇADO, 2007).

A DFO deve ser administrada por via subcutânea através de equipamento infusor ou intravenosa, pois exhibe absorção gastrointestinal reduzida quando administrada por via oral. A excreção do complexo DFO: $\text{Fe}^{3+}$  (1:1) é predominantemente renal (HIGGS; ENGEL; STAMATOYANNOPOULOS, 2012; CANÇADO, 2007).

As principais reações adversas relacionadas à DFO são: inflamações no local de aplicação, alterações oculares, auditivas, infecção (principalmente pela *Yersinia ssp*) e retardo de crescimento (CANÇADO, 2007).

## 7.2 Deferiprona (Ferriprox)

Deferiprona (1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridona) é um quelante sintético disponível para uso clínico a partir de 1987 e comercializado de 1995 até os dias atuais. Uma molécula bivalente onde três moléculas deste fármaco ligam-se a uma molécula de ferro ( $Fe^{3+}$ ), compondo o complexo deferiprona: $Fe^{3+}$  (3:1). Aconselhado apenas para pacientes com talassemia  $\beta$  maior que não toleram ou não obtém resposta apropriada ao DFO (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017; CANÇADO, 2007).

Suas características farmacocinéticas, ingerida por via oral, é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal, alcançando concentrações plasmáticas elevadas entre 45-60 minutos, e menores entre cinco e seis horas após sua administração (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017; CANÇADO, 2007).

Cerca de 85% da dose de deferiprona administrada é metabolizada em conjugado glucoronídeo inativo, excretado na urina em conjunto aos complexos deferiprona:  $Fe^{3+}$ . A excreção fecal de  $Fe^{3+}$  corresponde, em média, a 20% do total eliminado (CANÇADO, 2007).

As reações adversas da deferiprona são transtornos gastrointestinais, neutropenia, artrite, agranulocitose e artralgia, elevação das enzimas hepáticas e redução de zinco (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017).

## 7.3 Deferasirox (Exjade)

Deferasirox é uma molécula trivalente, ou seja, contém três sítios de interação polar no domínio de ligação com o  $Fe^{3+}$  pois necessita de duas moléculas de deferasirox para fixar uma molécula de  $Fe^{3+}$ ; apresenta alta afinidade e especificidade pelo  $Fe^{3+}$ , que, após a quelação, é excretado majoritariamente através das fezes (10% de excreção urinária), e sua eficácia ferroquelante é competente à dose administrada (2:1). Indicada para pacientes com doença falciforme, talassemia  $\beta$  maior, síndromes mielodisplásicas e outras anemias hereditárias ou adquiridas com sobrecarga de  $Fe^{2+}$  (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017; CANÇADO, 2007).

O tempo médio para concentração plasmática máxima após ingestão oral é cerca de 1,5-4 horas e o maior benefício do deferisirox em comparação aos outros agentes quelantes de  $Fe^{3+}$  é que este apresenta mais-vida plasmática elevada, entre 8-16 horas, sendo capaz de promover quelação eficaz por 24 horas (CANÇADO, 2007).

As reações adversas são transtornos gastrointestinais, erupções cutâneas, elevação da creatinina sérica, elevação das enzimas hepáticas (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2017).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O íon  $Fe^{2+}$  é importante para as atividades fisiológicas no organismo humano, ele participa de várias funções, sendo a mais importante na composição da globina da hemoglobina nos eritrócitos. Quando este íon se encontra em excesso causa danos aos tecidos. Quando pacientes são submetidos a múltiplas transfusões, pode ocorrer um acúmulo maléfico de ferro no organismo, principalmente no fígado, que não consegue excretá-lo. Isso ocorre devido ao armazenamento pela ferritina e o transporte pela transferrina estar saturadas, sendo assim, o  $Fe^{2+}$  livre sem nenhuma proteína ligada se oxida irreversivelmente para a forma  $Fe^{3+}$ , reativa e danosa ao organismo. O diagnóstico pode ser clínico e laboratorial, onde o paciente que se encontra com excesso desse íon apresenta a pele bronzeada. Os exames laboratoriais são realizados com o monitoramento dessa sobrecarga. A realização de biópsia hepática e exames de imagens também são determinantes, no entanto são invasivos e de alto custo. O que torna os quelantes de ferro extremamente importantes para a diminuição de toxicidade e prevenção dessa sobrecarga.

## REFERÊNCIAS

ALÚSTIZA, J. M.; ARTETXE, J.; CASTIELLA, A.; AGIRRE, C.; EMPARANZA, J. I.; OTAZUA, P.; GARCÍA-BENGOECHEA, M.; BARRIO, J.; MÚJICA, F.; RECONDO, J. A. Quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. v. 230, n. 2, p. 479-84. 2004. Epub 2003 Dec 10. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668426>>. Acesso em: 15 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: sobrecarga de ferro. 1ª edição. BRASILIA-DF. 2013. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_therapeuticas\\_v3.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_therapeuticas_v3.pdf)>. Acesso em: 31 mar. 2018.

BEUTLER, E.; FELITTI, V.; GELBART, T.; HO, N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med.* v. 133, m; 5, p. 329-337, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979877>>. Acesso em: 19 mai. 2018.

CANÇADO, R. D. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* v. 29 n. 3, p. 316-326, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a25.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2018.

CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C .S. Visão Atual da Hemocromatose Hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,* v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151684842010000600011&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151684842010000600011&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 12 mar. 2018.

CHENG, C. F.; LIAN, W. S. Prooxidant Mechanisms in Iron Overload Cardiomyopathy. *BioMed Research International,* v. 2013, Article ID 740573, 8 page. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852805/pdf/BMRI2013-740573.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2018.

FERREIRA, A. B. M.; NOMURA, P. R.; DIAS, J. B.; FIGUEIRA, F. D.; FAVERO, M. E.; VENTURINI. Identificação de Anticorpos Anti-Eritrocitários de Baixa Frequência em Paciente Politransfundida com Beta-Talassemia: relato de caso. *Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina,* v. 36, n. 1, supl, p. 325-332, ago. 2015. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/viewFile/19177/16933>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

FIBACH, E.; RACHMILEWITZ, E. A. Iron overload in hematological disorders. v. 46, n. 12, parte 2, p. e296-e305, Dez. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498217304566?via%3Dihub>>. Acesso em: 01 mai. 2018.

GATTERMANN, N.; RACHMILEWITZ, E. A. Iron overload in MDS—pathophysiology, diagnosis, and complications. *Annals of Hematology,* Springer Verlag, v. 90, n. 1, p.1-10, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938663>>. Acesso em: 12 mai. 2018.

GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,* v. 32, p. 8-17. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842010000800003](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800003)> Acesso em: 12 abr. 2018.

HIGGS, D. R.; ENGEL, J. D.; STAMATOYANNOPOULOS, G. Talassaemia. *Lancet*, v. 379, p. 373-383, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908035>>. Acesso em: 24 mai. 2018.

KAPLAN, J.; WARD D. M.; DE DOMENICO, I. The molecular basis of iron overload disorders and iron linked anemias. *International Journal of Hematology*, v. 93, p. 14-20, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acesso em: 24 de mai. 2018.

KUSHNER, J. P.; PORTER, J. B.; OLIVIERI, N. F. Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 47-6, 2001. Disponível em: <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2001/1/47.full>>. Acesso em: 10 mai. 2018.

MARQUES, V. B. Efeitos da sobrecarga crônica de ferro sobre a reatividade vascular em aorta de ratos. Dissertação de mestrado em ciências fisiológicas, 109 p. Universidade federal do Espírito Santo, Vitória: 2015. Disponível em: <<http://cienciasfisiologicas.ufes.br/pt-br/pos-graduacao/PPGCF/detalhes-do-projeto?id=4092>>. Acesso em: 23 mai. 2018.

MUÑOZ, M.; VILLAR, I.; GARCÍA-ERCE, J. A. Na update on iron physiology. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 15, n. 37, p. 4617-4626, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787824>>. Acesso em: 30 mai. 2018.

NAOUM, F. A. Sobrecarga de ferro e estresse oxidativo em pacientes submetidos a transplante de células precursoras hematopoiéticas. Tese de doutorado: Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto, 2006. Disponível em: <[http://btd.famerp.br/bitstream/tede/235/1/flavioaugustonaoum\\_tese.pdf](http://btd.famerp.br/bitstream/tede/235/1/flavioaugustonaoum_tese.pdf)>. Acesso em: 21 abr. 2018.

PORTER, J. B. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Semin Hematol.* v. 42, n. 2, suppl 1: S14-8, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846580>>. Acesso em: 12 fev. 2018.

SIDDIQUE, A.; KOWDLEY, K. V. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther.* v. 35, p. 876-893, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385471>>. Acesso em 02 abr. 2018.

WAHLBRINK, D.; CLAUDETE, R.; CLAUDETE, M.; RODRIGUES, J. B. P. Características da hemocromatose: uma revisão narrativa. *Saúde (Santa Maria)- Artigos de revisão*, p. 25-36, Jul., 2016. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/viewFile/14137/pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2018.