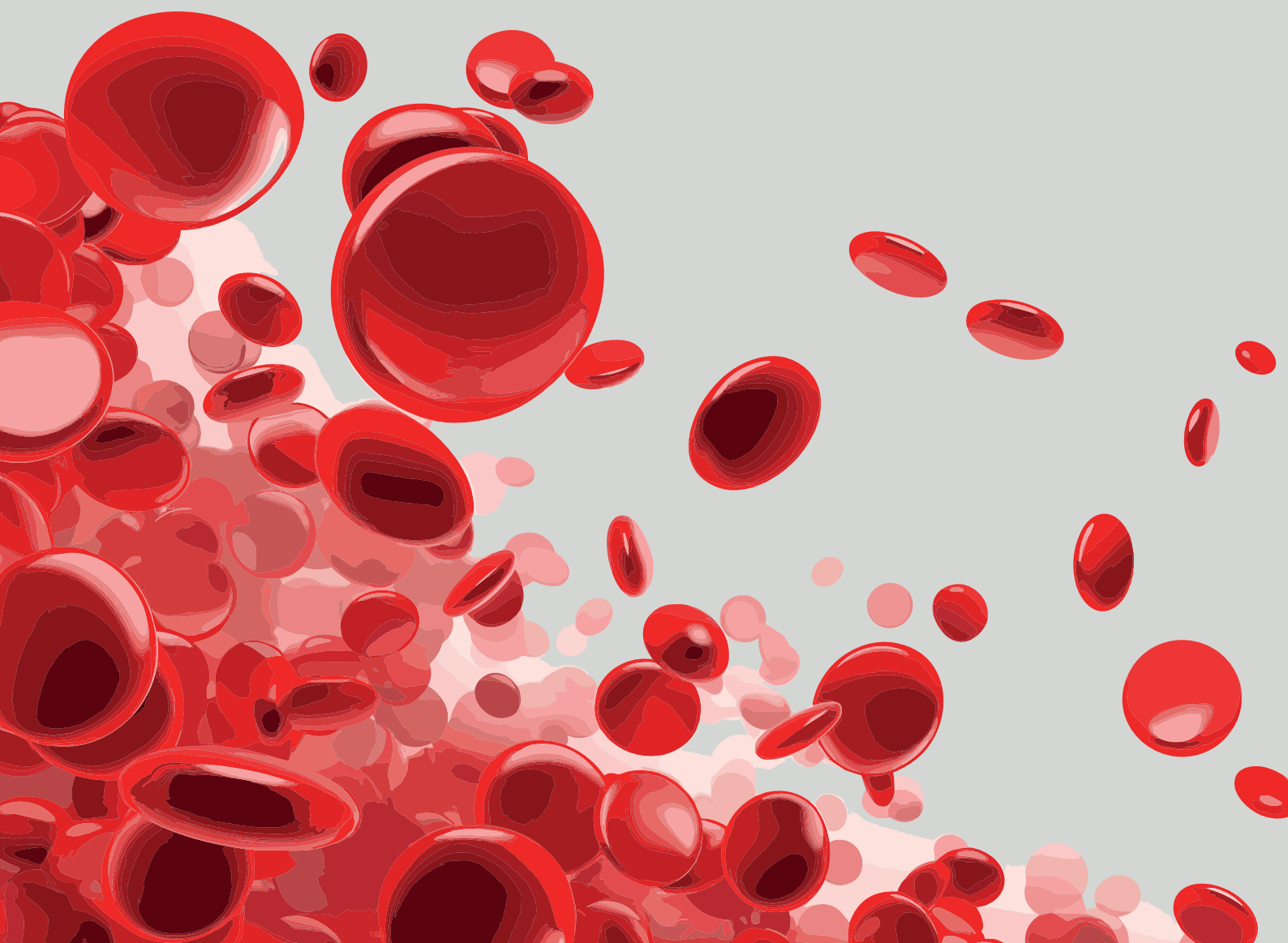


CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE TALASSEMIA



1ª EDIÇÃO

PUBLICADA EM 26 DE OUTUBRO DE 2024

DIRETORIA ABHH – 2024-2025

Presidência: Angelo Maiolino

Vice-Presidência: Eduardo Magalhães Rego

Diretoria Administrativa: Glaciano Nogueira Ribeiro e Silvia Maria Meira Magalhães

Diretoria Financeira: Celso Arrais Rodrigues da Silva e Leny Nascimento da Motta Passos

Diretoria Científica: Carmino Antonio de Souza e Dimas Tadeu Covas

Diretoria de Comunicação: Renato Sampaio Tavares e Vania T. de Moraes Hungria

Diretoria de Defesa Profissional: Edvan de Queiroz Crusóe e José Francisco Comenalli Marques Jr.

Diretoria de Relações Institucionais: Carlos Sérgio Chiattoni e Dante Langhi Jr.

Diretoria de Ações Sociais: Jorge Vaz Pinto Neto e Violete Petitto Laforga

Diretor Científico Emérito: Roberto Passetto Falcão

Diretor de Orientação e Aconselhamento: José Orlando Bordin

Presidente do Conselho Deliberativo: José Eduardo Bernardes

GRUPO DE TRABALHO

Aderson da Silva Araujo

Adriana Seber

Clarisse Lopes de Castro Lobo

Edis Belini Jr.

Erich Vinicius de Paula

Fernando Ferreira Costa

Jocemir Ronaldo Lugon

Josefina Aparecida Pellegrini Braga

Juliano Lara Fernandes

Luiz Guilherme Darrigo Jr.

Marcos Borato Viana

Maria Stella Figueiredo

Marimilia Teixeira Pita

Mônica Pinheiro de Almeida Veríssimo

Paula de Melo Campos

Perla Vicari

Rafael Rosa

Renato Cerqueira de Souza

Rodolfo Delfini Cançado

Sandra Fátima Menosi Gualandro

Sandra Regina Loggetto

Viviani de Lourdes Rosa Pessoa

COLABORADORES ABHH

Aline Paulin Pimenta Achê

Rosemary Scramin

COORDENAÇÃO GERAL

Mônica Pinheiro de Almeida Veríssimo

Sandra Regina Loggetto

PRODUÇÃO E DIAGRAMAÇÃO

Alessandro Azevedo

Limão Cravo Estúdio Criativo

Olá a todos!

A talassemia é um tipo de hemoglobinopatia rara no Brasil que apresenta uma linha de cuidado bem estabelecida que evoluiu ao longo do tempo, conforme o conhecimento sobre esta patologia e tecnologias disponíveis impactaram na morbimortalidade desta população. Os pacientes deixaram de ter uma doença fatal e passaram a ter uma doença crônica e com sobrevida que está ligada ao acesso cada vez maior ao melhor cuidado. Com isto em mente, nós nos organizamos em um grupo de especialistas com expertise nesta área para construir um consenso que englobasse a maior parte da linha de cuidados para estes pacientes.

Portanto, vamos abordar os pacientes com alfa e beta-talassemia dependente de transfusão e alfa e beta-talassemia não dependente de transfusão desde a epidemiologia, diagnóstico, transfusão, quelação, uso da ressonância magnética no diagnóstico da sobrecarga de ferro, transplante de medula óssea, novas tecnologias e as especialidades complementares como cardiologia, endocrinologia, ginecologia e obstetrícia, hepatologia, nefrologia e oftalmologia, além dos riscos relacionados a hipercoagulabilidade.

Esperamos que este consenso seja a base para que vocês invistam todos os esforços em busca do tratamento ideal para estes pacientes!

Que este seja o início de um trabalho frutífero e que impacte cada vez mais na construção crescente e constante da linha do cuidado para esta população de pessoas portadoras de uma doença muito rara.

Embarquem conosco nesta nova jornada!

Sandra Regina Loggetto

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), São Paulo, SP, Brasil
Banco de Sangue de São Paulo -Grupo GSH; Hospital Infantil Sabará - São Paulo

Mônica Pinheiro de Almeida Veríssimo

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), São Paulo, SP, Brasil
Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

Sumário

Caracterização das Talassemias

Epidemiologia das Talassemias	06
Diagnóstico das Talassemias alfa e beta	10

Tratamento da talassemia dependente de transfusão

Transfusão na talassemia dependente de transfusão.....	20
Quelação de ferro na talassemia dependente de transfusão.....	24
Ressonância magnética: fundamental para o controle da sobrecarga de ferro	29
Manejo da Eritropoiese ineficaz na talassemia beta	33
Terapia celular na talassemia dependente de transfusão	39
Novas tecnologias para o tratamento da talassemia dependente de transfusão	44

Tratamento da talassemia não dependente de transfusão

Transfusão na talassemia não dependente de transfusão	48
Quelação de ferro na talassemia não dependente de transfusão	51
Novas tecnologias para o tratamento da talassemia não dependente de transfusão	55

Comorbidades

Cardiomiopatia por Sobrecarga de Ferro	60
Endocrinopatias e osteoporose	65
Acompanhamento ginecológico e obstétrico nas talassemias.....	70
Complicações hepáticas na talassemia não dependente de transfusão	75
Comprometimento renal na talassemia	78
Coagulopatia na talassemia	82
Audição, visão e pseudoxantoma elástico na talassemia	85



Caracterização das Talassemias



Epidemiologia das talassemias

Josefina Aparecida Pellegrini Braga¹

(1) Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia
Epidemiologia
Prevalência
Políticas públicas
Recursos de saúde

RESUMO

As talassemias são consideradas doenças raras, correspondendo a um grupo heterogêneo de doenças genéticas, autossômicas recessivas, resultante de mutações nos genes que codificam as cadeias alfa ou beta-globina da hemoglobina adulta. Estas alterações variam desde deleção ou rearranjos dos loci, até mutações pontuais. As alfa e beta-talassemias são as talassemias mais frequentes e resultam do desequilíbrio entre as cadeias alfa e beta globina, com consequente eritropoiese ineficaz, hemólise periférica, anemia hemolítica crônica e, posteriormente, alteração na homeostase do ferro.¹⁻³

Definir a prevalência das talassemias é importante para que se possa organizar adequadamente os recursos do sistema de saúde. Estudos tem apontado que a prevalência das talassemias varia no mundo, sendo relatado ser mais frequente em regiões aonde a malária falciparum é disseminada e endêmica, provavelmente por permitir a proteção contra a malária.^{1,4-7}

Nas últimas décadas, devido aos movimentos de migrações populacionais, a prevalência das talassemias tem se modificado nos Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Austrália, Reino Unido, América do Sul e França. Ao mesmo tempo, graças a implementação de programas de prevenção e de triagem em regiões endêmicas, o número de indivíduos afetados nessas regiões tem sofrido modificações.⁸

Alfa-talassemia

Estima-se que a prevalência da alfa-talassemia seja elevada nas populações do Sudeste Asiático, Mediterrâneo, Subcontinente Indiano, Oriente Médio e África e comunidades do Norte da África e Ásia Ocidental, e que as formas intermediária e grave sejam pouco frequentes na América do Norte e no Norte da Europa.^{1,2,7} Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 20% da população mundial é portadora de um gene para a alfa-talassemia.⁷

Metanálise (2019-2020) envolvendo 29 estudos e 83.674 indivíduos observou 22,6% de prevalência da alfa-talassemia no Sudeste da Ásia, com taxas variando de 17,3% na Malásia a 51,5% no Vietnã, e frequências de portadores de 3% a 4% na Turquia e Itália, chegando a 60% no Leste da Arábia Saudita.⁵

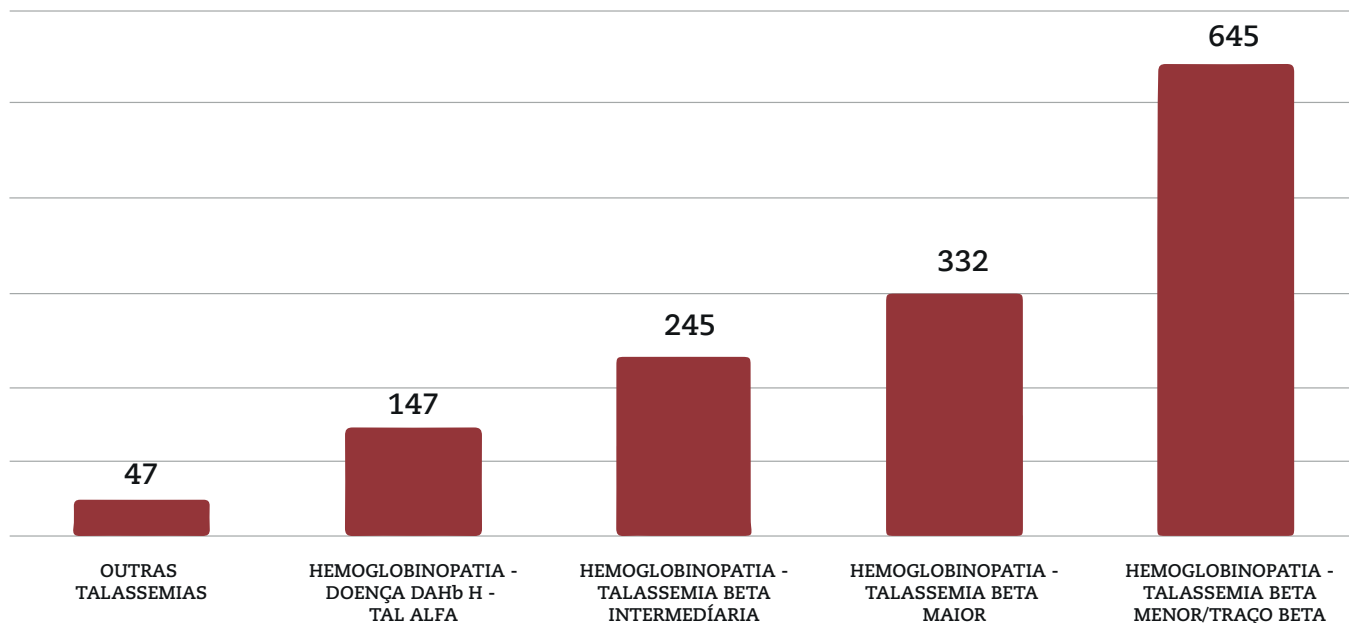
Musallam KM et al (2023) publicou uma revisão sistemática com dados de base populacional (2000 e 2021) e estimou as taxas de prevalência por 100.000 pessoas de alfa-talassemia e beta-talassemia. Para as formas de alfa-talassemia (doença da HbH, Hb Bart's hidropsia fetal) e/ou beta-talassemia (intermediária, maior, hemoglobina E/beta-talassemia), essas taxas variaram de 0,2 na Espanha (2014- 2017) a 27,2 na Grécia (2010-2015). Para a alfa-talassemia variou entre 0,03 na Espanha (2014-2017) a 4,5 na Malásia (2007-2018). Nos EUA a prevalência da alfa-talassemia variou de 0,04 (EUA e Canadá, 2001-2004) a 0,6 (EUA, 2004-2008).¹

No Brasil, a alfa-talassemia (deleção $\alpha^{3,7}$) varia conforme a região. Muitos avaliam a associação da alfa-talassemia com outras hemoglobinopatias ou conjuntamente com a investigação para microcitose. Cançado RD (2006)⁶ apontou que, na população brasileira, a prevalência do portador silencioso de alfa-talassemia é

de 10% a 20% e do traço alfa-talassemia 1% a 3%. Ao considerar os indivíduos afrodescendentes, essa frequência poderia ser acima de 20% a 25%. Sonati MF et al (1991)⁹ observou na região sudeste prevalência de 21% de heterozigotos de alfa-talassemia e 2% de homozigotos em doadores de sangue de origem africana. Em Salvador, Bahia, a deleção $\alpha^{3,7}$ estava presente em 22,2% dos 590 recém-nascidos, sendo 19,7% heterozigotos e 2,5% homozigotos.¹⁰ Em Goiás, Melo-Reis P et al (2006)¹¹ encontrou 5,2% de alfa-talassemia heterozigótica e nenhum caso de homozigose. No Pará, Souza et al (2009)¹² avaliou a prevalência da deleção $\alpha^{3,7}$ em 220 indivíduos e encontrou, entre os 103 indivíduos com anemia hipocrômica microcítica, 19,4% de heterozigotos e 1,0% de homozigoto; entre os 11 indivíduos sem anemia, mas com hipocromia e microcitose, encontrou-se um heterozigoto; e entre 106 indivíduos sem alterações hematológicas, 6,6% deles eram heterozigotos para alfa-talassemia. No Rio Grande Sul, em 493 indivíduos não aparentados triados para alfa-talassemia, a frequência do alelo $\alpha^{3,7}$ em brasileiros de ascendência europeia e africana foi, respectivamente, de 0,02 e 0,12, enquanto em indivíduos com microcitose a frequência foi de 0,20.¹³ No Rio Grande do Norte, a prevalência da deleção $\alpha^{3,7}$ em 713 adultos foi 11,2%, dos quais 11,1% eram deleções heterozigotas e 0,1% homozigoto. Etnicamente, as deleções heterozigóticas foram maiores (24,8%) em afro-brasileiros.¹⁴

Segundo os dados atualmente disponíveis no Brasil até 06/09/2024, via Lei de Acesso à Informação (LAI), estão cadastrados 147 indivíduos para alfa-talassemia com doença da hemoglobina H (Figura 1), sendo que, destes, 42 indivíduos são maiores de 18 anos de idade. Esses pacientes residem principalmente nas regiões Sul (32%) e Nordeste (31%).¹⁵

Quantitativo de Diagnósticos Talassemia no Brasil (1.416)



Fonte: Web Hemoglobinopatias consultado em 06/09/2024.¹⁵

Figura 1. Pessoas com talassemia cadastradas no Sistema Informatizado Hemovida. Web Hemoglobinopatias. Ministério da Saúde. Brasil

Beta-talassemia

Quanto a beta-talassemia, globalmente estima-se 1-1,5% da população como portadora do gene da beta-talassemia, equivalendo a 80-90 milhões de pessoas.^{7,16} Em 2010 estimou-se incidência anual global de 1:100.000 pessoas sintomáticas com beta-talassemia e cerca de 60.000 recém-nascidos por ano com a doença sintomática, a grande maioria nos países em desenvolvimento.¹⁶ Dados de 2021 da OMS sugerem aproximadamente 40.600 crianças nascendo por ano com a beta-talassemia doença, sendo 63% deles dependentes de transfusão e 80% morando nos países em desenvolvimento.⁷

A prevalência da beta-talassemia é variável. As formas graves ocorrem com maior frequência nos países do Mediterrâneo, África subsaariana, Oriente Médio, Ásia Central, Índia, Sul da China e ilhas do Pacífico, bem como em países ao longo da costa norte da África e na América do Sul.^{7,16}

A revisão sistemática de Musallam KM et al (2023)¹ estimou a taxa de prevalência por 100.000 pessoas de beta-talassemia de 0,2 na Espanha (2014-2017) a 35,7-49,6 no Iraque (2003-2018). Nos EUA a prevalência de beta-talassemia variou de 0,3 (EUA e Canadá, 2001-2004) a 5,7 (EUA, 2004-2008).¹ A estimativa anual de nascimentos de recém-nascidos com beta-talassemia nas diferentes regiões do mundo estão na tabela 1.⁷

Região da OMS	Estimativa anual de nascimentos com beta-talassemia	
	Total	Dependente de Transfusão
Sudeste Asiático	20.420	48,88%
Mediterrâneo Oriental	9.914	91,30%
Pacífico Ocidental	7.538	53,35%
África	1.386	92,20%
Europa	1.019	90,28%
Américas	341	74,78%

OMS, Organização Mundial da Saúde
Adaptado de World Health Organization, 2021.⁷

Em 2017, na Itália, estimou-se 7.044 pessoas com a doença beta-talassemia, resultando numa prevalência de 11,6 casos/100.000 habitantes. Destes, 5.748 tinham talassemia dependente de transfusão (4.515 com beta-talassemia maior e 1.233 com beta-talassemia intermediária que evoluíram para dependência transfusional) e 1.296 com talassemia não dependente de transfusão.¹ O Registro Nacional Grego de Hemoglobinopatias relatou uma incidência significativamente menor de beta-talassemia do que o esperado com base na prevalência de portadores, demonstrando assim a eficácia dos programas de prevenção da

talassemia.¹⁷ Nos EUA a prevalência da beta-talassemia aumentou aproximadamente 7,5% nos últimos 50 anos, provavelmente devido aos movimentos de migração da população.¹⁸

No Brasil, estima-se que a beta-talassemia seja mais frequente na região Sudeste, mas observa-se também a ocorrência em outras regiões do país e com mutações diferentes, provavelmente devido aos diferentes tipos de migração que constituíram a nossa população nas diferentes regiões.^{19,20} As mutações da betaglobina mais frequentes no Brasil estão na Tabela 2.²¹

Tabela 2. Distribuição molecular das mutações da beta-talassemia mais frequentes nos estados de São Paulo, Rio Grande do Sul e Pernambuco.

Mutações	Genótipo	Ribeirão Preto ¹	São Paulo ²	Campinas ³	Rio Grande do Sul ⁴	Pernambuco ⁵
Cd 39 (C→T)	β0	47,0%	64,0%	54,3%	50,9%	7,7%
IVS-I-110 (G→A)	β+	15,0%	20,0%	18,3%	18,1%	3,0%
IVS-I-6 (T→C)	β++	27,0%	7,0%	18,3%	9,5%	53,6%
IVS-I-1 (G→A)	β0	---	6,0%	4,3%	12,9%	5,9%
IVS-I-5 (G→C)	β+	---	---	---	---	14,9%
Outras		11%	3,0%	4,8%	8,6%	14,9%

1. Costa et al., 1990; 2. Martins et al., 1993; 3. Fonseca et al., 1998; 4. Reichert 2006; 5. Bezerra et al., 2007.
Fonte: Bezerra MAC, 2007⁷

Atualmente, segundo os dados disponíveis na LAI no Brasil, estavam registrados no Sistema Informatizado Hemovida, Web Hemoglobinopatias até o dia 06/09/2024, 1.222 pessoas com beta-talassemia, independente da classificação e idade (incluídos desde traço beta-talassemia até talassemia dependente de transfusão). O número registrado é de 245 pessoas para talassemia intermediária e 332 para talassemia maior (dependente

de transfusão) (Figura 1). Dos pacientes com idade maior de 18 anos, 187 apresentam diagnóstico de talassemia intermediária e 231 de talassemia maior. O maior número de pessoas com talassemia maior está no estado de São Paulo (73%) e o de pessoas com talassemia intermediária está no Nordeste (42%, principalmente em Pernambuco), seguida pelo Sudeste (34%).¹⁵

Recomendações

- Considerando que nem todos os pacientes fazem seguimento nos hemocentros, deve-se estimular os responsáveis pelos hemocentros, serviços públicos e serviços privados que atendem pessoas com talassemia a incluir seus pacientes no Sistema Informatizado Hemovida, Web Hemoglobinopatias, do Ministério da Saúde do Brasil. A busca ativa dos locais de tratamento dessas pessoas deve ser estimulada. O cadastro de todas as pessoas com alfa ou beta-talassemias dependentes de transfusão e alfa ou beta-talassemias não dependentes de transfusão (doença da hemoglobina H, beta-talassemia intermediária) é importante porque permite conhecer a incidência e prevalência dessa patologia tão rara no Brasil. Muito importante também identificar as pessoas com talassemia não dependente de transfusão que tiveram indicação para passar a ser dependente de transfusão. Desta forma é possível estabelecer políticas públicas e organizar melhor os recursos do sistema de saúde em busca do tratamento ideal para essas pessoas.

Referências

1. Musallam KM, Lombard L, Kistler KD, Arregui M, Gilroy KS, Chamberlain C, et al. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: A global map of evidence and gaps. *Am J Hematol.* 2023 Sep;98(9):1436-1451.
2. Pondarre C. Alpha-thalassemia. Orphanet, maio 2021. Disponível em: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/846?name=thalassemia&mode=name>. Acesso em 15/09/2024.
3. Thuret I. Beta-thalassemia. Orphanet, abril 2011. Disponível em: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/848?name=Beta-thalassemia&mode=name>. Acesso em 15/09/2024.
4. Musallam KM, Cappellini MD, Coates TD, Kuo KHM, Al-Samkari H, Sheth S, et al. Alpha-thalassemia: A practical overview. *Blood Rev.* 2024 Mar;64:101165.
5. Goh LPW, Chong ETJ, Lee PC. Prevalence of Alpha(α)-Thalassemia in Southeast Asia (2010-2020): A Meta-Analysis Involving 83,674 Subjects. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 9;17(20):7354.
6. Cançado RD. Talassemias alfa / Alpha talassemias. *Rev. bras. hematol. hemoter;* 2006 Abr-Jun;28(2):86-87.
7. Regional desk review of haemoglobinopathies with an emphasis on thalassaemia and accessibility and availability of safe blood and blood products as per these patients' requirement in South-East Asia under universal health coverage. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Cappellini MD. The need for guidelines and their implementation. In: 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Editors: Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Publishers Thalassaemia International Federation, 2021.
9. Sonati MF, Farah SB, Ramalho AS, Costa FF. High prevalence of alpha-thalassemia in a black population of Brazil. *Hemoglobin.* 1991;15(4):309-311.
10. Adorno EV, Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, et al. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005 Jan-Feb;21(1):292-298.
11. Melo-Reis PR, Naoum PC, Diniz-Filho FJA, Dias-Penna KGB, Mesquita MM, Balestra FA, et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. *J Bras Patol Med Lab* 2006;42(6): 425-430.
12. Souza AE, Cardoso GL, Takanashi SY, Guerreiro JF. Alpha-thalassemia (3.7 kb deletion) in a population from the Brazilian Amazon region: Santarém, Pará State. *Genet Mol Res.* 2009 Apr 28;8(2):477-481.
13. Wagner SC, de Castro SM, Gonzalez TP, Santin AP, Filippon L, Zaleski CF, et al. Prevalence of common α -thalassemia determinants in south Brazil: Importance for the diagnosis of microcytic anemia. *Genet Mol Biol.* 2010 Oct;33(4):641-645.
14. de Medeiros AGH, Bezerra CM, Araújo MTM, de Oliveira DM, Kimura EM, Ferreira Costa F, et al. Prevalence of α -thalassemia 3.7 kb deletion in the adult population of Rio Grande do Norte, Brazil. *Genet Mol Biol.* 2012 Jul;35(3):594-598.
15. Sistema Informatizado Hemovida. Web Hemoglobinopatias. Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: <https://hemoglobinopatiasweb.datasus.gov.br/>. Acesso em 06/09/2024.
16. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 21;5:11.
17. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of α -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020 Dec;105(6):692-703.
18. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassemia in America: Implications for primary care. *Ann Med.* 2015;47:592-604.
19. Araújo AS, Silva IW, Leão SA, Bandeira FC, Petrou M, Modell B, et al. A different molecular pattern of beta-thalassemia mutations in northeast Brazil. *Hemoglobin.* 2003 Nov;27(4):211-7.
20. Silva AN, Cardoso GL, Cunha DA, Diniz IG, Santos SE, Andrade GB, et al. The Spectrum of β -Thalassemia Mutations in a Population from the Brazilian Amazon. *Hemoglobin.* 2016;40(1):20-4.
21. Bezerra MAC. Aspectos clínicos, bioquímicos e moleculares das síndromes talassêmicas em população do Estado de Pernambuco [Dissertação de Mestrado]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2007.



Diagnóstico laboratorial das talassemias alfa e beta

Edis Belini Junior¹ e Marcos Borato Viana²

(1) Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Curso de Medicina, Campus de Três Lagoas (CPTL), Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM), Três Lagoas, MS, Brasil

(2) Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina/Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Belo Horizonte, MG, Brasil.

PALAVRAS-CHAVE

Hemoglobinopatias
Talassemia alfa
Talassemia beta
Triagem neonatal
Diagnóstico molecular

RESUMO

As talassemias são afecções hereditárias caracterizadas por mutações nos genes das hemoglobinas, resultando em defeito na síntese de uma ou mais globinas. Diante da variedade de mutações descritas e da heterogeneidade clínica das síndromes talassêmicas, o diagnóstico laboratorial é essencial para auxiliar na compreensão da relação genótipo-fenótipo e, conseqüentemente, melhorar o manejo e a qualidade de vida do paciente. Este consenso apresenta metodologias laboratoriais validadas por centros de referência nacionais e internacionais para o diagnóstico das talassemias. Ademais, aborda as associações entre diferentes técnicas e seus resultados nas diversas classificações das talassemias, e oferece recomendações para o diagnóstico. Com este material, espera-se incentivar o desenvolvimento de ações voltadas para o diagnóstico, epidemiologia, atenção integral aos pacientes, educação e pesquisas.

Introdução

As estratégias laboratoriais utilizadas para o diagnóstico das talassemias têm como objetivo: i) avaliar as características dos eritrócitos (quantidade, tamanho e forma) evidenciadas pelos índices hematimétricos; ii) caracterizar o perfil das hemoglobinas (Hb) presentes nos eritrócitos, por meio de métodos eletroforéticos e cromatográficos; iii) avaliar o metabolismo do ferro para o diagnóstico diferencial de anemias e, quando disponível, iv) investigar as mutações das talassemias para confirmação diagnóstica.

A indicação dos exames laboratoriais e suas associações serão importantes para públicos-alvo específicos, como recém-nascidos (RN) e pacientes adultos, além dos objetivos propostos para cada cenário, seja na triagem neonatal ou no esclarecimento de alterações hematológicas leves ou anemias graves com características de talassemia.

1. Quais são os exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico da talassemia beta? Índices hematimétricos - Hemograma

O volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) estão, em grau variável, reduzidos nos portadores de talassemia e em algumas Hb variantes (por exemplo, Hb E e Hb Lepore), podendo estar associados ou não a uma anemia ¹. Outra etiologia que também apresenta redução do VCM inclui a deficiência de ferro. Para o diagnóstico diferencial, são necessários parâmetros adicionais, como a quantificação da Hb A2, as dosagens de ferritina, ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro, além do cálculo da saturação de transferrina, entre outros marcadores ^{2,3}.

Valores de VCM < 80 fL e HCM < 27 pg podem indicar talassemia menor em adultos ⁴. Para crianças, os valores variam conforme a idade e podem ser consultados nos apêndices 13 e 14 da referência de Orkin et al. (2014) ⁵. Os portadores de mutações de talassemia beta silenciosa têm valores de VCM e HCM normais ou ligeiramente reduzidos. Indivíduos com ambas as talassemias, beta e alfa, podem apresentar valores normais de VCM e HCM, e somente a concentração de Hb A2 estará aumentada ⁶.

O red cell distribution width (RDW, amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos) é um parâmetro útil, mas não exclusivo, para diferenciar talassemias heterozigotas de anemia por deficiência de ferro (ADF), já que o RDW é geralmente aumentado na ADF e normal nas talassemias heterozigotas ⁷. A combinação de RDW e VCM é utilizada na classificação laboratorial de anemias, embora em alguns casos a variação do RDW possa dificultar o diagnóstico laboratorial ⁸.

A contagem de glóbulos vermelhos (GV) também pode auxiliar a distinguir entre ADF e talassemias heterozigotas, com um valor de corte de GV de $5 \times 10^{12}/L^9$. A associação dos índices hematimétricos e de outros marcadores para auxílio diagnóstico das talassemias podem ser observados na Figura 1.

Índices matemáticos discriminantes, como Mentzer, Green & King e England & Fraser, são utilizados para o diagnóstico de anemias microcíticas hipocrômicas¹⁰. Modelos de redes neurais artificiais têm mostrado resultados promissores e podem ser mais eficazes que os índices discriminantes na prática clínica ¹¹.

Avaliação do Perfil de Hemoglobinas

Diferentes métodos podem ser utilizados para a caracterização do perfil de Hb, servindo como ferramentas de apoio para diagnóstico das talassemias. De forma resumida, na Tabela 1 são apresentados os métodos, suas vantagens e limitações.

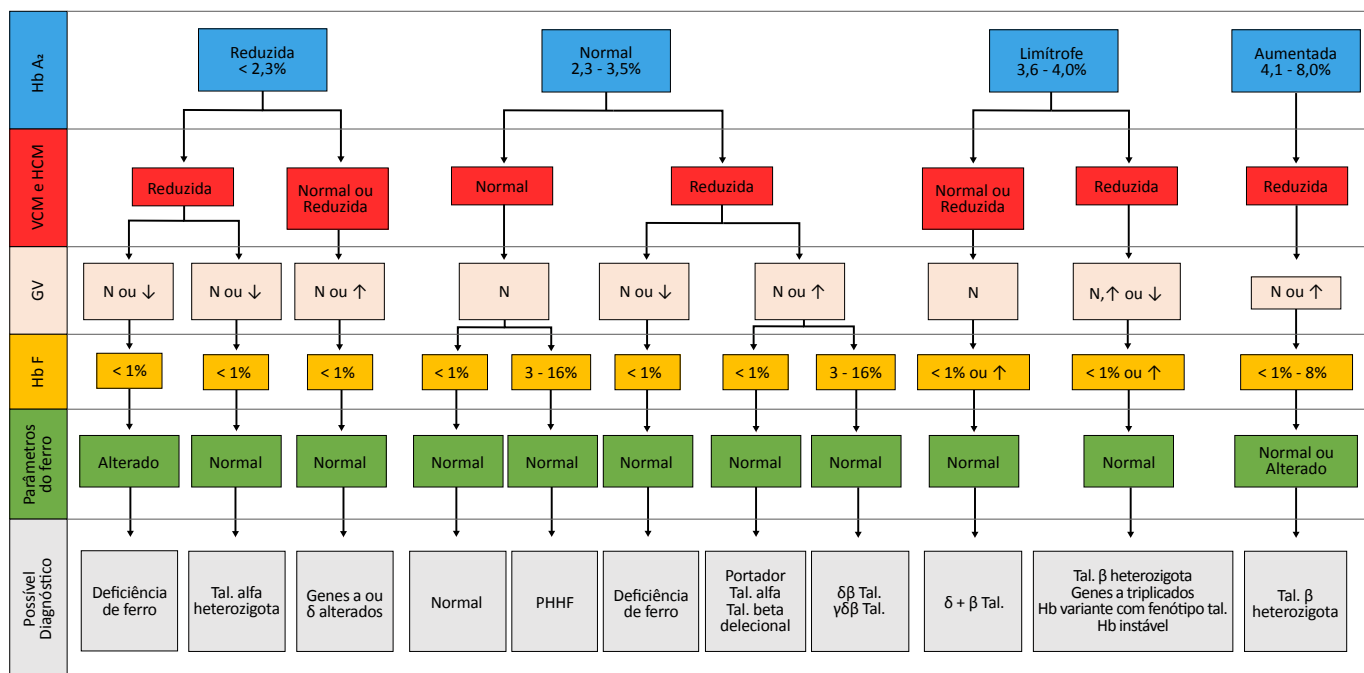


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico para interpretação da Hb A2. Os diagnósticos mais prováveis são indicados com base na determinação de Hb A2 e na observação dos parâmetros hematológicos e de ferro. Os valores de corte da Hb A2 podem diferir do método utilizado e da população avaliada. N, normal; ↑, aumentado; ↓, diminuído; PHHF, persistência hereditária de hemoglobina fetal; HCM, hemoglobina corpuscular média; VCM, volume corpuscular médio; GV, contagem eritrocitária. (Adaptado de Mosca et al. 2009) ¹²

Tabela 1. Comparação dos principais métodos de avaliação do perfil de Hb para o diagnóstico de talassemia e outras hemoglobinopatias.

Método	Vantagens	Limitações
Eletroforese convencional	Baixo custo; rápido; implementação do método in house; útil para triagem de hemoglobinopatias; utilização de diferentes tampões para separar Hb anormais; muitos padrões conhecidos de Hb variantes	Baixa resolução; não é utilizado para amostras em papel filtro; presença de Hb variantes “S-Like” e “D-Like”; não quantifica as frações de Hb; técnica semi-automatizada
Focalização isoeletrica (IEF)	Boa resolução; amplamente utilizado; custo relativamente baixo; útil para triagem de hemoglobinopatias; utilizado para amostras em papel filtro	Algumas Hb variantes não são identificadas por falta de padrões; não quantifica as frações de Hb; as subfrações de Hb normais podem dificultar o diagnóstico
Eletroforese capilar	Alta resolução; apresenta tecnologia para RN e perfil adulto; biblioteca de Hb variantes com vários exemplares; quantifica as frações de Hb; processo automatizado e rápido; Hb Constant Spring, Hb H e Hb Bart's são mais fáceis de detectar na eletroforese capilar do que na HPLC	Custo elevado em comparação aos métodos anteriores; sobreposição de Hb variantes na mesma zona de migração; mistura de Hb A em amostras que não contém Hb A/Hb A2 para criar as zonas no eletroferograma
Cromatografia líquida de alta performance (HPLC)	Alta resolução; automatizado; rápido; apresenta metodologia para RN e perfil adulto; biblioteca de Hb variantes com muitos exemplares; quantifica as frações de Hb; diversidade de modelos e fabricantes	Custo elevado em comparação a IEF e eletroforese convencional; sobreposição de subfrações de Hb variantes no mesmo tempo de retenção de Hb mais comuns; capacidade técnica para interpretação dos cromatogramas

Hb, hemoglobina; RN, recém-nascido

Dosagem da Hb A2 e da Hb F

A concentração da Hb A2 é importante e deve ser interpretada com outros exames laboratoriais, conforme ilustrado na Figura 1. Fatores pré-analíticos podem alterar os níveis de Hb A2 e devem ser considerados em diagnósticos inconclusivos¹³.

Talassemia beta menor geralmente apresenta Hb A2 acima de 4%, raramente chegando a 9%. Níveis baixos de Hb A2 podem sugerir talassemia alfa, talassemia delta, ou ADF, dependendo dos índices hematimétricos e dos marcadores de ferro. A Hb A2 pode estar normal na ADF conforme o grau de anemia¹².

Valores normais de Hb A2 com VCM e HCM reduzidos podem indicar ADF, talassemia alfa ou deleções no gene HBB. Se a Hb F estiver elevada, sugere-se talassemia delta-beta ou talassemia gama-delta-beta, ambas em heterozigose¹². Por outro lado, valores limítrofes de Hb A2 associados à microcitose podem indicar mutações de talassemia beta grave, triplicata do gene alfa, Hb variantes com fenótipos talassêmicos (Hb E e Hb Lepore) ou, mais raramente, Hb instáveis. Casos de talassemia beta com Hb A2 normal podem ser causados por talassemia delta, Hb variante de cadeia delta (Hb B2 ou Hb A2'), ou mutações de talassemia beta leves, associadas ou não a microcitose¹².

Algumas subfrações de Hb variantes interferem nos níveis de Hb A2, tornando-a imprecisa. A subfração glicada da Hb S eleva falsamente a Hb A2, enquanto a Hb D-Punjab a reduz. Quando a Hb A predomina sobre a Hb beta variante, não há indícios de talassemia beta e a Hb A2 não é relevante para o diagnóstico. No entanto, se a Hb beta variante predominar sobre a Hb A, a talassemia beta deve ser considerada¹⁴.

Níveis normais de Hb F são observados em talassemia beta menor e Hb AS, mas elevações de ~7% a 8% podem indicar coerância da triplicata do gene alfa, haplótipos do gene HBB ou variantes genéticas de característica quantitativa que influenciam a expressão dos genes gama globina¹⁵. Valores elevados de Hb F (>

5%) estão associados a heterozigotos de talassemia delta-beta ou gama-delta-beta (Hb A2 normal ou baixa e os GV reduzidos) ou persistência hereditária da Hb F (PHHF) (Figura 1). Nos casos de talassemia beta sintomática, os níveis de Hb F podem atingir 70 a 90%, variando conforme as mutações do gene HBB¹⁶.

Análises moleculares para talassemia beta

Mais de 350 mutações já foram caracterizadas na talassemia beta, sendo a maioria de ponto, seguidas por inserções, deleções curtas e, raramente, grandes deleções. A prevalência dessas mutações em diferentes populações permite rastrear as mais comuns por meio de técnicas moleculares, mesmo em países multiétnicos¹⁷.

As análises moleculares são recomendadas para confirmar o diagnóstico de talassemia dependente de transfusão (TDT) e de talassemia não dependente de transfusão (TNDDT) devido a variabilidade fenotípica causada pelas mutações. Além disso, as análises são essenciais para casos de difícil diagnóstico e na triagem neonatal^{18,19}.

Estratégias moleculares

Diversas técnicas moleculares estão disponíveis para a detecção de mutações de ponto, como PCR-ARMS (protein chain reaction-amplification refractory mutation system, reação em cadeia da polimerase-sistema de mutação refratária de amplificação) ou PCR-Alelo Específica (PCR-AE), PCR-RE (restriction-endonuclease, endonuclease de restrição) ou PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism, polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição) e sequenciamento por Sanger. Deleções em talassemia beta são detectadas por GAP-PCR e por MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, amplificação de sonda dependente de ligação multiplex). A comparação das

técnicas moleculares citadas e de outras, com suas vantagens e limitações, está contido nas tabelas 6a e 6b da referência de Traeger-Synodinos et al. (2015)²⁰.

No Brasil, poucos centros de diagnóstico utilizam PCR-AE, PCR-RE e sequenciamento por Sanger para as mutações mais frequentes no país, como Códon 39 C>T (HBB:c.118C>T), IVS-I-6 T>C (HBB:c.92+6T>C), IVS-I-5 G>A (HBB:c.92+5G>A), IVS-I-110 G>A (HBB:c.93-21G > A), IVS-I-5 G>C (HBB:c.92 + 5G>C), IVS-I-1 G>A (HBB:c.92+1 G > A), IVS-II-1 G>A (HBB:c.315+1 G>A), -88 C>T (HBB:c.-138C>T) e -29 A>G (HBB:c.-79A>G)²¹⁻²⁴. Estudos brasileiros têm evidenciado mutações menos frequentes em pacientes com talassemia beta homozigota e doença falciforme (S/beta talassemia)²⁵⁻²⁷.

Sequenciamento do gene beta globina HBB

Na ausência de técnicas moleculares para determinadas mutações, como PCR-AE e PCR-RFLP, o sequenciamento do gene HBB pelo método de Sanger é uma importante ferramenta de diagnóstico, pois permite detectar a maioria das mutações em poucos produtos de PCR do gene. Apesar de eficaz, o método é mais caro, exige equipamentos específicos, maior tempo de análise e não identifica mutações deletionais. Além disso, requer treinamento especializado e uma análise detalhada dos dados pelo operador²⁸.

Análise molecular por MLPA

MLPA permite detectar quaisquer deleções e duplicações em regiões específicas do DNA, sendo útil em casos não resolvidos por métodos moleculares convencionais. Utilizando sondas comerciais, o DNA alvo é hibridizado e as sondas ligadas são amplificadas por PCR e separadas por sequenciador automatizado. Apesar do alto custo das sondas e de exigir termociclador e um sequenciador automatizado, a técnica é rápida, simples, automatizável e eficaz para detectar deleções em várias formas de talassemia (beta, delta-beta, gama-delta-beta e alfa) e PHHF.²⁹

Triagem neonatal

Devido à coleta de sangue em papel filtro, o hemograma e contagem de reticulócitos não são viáveis em RN. Assim, a avaliação do perfil de Hb é utilizado para a triagem de talassemia beta. As concentrações de Hb são baseadas na idade do lactante, considerando também a idade gestacional, que influencia os níveis de Hb F e Hb A^{30,31}.

A beta talassemia menor não é detectada na triagem neonatal devido à baixa expressão dos genes delta para Hb A2, que só se torna relevante para diagnóstico a partir do 3º mês de vida¹². No entanto, a condição pode ser identificada por análises moleculares se houver histórico familiar de beta-talassemia. Algumas variantes de Hb com características de talassemia, como Hb E e Hb Lepore, podem ser detectadas na triagem e apresentam perfis Hb FAE ou Hb FAU (U, unknown, desconhecida), respectivamente. Testes complementares, como focalização isoeletrica (IEF), cromatografia líquida de alta performance (HPLC) ou eletroforese capilar ajudam a definir e confirmar a Hb por análises moleculares.

RN com TDT apresenta apenas Hb F na triagem; no entanto, não

deve ser automaticamente diagnosticado com talassemia beta maior, pois há uma rara possibilidade de homozigose para PHHF. Além disso, prematuros com menos de 30 semanas de gestação (representando cerca de 0,1% de todas as gestações no Brasil) podem apresentar o perfil Hb F, que deve ser reavaliado no 1º ou 2º mês de vida para determinar se o perfil é Hb FA ou Hb F isolada, indicando talassemia beta ou homozigose para PHHF.

Em RN a termo com perfil Hb FA e Hb A muito baixa, pode-se suspeitar de talassemia beta maior (< 1,5%) ou intermediária (< 5%), sendo indicada a análise molecular para confirmação do diagnóstico³²⁻³⁴. Pode ser necessário investigar a coerância da triplicata ou deleção dos genes alfa para compreensão do fenótipo. RN com a interação Hb E/Beta⁰ talassemia, um tipo de TDT, apresentam o perfil Hb FE na triagem neonatal, mas também pode indicar homozigose para Hb E ou Hb E/PHHF, condições não relacionadas à TDT. Embora a interação Hb E com talassemia beta ainda não tenha sido documentada no Brasil, devido a raridade da Hb E, alguns centros de triagem têm detectado perfis FAE.

A herança de alelos de beta-talassemia junto com outras Hb variantes pode resultar em RN com quadros clínicos variados, desde formas leves como Hb C/beta⁺ talassemia (Hb FCA no RN), até formas graves como a Hb S/beta⁰ talassemia (Hb FS no RN). O perfil Hb FS pode evoluir para Hb SS, Hb S/beta⁰ talassemia, Hb S/beta⁺ grave talassemia ou Hb S/PHHF.

Outros perfis raros na triagem neonatal, como FUA e FU, também podem resultar em RN com características de talassemia beta. Interação de Hb Korle-Bu com β^+ thal -88 (C->T) e Hb Osu-Christiansborg com β^+ thal IVS-I-6 são exemplos de FUA. A interação de Hb G-Norfolk com β^0 thal CD39 C>T, Hb Hope com β^0 thal CD39 C>T e Hb Korle-Bu com β^{+grave} thal IVS-I-5 são exemplos de RN com perfil FU na triagem^{35,36}. Destaca-se que todas as mutações citadas são encontradas no Brasil, principalmente a Hb Korle-Bu e β^0 CD39 C>T.

Talassemia beta em crianças com mais idade e adultos

Nessa faixa etária, a talassemia beta pode se manifestar em pacientes com anemia microcítica hipocrômica, microcitose persistente e inexplicável, heterozigoto para Hb E com sintomas de talassemia e indivíduos com anemia a esclarecer.

Diferentes genótipos podem ser encontrados nas talassemias beta. As β^+ talassemias têm expressão gênica parcial, enquanto as β^0 talassemias têm expressão ausente. Essas mutações interferem na transcrição, processamento, transporte, estabilidade e tradução do rNAm, resultando em classificações como β^0 , β^{+grave} , β^+ , $\beta^{+silenciosa}$ e β^E (Hb E). Outras mutações são importantes para a compreensão clínica de casos de talassemia beta, quando há coerância com α -talassemia, que pode atenuar a clínica, ou com genes α triplicado ou quadruplicado, que podem intensificar o quadro clínico. Assim, heterozigotos para talassemia beta ou para Hb E com anemia, bem como pacientes com talassemia beta intermediária com clínica mais grave, são indicativos de pesquisa da triplicata do gene α ³⁷.

Na Figura 2 foram compilados os possíveis genótipos da talassemia beta, os fenótipos convencionais e os transfusionais, além das características laboratoriais, para compreensão da relação genótipo-fenótipo e apoio para diagnóstico laboratorial em crianças maiores e adultos.

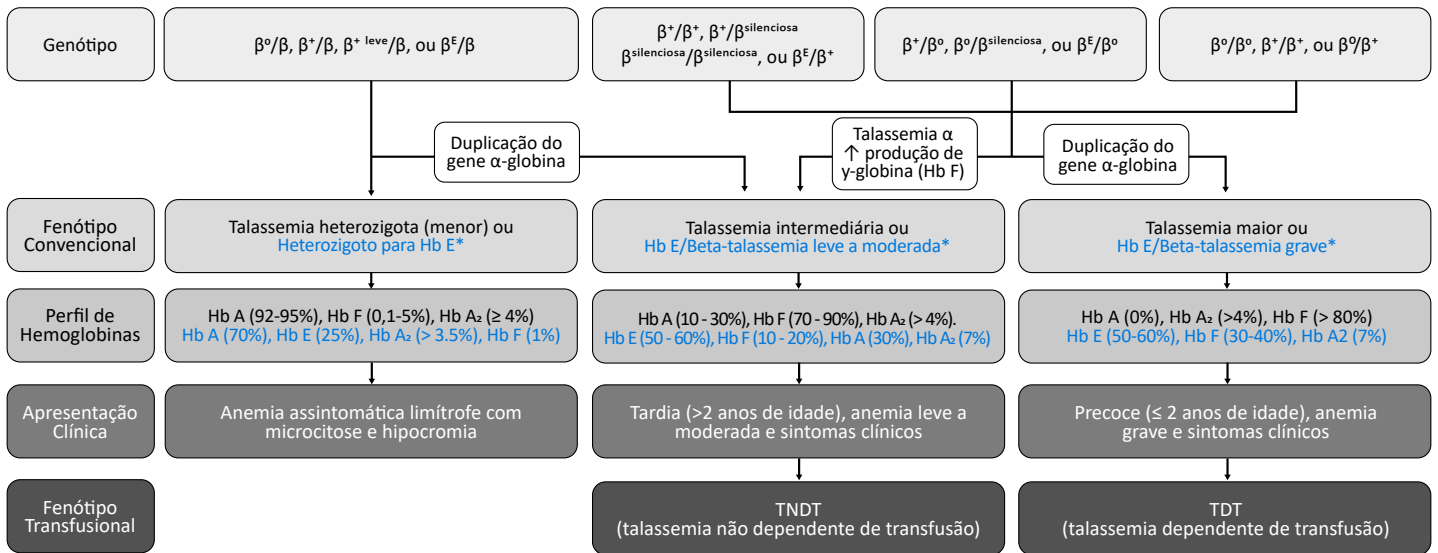


Figura 2. Correlação de genótipo – fenótipo nas principais formas de talassemias beta. Diferentes combinações genotípicas podem ser encontradas na talassemia beta. As mutações podem ser classificadas conforme o impacto na expressão das cadeias beta globina (β^0 , β^+ e $\beta^{+silenciosa}$, β^E). Os resultados genotípicos geram diferentes padrões de hemoglobinas. *Os fenótipos e as concentrações de Hb marcadas em azul são correspondentes. (Adaptado de Taher, Musallam, Cappellini, 2021) ³⁸

2. Quais são os exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico da talassemia alfa?

Índices hematimétricos - Hemograma

Os índices hematimétricos encontrados na talassemia alfa podem ser observados na quarta linha da Figura 3. Indivíduos com talassemia silenciosa e traço/menor apresentam índices normais ou ligeiramente reduzidos. Portadores com genótipos $-a/-a$ ou $--/aa$ tipicamente exibem valores reduzidos de VCM e HCM. Pacientes com doença de Hb H apresentam variações significa-

tivas nos valores de Hb, VCM e HCM, dependendo do tipo das mutações herdadas. Por fim, os índices que caracterizam a forma mais grave e incompatível com a vida resultam de mutações que afetam todos os genes alfa-globina.

Além dos testes citados na Tabela 1, a pesquisa de inclusões de Hb H com azul de cresil a 1% pode ser informativa na suspeita de talassemia alfa. Inclusões de Hb H podem ser encontrados em 5% a 80% dos eritrócitos de indivíduos com doença de Hb H; contudo, raramente são detectadas em indivíduos com traço e portadores silenciosos de talassemia alfa.

Fenótipo	Portador silencioso	Traço para talassemia alfa ou talassemia alfa menor		Doença da Hb H (Talassemia alfa intermediária)		Síndrome de hidropisia fetal (Talassemia alfa maior)
Genótipo	$-a/aa$; a^-/aa a^0/a ; aa^0/aa (a^+ talassemia heterozigota)	$--/aa$; a^0a^0/aa ; $-a^0/aa$; a^0^-/aa (a^0 tal.heterozigota)	$--/aa$; a^0a^0/aa ; $-a^0/a^0$; a^0^-/aa (a^0 tal.homozigota)	$-/-a$ ou $-/-a^-$ (delecional)	$-/-a^0a$ ou $-/-aa^0$ a^0a^0/a^- ou a^0a^0/a^- ; aa^0/a^0 ou a^0a^0/a^0 (não delecional)	Qualquer combinação de $-$ ou a^0 resultando na deleção ou inativação dos 4 genes a
Perfil de Hb	Hb A (96-98%), Hb F (<1%), Hb A ₂ (2-3%) Hb H (0%), Hb Bart's (0%)	Hb A (96-98%), Hb F (<1%), Hb A ₂ (1,5-3%) Hb H (0%), Hb Bart's (0%)	Hb A (60-90%), Hb F (<1%), Hb A ₂ (<2%) Hb H (0,8-40%), Hb Bart's (2-5%)	Hb A (0%), Hb F (0%), Hb A ₂ (0%) Hb H (0%), Hb Bart's (85-90%)		
Índices Hematimétricos	VCM (fL) 81,2±6,9 HCM (pg) 26,2 ± 2,3 Hb (g/dL) Masculino: 14,3± 1,4 Hb (g/dL) Feminino: 12,6± 1,2	VCM (fL) 71,6±4,1 HCM (pg) 22,9 ± 1,3 Hb (g/dL) Masculino: 13,9± 1,7 Hb (g/dL) Feminino: 12,0± 1,0	VCM (fL) Criança: 71,6±4,1 Adulto: 61 ± 4 HCM (pg) 18,4 ± 1,2 Hb (g/dL) Masculino: 10,9±1 Feminino: 9,5 ± 0,8	VCM (fL) 136 ± 5,1 HCM (pg) 31,9 ± 9 Hb (g/dL) 3-8		
Apresentação Clínica	Indivíduos são geralmente saudáveis com VCM/HCM normal ou com leve diminuição	Indivíduos são assintomáticos sem anemia ou com anemia limitrofe. Eritrócitos microcíticos e hipocrômicos	Anemia leve a moderada. Eritrócitos com notável microcitose e hipocrômia	Anemia mais grave. Eritrócitos com notável microcitose e hipocrômia	Frequentemente morrem no útero ou logo após o nascimento	
Fenótipo Transfusional	Tranfusão raramente necessária		Tranfusão ocasionalmente necessária	Tranfusão regularmente necessária		
			TNDT	TDT		

Figura 3. Correlação de genótipo – fenótipo na talassemia alfa em adultos. Os quatro fenótipos da talassemia alfa podem ser correlacionados com as mutações delecionais (α^0 ou α^0) ou não delecionais (α^+) herdadas. A gravidade da talassemia está diretamente relacionada à quantidade de genes a afetados e pode variar de α^+ talassemia heterozigótica (um gene inativado), α^0 talassemia homozigótica ou α^0 talassemia heterozigótica (dois genes inativados), doença de Hb H (três genes inativados) e hidropisia fetal com Hb Bart's (quatro genes inativados). Dados hematimétricos, perfil de hemoglobinas e aspectos clínicos de pacientes adultos foram compilados dos trabalhos de Galanello et al. ³⁹, Higgs et al. ⁴⁰, Musallam et al. ⁴¹ e Tamary et al. ⁴². Hb, hemoglobina; TNDT, talassemia não dependente de transfusão; TDT, talassemia dependente de transfusão; HCM, hemoglobina corpuscular média; VCM, volume corpuscular médio; Tal., talassemia. (Adaptado de Musallam et al. 2024) ⁴¹.

Avaliação do Perfil de Hemoglobinas

Na terceira linha da Figura 3 observa-se os perfis de Hb comumente encontrados nos fenótipos de talassemia alfa. Conforme aumenta a quantidade de genes alfa afetados, menor será a concentração da Hb A₂ e maior será a concentração de hemoglobinas instáveis, como a Hb H (tetrâmeros de beta-globina) e Hb Bart's (tetrâmeros de gama-globina). Hb anormais raras de mutações não deletionais podem ser detectadas, como Hb Constant Spring, Hb Quong Sze e Hb Icaria; entretanto, apenas a Hb Icaria foi encontrada no Brasil.⁴³

O perfil de Hb esperado na maioria dos casos de talassemia alfa no Brasil não revela a presença de Hb H e Hb Bart's devido à sua ausência ou baixa concentração. Casos de doença de Hb H e talassemia alfa envolvendo os quatro genes alfa são raros, mas as concentrações mensuráveis dessas Hb são encontradas em casos de doença de Hb H.

Análises moleculares para talassemia alfa

Existem mais de 120 mutações de talassemia alfa, sendo cerca de 90% delas deletionais. As mutações são classificadas como α^+ talassemia quando há redução ou ausência da expressão de um único gene α -globina, ou α^0 talassemia, quando ambos os genes em um alelo estão ausentes. No Brasil, os casos mais comuns são de portadores silenciosos ($-\alpha/\alpha$) e de traço para talassemia alfa ($-\alpha/\alpha$), com as mutações $-\alpha^{3.7}$ e $-\alpha^{4.2}$ sendo predominantes. Essas mutações também podem ocorrer em associação com Hb beta-variantes, como Hb S e Hb C, resultando em concentrações menores das frações de Hb variante. Casos de Hb AS com microcitose e hipocromia leve persistente têm sido uma das causas para a investigação de talassemia alfa.

Outras mutações menos frequentes incluem as pontuais, pequenas deleções ou inserções que afetam as sequências responsáveis pelo controle da expressão gênica. Algumas dessas mutações podem causar redução mais acentuada na síntese de alfa-globina do que deleções de um único gene alfa⁴⁴

. Essas mutações "não-deletionais" ou "traço" são designadas como ($\alpha^{ND\alpha}$) ou ($\alpha^T\alpha$), respectivamente. Exemplos dessas mutações são $\alpha^{IVSI(-5 nt)\alpha}$, $\alpha^{2AATAAG}$, Hb Constant Spring, Hb Icaria, Hb Seal Rock, Hb Paksé, Hb Quong Sze e Hb Adana. Outras mutações não-deletionais e seu impacto na expressão gênica podem ser consultados nas tabelas 1 e 2 do trabalho de Farashi e Harteveld, 2018.⁴⁵

Estratégias moleculares por GAP-PCR e MULTIPLEX-PCR

As análises de GAP-PCR e MULTIPLEX-PCR são testes de diagnóstico rápido utilizados para a detecção de mutações deletionais em α^+ talassemia e α^0 talassemia. A diferença entre as técnicas reside na quantidade de mutações detectadas por cada estratégia molecular. No caso da GAP-PCR para $-\alpha^{3.7}$ ou GAP-PCR para $-\alpha^{SEA}$, por exemplo, são técnicas focadas na detecção isolada de cada mutação. Por outro lado, a MULTIPLEX-PCR permite a detecção simultânea das sete deleções mais comuns de talassemia alfa ($-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, $-\alpha^{SEA}$, $-\alpha^{MED1}$, $-\alpha^{THAI}$, $-\alpha^{FIL}$ e $-\alpha^{20.5}$) em uma única análise (46, 47). Além das mutações deletionais, outros rearran-

jos como a triplicata do gene α ($\alpha\alpha\alpha^{anti 3.7}$), que está associada à gravidade da talassemia beta, também podem ser detectados por GAP-PCR.⁴⁸

O custo para as duas técnicas não é alto, porém necessita de padronizações envolvendo equipe técnica qualificada. No Brasil, poucos laboratórios públicos e privados dispõem dessa tecnologia e os que existem estão, em sua maioria, sediados em serviços vinculados a universidades públicas ou hemocentros, atendendo à demanda local.

Análise molecular por MLPA

As raras mutações deletionais de α^0 e α^+ talassemia não diagnosticadas por GAP-PCR ou MULTIPLEX-PCR, podem ser detectadas pela técnica de MLPA. Essa técnica permite o diagnóstico de qualquer grande deleção de talassemia alfa (conhecida e desconhecida) em um único teste. A técnica também identifica rearranjos genéticos que levam à duplicação dos genes da α -globina na forma de alelos triplos e quádruplos.

Os ensaios MLPA para talassemia alfa são comercialmente disponíveis. A técnica apresenta baixa resolução para pequenas deleções e mutações de ponto^{20, 49}. Comparado aos ensaios de PCR, essa técnica apresenta um custo mais elevado, tanto pela compra das sondas quanto pela aquisição do sequenciador. No Brasil, a técnica é oferecida por alguns laboratórios privados e por poucos laboratórios públicos pertencentes a universidades.

RE-PCR e Sequenciamento dos genes alfa globina HBA2 e HBA1

Em indivíduos com suspeita de talassemia alfa nos quais as mutações deletionais não foram encontradas, o sequenciamento direto dos genes HBA2 e HBA1 constitui padrão ouro para detectar mutações pontuais, pequenas deleções e inserções. Em alguns casos, nos quais Hb variantes instáveis são detectadas na cromatografia ou na eletroforese capilar, estratégias moleculares para uma mutação específica, como a RE-PCR para Hb Constant Spring (usando a enzima Mse I), podem ser empregadas para tornar o processo mais rápido e com menor custo em comparação ao sequenciamento dos genes HBA2 e HBA1⁵⁰

Triagem neonatal

Os testes laboratoriais para triagem neonatal de talassemia alfa focam na detecção da Hb Bart's em amostras de sangue de RN coletadas em papel filtro. Técnicas como IEF, HPLC e eletroforese capilar são usadas para avaliar o perfil de Hb. No entanto, fatores como a degradação das Hb normais e bilirrubina elevada podem interferir nos resultados, dificultando a detecção da Hb Bart's. A instabilidade da Hb Bart's e a baixa frequência de alelos α^0 na população brasileira tornam a triagem um desafio. Assim, a padronização dos valores de corte para Hb Bart's pelos laboratórios de referência é essencial. Alguns artigos recomendam que concentrações superiores a 15% indicam talassemia alfa (α talassemia menor ou doença de Hb H), enquanto entre 1-8% sugerem portadores de talassemia alfa.^{42,51} Outro estudo, usando IEF seguida de quantificação das bandas por sistema de imagem,

definiu as concentrações da Hb Bart's: Hb Bart's $\geq 0,25\%$ ($-\alpha/\alpha$), Hb Bart's $\geq 5,2\%$ ($-\alpha/\alpha$) e Hb Bart's $\geq 23\%$ ($-\alpha/\alpha$).⁵²

Talassemia alfa em crianças com mais idade e adultos

As características hematológicas, o perfil de Hb e suas concentrações, assim como a apresentação clínica das diferentes formas de talassemia alfa em pessoas com o perfil hemoglobínico adulto, foram apresentados na Figura 3. Portadores de talassemia alfa, talassemia beta e anemia ferropriva apresentam, num primeiro momento, características laboratoriais semelhantes e podem ser diagnosticados de forma equivocada. Para auxiliar nesse direcionamento, também foi apresentado na Figura 1 um algoritmo de diagnóstico envolvendo dados hematológicos, marcadores do metabolismo do ferro e perfil de hemoglobinas para contribuir no diagnóstico diferencial dessas alterações.

Recomendações

Devido a heterogeneidade genotípica e fenotípica das talassemias, recomenda-se a construção de algoritmos de diagnóstico que considerem as principais “portas de entrada” dos pacientes, tais como RN pela triagem neonatal, adultos com anemia microcítica e hipocrômica, pacientes com microcitose persistente, portadores de Hb variantes com fenótipo talassêmico, entre outras situações.

Para RN cujos perfis de Hb indicam talassemias graves, recomenda-se a realização de testes complementares e moleculares para confirmação ou exclusão do diagnóstico, antes do surgimento dos sintomas clínicos da doença.

Os laboratórios de referência devem estabelecer valores de corte para a concentração de Hb A₂, Hb H, Hb Bart's e de Hb A₀, de acordo com suas respectivas aplicações, para auxiliar no diagnóstico das talassemias. Os resultados dos instrumentos de HPLC e eletroforese capilar devem ser sempre revisados por equipe capacitada, pois os softwares dos instrumentos podem indicar/rotular frações incorretamente. Além disso, é fundamental compreender a aplicabilidade e as limitações de cada técnica utilizada no diagnóstico das talassemias.

Hemograma, contagem de reticulócitos, histórico clínico e familiar, além de informações sobre transfusões, uso de medicamentos e consanguinidade, são essenciais para auxiliar no diagnóstico.

Recomenda-se também a criação de programas de educação continuada para capacitação permanente dos profissionais de saúde sobre o diagnóstico laboratorial e clínico das talassemias. Para laboratórios de referência que não dispõem de exames moleculares, é importante estabelecer convênios ou colaborações com laboratórios especializados em diagnóstico molecular para confirmação de casos complexos de talassemias e hemoglobinopatias.

Conclusões

O diagnóstico das talassemias é desafiador e, apesar do avanço de técnicas laboratoriais cada vez mais sensíveis e específicas, exige uma abordagem multidisciplinar. A confirmação diagnóstica requer a associação de métodos hematológicos, bioquímicos

e moleculares, realizada por equipe capacitada.


No Brasil, as técnicas que avaliam as características dos eritrócitos, o perfil das Hb e o metabolismo do ferro estão amplamente disponíveis. No entanto, poucos laboratórios dispõem de tecnologias de diagnóstico molecular para as talassemias, o que compromete, em algumas situações, a confirmação de casos mais complexos.

Referências bibliográficas

1. Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(4):560.
2. SANTOS PCJL. Métodos e interpretação: hematologia clínica. Rio de Janeiro: Roca; 2012.
3. Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB. Carrier screening for beta-thalassaemia: a review of international practice. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(10):1077-83.
4. Musallam KM, Sheth S, Cappellini MD, Forni GL, Maggio A, Taher AT. Anemia and iron overload as prognostic markers of outcomes in beta-thalassemia. *Expert Rev Hematol.* 2024.
5. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Thomas AL, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2014. 2752 p. p.
6. Saleh-Gohari N, Khademi Bami M, Nikbakht R, Karimi-Maleh H. Effects of alpha-thalassaemia mutations on the haematological parameters of beta-thalassaemia carriers. *J Clin Pathol.* 2015;68(7):562-6.
7. Jameel T, Baig M, Ahmed I, Hussain MB, Alkhamaly MBD. Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pak J Med Sci.* 2017;33(3):665-9.
8. Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(6):679-85.
9. Sahli CA, Bibi A, Ouali F, Fredj SH, Dakhlaoui B, Othmani R, et al. Red cell indices: differentiation between beta-thalassemia trait and iron deficiency anemia and application to sickle-cell disease and sickle-cell thalassemia. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(11):2115-24.
10. Hoffmann JJ, Urrechaga E, Aguirre U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(12):1883-94.
11. Ucucu S, Azik F. Artificial intelligence-driven diagnosis of beta-thalassemia minor & iron deficiency anemia using machine learning models. *J Med Biochem.* 2024;43(1):11-8.
12. Mosca A, Paleari R, Ivaldi G, Galanello R, Giordano PC. The role of haemoglobin A(2) testing in the diagnosis of thalassaemias and related haemoglobinopathies. *J Clin Pathol.* 2009;62(1):13-7.
13. Steinberg MH, Rodgers GP. HbA2 : biology, clinical relevance and a possible target for ameliorating sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;170(6):781-7.
14. Stephens AD, Angastiniotis M, Baysal E, Chan V, Fucharoen

- S, Giordano PC, et al. ICSH recommendations for the measurement of haemoglobin A2. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(1):1-13.
15. Mosca A, Paleari R, Leone D, Ivaldi G. The relevance of hemoglobin F measurement in the diagnosis of thalassemias and related hemoglobinopathies. *Clin Biochem.* 2009;42(18):1797-801.
 16. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.
 17. Rao E, Kumar Chandraker S, Misha Singh M, Kumar R. Global distribution of beta-thalassemia mutations: An update. *Gene.* 2024;896:148022.
 18. Bajwa H, Basit H. *Thalassemia.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 19. Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hematol.* 2016;38 Suppl 1:32-40.
 20. Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(4):426-37.
 21. Araujo AS, Silva I W, Leao SA, Bandeira FC, Petrou M, Modell B, et al. A different molecular pattern of beta-thalassemia mutations in northeast Brazil. *Hemoglobin.* 2003;27(4):211-7.
 22. Silveira ZMLd, Barbosa MdV, Fernandes TAAAdM, Kimura EM, Costa FF, Sonati MdF, et al. Characterization of beta-thalassemia mutations in patients from the state of Rio Grande do Norte, Brazil. *Genetics and Molecular Biology.* 2011;34.
 23. Viana MB, Oliveira EL, Belisario AR. Severe clinical picture in a cohort of six Brazilian children with hemoglobin Sbeta-thalassemia IVS-I-5 G>A. *Blood Cells Mol Dis.* 2024;104:102795.
 24. Oliveira EL, Belisario AR, Silva NP, Rezende PV, Muniz MB, Oliveira LMM, et al. Clinical, laboratory, and molecular characteristics of a cohort of children with hemoglobinopathy S/beta-thalassemia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2024;46(2):167-75.
 25. Carrocini GCS, Venancio LPR, Pessoa VLR, Lobo CLC, Bonini-Domingos CR. Mutational Profile of Homozygous beta-Thalassemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Hemoglobin.* 2017;41(1):12-5.
 26. Belisario AR, Sales RR, Viana MB. Very mild forms of Hb S/beta(+)-thalassemia in Brazilian children. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(3):198-201.
 27. de Martino CC, Alencar CS, Loureiro P, Carneiro-Proietti ABF, Maximo CA, Mota RA, et al. Use of an automated pyrosequencing technique for confirmation of sickle cell disease. *PLoS One.* 2019;14(12):e0216020.
 28. Clark BE, Thein SL. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haematol.* 2004;26(3):159-76.
 29. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(12):e57.
 30. Wong P, Weerakul J, Sritippayawan S. Hemoglobin Analysis in the First Year of Life. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016012.
 31. Mantikou E, Arkesteijn SG, Beckhoven van JM, Kerkhoffs JL, Hartevelde CL, Giordano PC. A brief review on newborn screening methods for hemoglobinopathies and preliminary results selecting beta thalassemia carriers at birth by quantitative estimation of the HbA fraction. *Clin Biochem.* 2009;42(18):1780-5.
 32. Streetly A, Latinovic R, Henthorn J, Daniel Y, Dormandy E, Darbyshire P, et al. Newborn bloodspot results: predictive value of screen positive test for thalassaemia major. *J Med Screen.* 2013;20(4):183-7.
 33. Daniel Y, Henthorn J. Reliability of the current newborn screening action value for beta thalassaemia disease detection in England: A prospective study. *J Med Screen.* 2019;26(2):67-70.
 34. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol.* 2010;149(1):35-49.
 35. van der Padt A, Bouva M, Auwerda JJ, Dees A, Hartevelde CL, Giordano PC. Adult onset of a Thalassemia intermedia genotype in association with a -alpha-3.7 homozygosity. Hb G-Accra [beta73(e17)Asp-->Asn] in combination with beta- and alpha-thalassemia in the same family. *Hemoglobin.* 2005;29(4):269-76.
 36. Kimura EM, Oliveira DM, Jorge SE, Ribeiro DM, Zaccariotto TR, Santos MN, et al. Investigating alpha-globin structural variants: a retrospective review of 135,000 Brazilian individuals. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(2):103-8.
 37. Jiang H, Liu S, Zhang YL, Wan JH, Li R, Li DZ. Association of an alpha-globin gene cluster duplication and heterozygous beta-thalassemia in a patient with a severe thalassemia syndrome. *Hemoglobin.* 2015;39(2):102-6.
 38. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. beta-Thalassemias. *N Engl J Med.* 2021;384(8):727-43.
 39. Galanello R, Aru B, Dessi C, Addis M, Paglietti E, Melis MA, et al. HbH disease in Sardinia: molecular, hematological and clinical aspects. *Acta Haematol.* 1992;88(1):1-6.
 40. Higgs DR, Bowden DK. Clinical and laboratory features of the alphas-thalassemia syndromes. In: Steinberg MH, Forget PGH, D.R., Nagel RL, editors. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001. p. 405-30.
 41. Musallam KM, Cappellini MD, Coates TD, Kuo KHM, Al-Samkari H, Sheth S, et al. Alpha-thalassemia: A practical overview. *Blood Rev.* 2024;64:101165.
 42. Tamary H, Dgany O. Alpha-Thalassemia. 2005 Nov 1 [updated 2024 May 23]. . In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-2024.
 43. Kimura EM, Oliveira DM, Fertrin K, Pinheiro VR, Jorge SE, Costa FF, et al. Hb H disease resulting from the association of an alpha-thalassemia allele [-alpha] with an unstable alpha-globin variant [Hb Icaria]: First report on the occurrence in Brazil. *Genet Mol Biol.* 2009;32(4):712-5.
 44. Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:13.
 45. Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of alpha-thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;70:43-53.
 46. Chong SS, Boehm CD, Higgs DR, Cutting GR. Single-tube

- multiplex-PCR screen for common deletional determinants of alpha-thalassemia. *Blood*. 2000;95(1):360-2.
47. Tan AS, Quah TC, Low PS, Chong SS. A rapid and reliable 7-deletion multiplex polymerase chain reaction assay for alpha-thalassemia. *Blood*. 2001;98(1):250-1.
 48. Dode C, Krishnamoorthy R, Lamb J, Rochette J. Rapid analysis of -alpha 3.7 thalassaemia and alpha alpha alpha anti 3.7 triplication by enzymatic amplification analysis. *Br J Haematol*. 1993;83(1):105-11.
 49. Hartevelde CL, Voskamp A, Phylipsen M, Akkermans N, den Dunnen JT, White SJ, et al. Nine unknown rearrangements in 16p13.3 and 11p15.4 causing alpha- and beta-thalassaemia characterised by high resolution multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet*. 2005;42(12):922-31.
 50. Ko TM, Tseng LH, Hsieh FJ, Lee TY. Prenatal diagnosis of Hb H disease due to compound heterozygosity for South-east Asian deletion and Hb constant spring by polymerase chain reaction. *Prenat Diagn*. 1993;13(2):143-6.
 51. Fogel BN, Nguyen HLT, Smink G, Sekhar DL. Variability in State-Based Recommendations for Management of Alpha Thalassemia Trait and Silent Carrier Detected on the Newborn Screen. (1097-6833 (Electronic)).
 52. Jindatanmanusan P, Riolueang S, Glomglao W, Sukontharangsri Y, Chamnanvanakij S, Torcharus K, et al. Diagnostic applications of newborn screening for alpha-thalassaemias, haemoglobins E and H disorders using isoelectric focusing on dry blood spots. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt 2):237-47.



Tratamento da talassemia dependente de transfusão



Transfusão na talassemia dependente de transfusão

Mônica P A Veríssimo ^{1,2}

(1) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), São Paulo, SP, Brasil

(2) Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Transfusão
Talassemia
Fenotipagem
Genotipagem
Aloimunização
Filtro deleucocitário

RESUMO

A transfusão de hemácias no paciente portador de talassemia dependente de transfusão visa atuar na inibição da eritropoiese ineficaz, reduzir o desbalanço das cadeias alfa e beta e aumentar a hemoglobina, melhorando assim a anemia crônica e impactando em qualidade de vida. Existem critérios para indicar a transfusão, para manter os objetivos da transfusão e para o tipo de hemocomponente adequado a esta população de pacientes.

A terapia transfusional tornou-se tratamento padrão da talassemia maior na década de 70, com o objetivo de aumentar a hemoglobina (Hb) e melhorar a anemia crônica por meio da inibição da eritropoiese ineficaz e do desbalanço das cadeias α e β -globinas. Este tratamento, juntamente com a quelação de ferro, mudou a evolução da talassemia de uma doença fatal para uma doença crônica.^{1,2}

Na última década, a classificação do paciente portador de talassemia ficou largamente difundida baseada no estado transfusional do paciente. Assim, temos a talassemia dependente de transfusão (TDT) e a talassemia não dependente de transfusão (TNDDT). Dentre as TDT temos a beta-talassemia maior que é considerada a anemia hereditária mais frequente no mundo tratada com transfusão regular.²

Vários consensos foram desenvolvidos referentes aos vários aspectos relacionados a terapia transfusional dos pacientes com TDT, sempre buscando o melhor seguimento. Neste capítulo vamos discutir sobre quando iniciar a terapia transfusional, qual é o alvo de Hb pré-transfusional, o intervalo transfusional e qual é o tipo de hemocomponente que deve ser utilizado nesta população de pacientes.¹

1. Quando iniciar o regime de transfusão regular de concentrado de hemácias no paciente com beta-talassemia dependente de transfusão?

Inicia-se a transfusão de concentrado de hemácias fenotipado e com filtro deleucocitário quando a Hb estiver menor que 7,0 g/dL por mais de duas medidas com intervalo maior que duas semanas e excluindo-se outras causas de anemia na ocasião. Cerca de 50% destes pacientes recebem sua primeira transfusão ao redor dos seis meses de idade e 80% ao redor de 12 meses de idade.^{1,2} Pacientes com talassemia cujas mutações se apresentam com clínica mais grave iniciam transfusão antes dos dois anos de idade e são conhecidos como TDT.¹⁻³

2. Quando indicar transfusão regular de concentrado de hemácias no paciente com alfa-talassemia?

Pacientes com alfa-talassemia podem ser classificados como doença da hemoglobina H (Hb H) deletional e não deletional ou doença da Hb Bart's (hidropsia fetal), como já mencionado previamente. Uma grande proporção de pacientes com doença não deletional da Hb H é dependente de transfusão. Num estudo da Califórnia com a Hb H, a probabilidade de pacientes com mutações deletionais receberem uma transfusão até os 20 anos de idade foi de 2,8%. Por outro lado, a probabilidade de pacientes com mutações não deletionais receberem transfusão foi de 13% até um ano de idade, 39% até cinco anos de idade, 75% até 10 anos de idade e 80% até 20 anos de idade. O paciente mais novo deste estudo que necessitou transfusão tinha três meses de vida e um nível de Hb de 6,0 g/dL.⁴

Na alfa-TDT, a transfusão deve iniciar quando a Hb estiver menor que 7 g/dL por mais de duas medidas com intervalo maior que duas semanas e excluindo-se outras causas de anemia na ocasião ou quando a Hb estiver entre 7-10 g/dL associada a dificuldade de crescimento ou desenvolvimento, alterações ósseas

ou outras complicações relacionadas a talassemia.⁴

Quanto a doença da Hb Bart's, recentes avanços diagnósticos e de intervenções terapêuticas levaram a mudança na evolução destes pacientes. Uma vez diagnosticado, recomenda-se transfusões intrauterinas para manter a viabilidade do feto até o parto e, depois, continuar a terapia transfusional regular de concentrado de hemácias como no paciente com TDT, mas com um regime transfusional mais agressivo para inibir a alta concentração de Hb H e, conseqüentemente, aumentar a Hb funcional para melhorar a oxigenação tecidual e diminuir o retardo de crescimento e esplenomegalia.⁵

3. Quais são os objetivos do regime de transfusão regular no paciente com alfa ou beta-talassemia dependente de transfusão?

Os objetivos são inibir a eritropoiese ineficaz e diminuir a hemólise e a apoptose dos precursores eritroides. Deste modo, haverá uma compensação da anemia crônica e prevenção de deformidades ósseas, facilitando o crescimento e o desenvolvimento e permitindo níveis de atividades normais, promovendo assim qualidade de vida. Importante mencionar que o grau de eritropoiese ineficaz na alfa-talassemia é menor do que na beta-talassemia, com muitos dos sinais e sintomas clínicos relacionados a esta complicação com menor grau de morbidade.^{1,2,4,6}

4. Qual é o regime de transfusão regular recomendado no paciente com alfa ou beta-talassemia dependente de transfusão?

Deve-se manter Hb pré transfusional entre 9,5-10,5 g/dL para suprimir a eritropoiese ineficaz, corrigir a anemia e inibir a absorção do ferro intestinal. Na presença de doença cardíaca, hematopoiese extramedular sintomática, pré transplante de medula óssea ou gestação, pode ser necessário manter a Hb pré-transfusional ao redor de 11-12 g/dL. Alguns pacientes com dor lombar próxima a transfusão subsequente também podem precisar manter Hb pré mais alta. Quanto ao intervalo transfusional deve ser mantido entre 2-5 semanas, respeitando-se as atividades tanto escolares como laborais e facilitando a adesão a terapia transfusional.^{1-3,7}

O volume a ser calculado deve levar em consideração o hematócrito (Ht) da bolsa, o tipo de anticoagulante presente na bolsa, a data da coleta da bolsa a ser transfundida (o rendimento transfusional é melhor quando a coleta foi a menos de duas semanas) e o adequado armazenamento. Deve-se tentar limitar a exposição a muitos doadores, mas respeitado a Hb-alvo pré transfusional de 9,5-10,5 g/dL.^{1-3,7} O cálculo do volume a ser recebido pelo paciente adulto deve considerar que ele tenha no máximo 14-15 g/dL de Hb após a transfusão. O paciente adulto com mais de 60 kg pode precisar, dependendo da Hb pré transfusional, de 4 unidades de concentrado de hemácias por vez para inibir a eritropoiese ineficaz e manter um intervalo transfusional adequado.³

A tabela 1 sugere diretrizes de escolha do volume de sangue a ser transfundido conforme o Ht da bolsa e o aumento esperado da Hb do paciente para chegar no máximo a 14-15 g/dL de Hb após a transfusão.²

Tabela 1. Diretrizes para escolher a quantidade de sangue a ser transfundida

		Hematócrito da bolsa			
		50%	60%	75%	80%
Aumento esperado de hemoglobina	2 g/dL	12 mL/Kg	10 mL/Kg	8 mL/Kg	7,5 mL/Kg
	3 g/dL	18 mL/kg	15 mL/Kg	12 mL/Kg	11,2 mL/Kg
	4 g/dL	24 mL/kg	20 mL/Kg	16 mL/Kg	15 mL/Kg

Caso o volume calculado seja superior a 20 mL/Kg, fracionar o volume em 2 dias.

Adaptada de Trompeter, S, 2021.²

O monitoramento do volume infundido é necessário devido ao cálculo da necessidade transfusional anual, o qual auxilia tanto no diagnóstico diferencial de hipersplenismo como também no monitoramento da sobrecarga de ferro.^{1,2,7}

Antes de iniciar o regime de transfusão deve-se vacinar o paciente contra as hepatites A e B (se a idade for adequada) e verificar o estado do citomegalovírus (CMV).^{1,2,7}

Na alfa-talassemia (Hb Bart's), para inibir a alta concentração de Hb H e suas consequências, o ideal é manter a Hb pré-transfusional ao redor de 10,5g/dL.⁵

5. Quais são as características do concentrado de hemácias a ser utilizado nos pacientes com alfa ou beta-talassemia que necessitam de transfusão regular ou esporádica?

Antes de iniciar o regime transfusional para estes pacientes deve-se realizar a fenotipagem completa do paciente para os sistemas ABO, Rh e Kell e, se possível, estender para Kidd e Duffy, para evitar aloimunização em um paciente que será cronicamente transfundido.^{1,2,7} Portanto, é importante disponibilizar a genotipagem eritrocitária para pacientes em transfusão, mas, principalmente, para aqueles pacientes que não tiveram sua fenotipagem estendida realizada ao diagnóstico.^{1,2,6,7}

O concentrado de hemácias a ser utilizado deve ser fenotipado, além do ABO, no mínimo para Rh e Kell, uma vez que esta fenotipagem contempla 75% dos anticorpos mais frequentes, prevenindo assim a aloimunização. Se o paciente evoluir com aloanticorpo, deve-se compatibilizar as bolsas para os demais antígenos mais imunogênicos, estendendo-se a fenotipagem para Kidd, Duffy, MNS.^{1-3,6,7}

A taxa de aloimunização varia entre 10 e 20% nos pacientes portadores de TDT e a maior incidência está relacionada a disparidade entre etnia de doadores e receptores de sangue quanto aos antígenos eritrocitários. A aloimunização pode promover dificuldades na realização das provas cruzadas e encurtamento da sobrevida do sangue transfundido, aumentando o acúmulo de ferro pela maior necessidade transfusional. Assim, é fundamental avaliar o rendimento transfusional, uma vez que cerca de 50% dos pacientes que apresentam aloanticorpo tem maior chance de desenvolver novos anticorpos.¹⁻³

A prevalência da aloimunização aumenta com o atraso do início da transfusão. Quando o regime de transfusão crônica é iniciado antes de um ano de vida, a taxa de aloimunização fica ao redor de 7,7%. Porém, essa taxa aumenta para 27,9% quando o início das transfusões ocorre com o paciente com mais de um ano de idade.^{2,3}

Além disso, o hemocomponente deve ser leucorreduzido para evitar reações febris não hemolíticas transfusionais, risco de transmissão de CMV transfusional e aloimunização pelo HLA. A

filtração deve ser feita no período pré-armazenamento, ou seja, na coleta da doação do sangue.¹⁻³

Outra modificação de hemocomponente que pode ser feita é a lavagem do concentrado de hemácias para remover as proteínas plasmáticas. É indicada apenas em pacientes com deficiência de imunoglobulina A (IgA) (anticorpo IgA pré-formado) e em pacientes com reações alérgicas urticariformes repetidas e graves (apesar de pré-medicação). A lavagem da bolsa de hemácias nunca deve ser usada no lugar da leucodepleção. A lavagem pode ser feita por um processo manual ou automatizado. Se a unidade de concentrado de hemácias não estiver suspensa numa solução de armazenamento, os eritrócitos lavados devem ser transfundidos em 24 horas. Pode haver uma perda significativa de hemácias no processo, resultando em uma menor Hb pós-transfusional. O volume da bolsa de concentrado de hemácias lavada deve ser levado em conta no momento do cálculo do volume que o paciente deve receber (Tabela 1).^{1-3,7}

Transfusão de hemácias irradiadas NÃO é necessária para os pacientes portadores de talassemia, uma vez que eles não apresentam alteração do sistema imune. A irradiação pode promover aumento do potássio intracelular e reduzir o incremento de Hb pós transfusional.^{1,2}

Recomendações

- Para que as pessoas com TDT tenham um crescimento e desenvolvimento normais, mantenham atividades normais e qualidade de vida é preciso inibir a eritropoiese ineficaz mantendo a Hb pré-transfusional entre 9,5-10,5 g/dL na beta-talassemia e em torno de 10,5g/dL na alfa-talassemia. Respeitando-se esses valores de Hb pré-transfusional e garantindo a adesão a terapia quelante de ferro, diminui muito o risco de doença cardíaca, de hematopoiese extramedular e de aumento de absorção intestinal de ferro. Antes do transplante de medula óssea, durante a gestação, no caso de doença cardíaca ou hematopoiese extramedular sintomática pode ser necessário manter a Hb pré-transfusional entre 11-12 g/dL. Antes de iniciar a transfusão deve-se realizar no paciente a fenotipagem para ABO, Rh e Kell e, se possível, para Kidd e Duffy. A genotipagem também deve ser realizada, principalmente para quem não fez a fenotipagem estendida ao diagnóstico de talassemia. Para o fornecimento de um sangue seguro, este deve ser filtrado antes do armazenamento e fenotipado, no mínimo, para ABO, Rh e Kell.

Referências bibliográficas

1. Boudreaux J. Transfusion management in thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 2023 Sep;1527(1):42-48.

2. Trompeter, S, Maggio A. Blood transfusion. In: 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Editors: Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 4th edition. Publishers Thalassaemia International Federation, 2021.
3. Lal A, Wong T, Keel S, Pagano M, Chung J, Kamdar A, et al. The transfusion management of beta thalassaemia in the United States. *Transfusion*. 2021;61(10):3027-39.
4. Musallam KM, Cappellini MD, Coates TD, Kuo KHM, Al-Samkari H, Sheth S, Viprakasit V, Taher AT. Alpha-thalassemia: A practical overview. *Blood Rev*. 2024 Mar;64:101165.
5. Amid A, Barrowman N, Odame I, Kirby-Allen M. Optimizing transfusion therapy for survivors of Haemoglobin Bart's hydrops fetalis syndrome: Defining the targets for haemoglobin-H fraction and "functional" haemoglobin level. *Br J Haematol*. 2022 May;197(3):373-376.
6. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. *Thalassaemia*. *Lancet*. 2022;399:2310–2324.
7. Langhi D Jr, Ubiali EM, Marques JF Jr, Verissimo MA, Loggetto SR, Silvinato A et al. Guidelines on Beta-thalassemia major - regular blood transfusion therapy: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2016. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016 Oct-Dec;38(4):341-345.



Quelação de ferro na talassemia dependente de transfusão

Sandra Regina Loggetto^{1,2,4} e Renato Cerqueira^{1,3}

(1) Banco de Sangue de São Paulo – Grupo GSH

(2) Hospital Infantil Sabará - São Paulo

(3) Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

(4) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia
Quelação de ferro
Desferoxamina
Deferiprona
Deferasirox

RESUMO

As transfusões crônicas de concentrado de hemácias melhoram a sobrevida e a qualidade de vida das pessoas com talassemia dependente de transfusão (TDT), porém levam a sobrecarga de ferro porque o nosso organismo não tem a capacidade de eliminar espontaneamente esse excesso de ferro. Portanto, o diagnóstico da sobrecarga de ferro deve ser precoce para que regimes adequados de quelação de ferro sejam prescritos, evitando a toxicidade celular do depósito de ferro, especialmente no coração, fígado e glândulas endócrinas. A terapia quelante de ferro deve ser individualizada. Trabalhar a adesão ao tratamento quelante de ferro é fundamental para o sucesso desse tratamento.¹⁻³

1. Quando iniciar a terapia quelante de ferro no paciente com talassemia dependente de transfusão?

O início da terapia quelante de ferro na TDT deve ser após 10-20 transfusões de concentrado de hemácias ou quando a ferritina sérica for >1.000 ng/mL. A coleta da ferritina pode ser feita após a 10ª transfusão e, se estiver ≥1.000 ng/mL, deve-se repetir a coleta em 30 dias para confirmar a tendência de ascensão ou de queda da ferritina.¹

O ferro tecidual deve ser avaliado com a dosagem da ferritina sérica e com a ressonância magnética por medida de T2* (RM T2*). Apesar da ferritina sérica estar correlacionada com os estoques de ferro no corpo e com o prognóstico, ela fornece uma estimativa indireta da carga de ferro do corpo porque sofre influência de vários fatores, entre eles a inflamação/infecção.¹ Situações de aumento de ferritina e índice de saturação da transferrina ≤55% sugerem inflamação, infecção ou infecções crônicas.⁴ Portanto, o padrão-ouro para a estimativa da sobrecarga de ferro cardíaca e hepática é a RM T2*, uma vez que permite o diagnóstico e cálculo correto do ferro nos órgãos, o controle a longo prazo da queelação permitindo a adequação do tratamento em função do quanto de ferro o paciente realmente tem, não sofre influência da inflamação, é fácil de ser configurada e padronizada em diferentes centros e junto já faz a avaliação da função cardíaca, onde é importante medir a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (ligado ao risco de insuficiência cardíaca). O ideal seria também o controle do ferro pancreático com a RM T2*,¹ especialmente porque no Brasil já se identificou 86,7% de pacientes adultos e pediátricos com sobrecarga de ferro no pâncreas.⁵

A primeira RM T2* cardíaca e hepática deve ser feita a partir dos nove anos de idade ou antes, assim que a criança com TDT conseguir ficar quieta e tolerar a RM sem sedação.³ No Brasil já foi possível a realização de RM T2* hepática em crianças a partir de dois anos e 10 meses de idade e de coração a partir de quatro anos.⁶

2. Quando indicar monoterapia para o tratamento da sobrecarga de ferro no paciente com talassemia dependente de transfusão? Quais são os quelantes de ferro que podem ser utilizados?

Assim que o diagnóstico de sobrecarga de ferro for realizado com a ferritina sérica e, de preferência, com a RM T2*, deve-se iniciar a monoterapia com um dos três quelantes de ferro aprovados no Brasil, a saber: desferoxamina, deferiprona e deferasirox.

Desferoxamina

Quadro 1. Conhecendo e indicando a desferoxamina

Apresentação	Frascos-ampola de 500 mg
Idade	Adultos e crianças
Indicação	Hemossiderose transfusional
Dose terapêutica	25-35 mg/kg/dia – crianças 40-60 mg/kg/dia – adultos
Administração	SC/IV, 8-24 h, 5-7 dias/semana Vitamina C 2-3 mg/kg/dia*

Excreção de ferro	Urina/bile, portanto, a urina é avermelhada
Meia vida	20-30 minutos
Contraindicações	Gravidez, mas já foi usado no 3º trimestre; Hipersensibilidade
Desafios	Não temos no Brasil a bomba de infusão para a desferoxamina

SC, subcutâneo; IV, intravenoso

* Não administrar vitamina C no caso de sobrecarga cardíaca de ferro

Adaptada de: Farmakis D, 2022.³ Desferoxamina. [Bula].⁷

Desferoxamina

Quadro 2. Conhecendo e indicando a deferiprona

Apresentação	Comprimidos de 500 mg
Idade	≥6 anos*
Indicação	Talassemia maior, doença falciforme
Dose terapêutica	75-100 mg/kg/dia
Administração	VO, 8/8 h, diária
Excreção de ferro	Urina, portanto, a urina é avermelhada
Meia vida	3-4 horas
Contraindicações	Gravidez, neutropenia recorrente progressiva, agranulocitose < 500/mm ³ , hipersensibilidade
Desafios	Não tem solução oral para ≥ 3 anos de idade Aguarda aprovação dos comprimidos de 1.000 mg

VO, via oral

* Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da sobrecarga de ferro, em revisão

Adaptada de: Farmakis D, 2022.³ Deferiprona. [Bula].⁸

Deferasirox

Quadro 3. Conhecendo e indicando o deferasirox

Apresentação	Comprimidos dispersíveis de 125, 250 e 500 mg
Idade	≥2 anos
Indicação	Hemossiderose transfusional
Dose terapêutica	20-40 mg/kg/dia
Administração	VO, 1x/dia, jejum, diariamente
Excreção de ferro	Bile, portanto, a cor da urina é normal. Eliminação nas fezes
Meia vida	12-16 horas
Contraindicações	Gravidez, ClCr < 40 mL/min, Cr >2x o LSN, hipersensibilidade
Desafios	No Brasil não tem deferasirox em comprimidos não dispersíveis ou em grânulos

VO, via oral; ClCr, depuração da creatinina; Cr, creatinina sérica; LSN, limite superior da normalidade.

Adaptada de: Farmakis D, 2022.³ Deferasirox. [Bula].⁹

3. Quando indicar terapia quelante combinada para o tratamento da sobrecarga de ferro no paciente com talassemia dependente de transfusão? Quais são os quelantes de ferro que podem ser combinados?

A terapia quelante de ferro pode ser feita com qualquer um dos quelantes em monoterapia ou, nos casos de sobrecarga de ferro hepática, cardíaca ou pancreática moderada ou grave, pode-se indicar terapia quelante combinada (desferoxamina + deferiprona ou desferoxamina + deferasirox ou deferiprona + deferasirox), sem aumento da toxicidade.^{3,10} Outras indicações de terapia quelante combinada são quando a monoterapia não se mostra eficaz, quando a ferritina mostra tendência de aumento, quando há dificuldade de adesão a monoterapia proposta e no preparo para o transplante de medula óssea.¹

Deve-se ter especial cuidado com a sobrecarga cardíaca de ferro, tanto moderada quanto grave, indicando-se a terapia quelante combinada. Em pacientes com T2* cardíaco < 8 ms (sobrecarga grave) e/ou disfunção cardíaca sem insuficiência cardíaca franca, a quelação indicada é a associação de desferoxamina 24 horas/dia e deferiprona diariamente.¹ A anlodipina 2,5-5 mg/dia pode ser associada a terapia quelante de ferro porque diminui a entrada do ferro nas células do miocárdio por meio da inibição dos canais de cálcio.¹¹

As doses dos quelantes de ferro para a terapia combinada são as mesmas utilizadas em monoterapia. Dose 30-40 mg/kg de deferasirox é desejada no caso de sobrecarga cardíaca de ferro.^{1,12} Na tabela 1 encontram-se recomendações de doses para a terapia quelante combinada.

Tabela 1. Recomendações de doses para a terapia quelante combinada

Terapia quelante combinada	Tipo de sobrecarga de ferro
Desferoxamina + deferiprona¹²	
Desferoxamina 50 mg/kg/dia SC 8-12 horas + Deferiprona 75-100 mg/kg/dia	Sem sobrecarga cardíaca e com sobrecarga grave no fígado
Desferoxamina 50-60 mg/kg/dia SC 12-24 horas + Deferiprona 75-100 mg/kg/dia	Com sobrecarga cardíaca leve ou moderada
Desferoxamina 50-60 mg/kg/dia SC 12-24 horas + Deferiprona 100 mg/kg/dia	Com sobrecarga cardíaca grave sem disfunção cardíaca (FEVE ≥56%)
Desferoxamina 50-60 mg/kg/dia IV 24 horas + Deferiprona 100 mg/kg/dia – por 30 dias, seguido de: Desferoxamina 50-60 mg/kg/dia SC 12-24 horas + Deferiprona 100 mg/kg/dia	Com T2* cardíaco < 8 ms (grave) e/ou disfunção cardíaca (FEVE < 56%) ¹
Desferoxamina + deferasirox	
Desferoxamina 40 mg/kg/dia SC 12-24 horas + Deferasirox 30 mg/kg/dia	Estudo com sobrecarga cardíaca grave ¹³
Desferoxamina 35-50 mg/kg/dia SC / IV 8-12 horas + Deferasirox 20-30 mg/kg/dia	Estudo com sobrecarga hepática grave ¹⁴

Terapia quelante combinada	Tipo de sobrecarga de ferro
Deferasirox + deferiprona	
Deferasirox 30 mg/kg/dia + Deferiprona 75 mg/kg/dia	Estudo com sobrecarga hepática grave ¹⁵
Desafios	Que todos os estados do Brasil forneçam a terapia quelante combinada

Cappellini MD, 2022;¹ Verissimo MP, 2013;¹² Aydinok Y, 2015;¹³ Lal A, 2013;¹⁴ Elalfy MS, 2015.¹⁵

Vale ressaltar que, assim que houver melhora da sobrecarga de ferro, o paciente pode voltar para a monoterapia.¹

4. Qual é o regime de terapia quelante de ferro que deve ser utilizado no paciente com insuficiência cardíaca congestiva sintomática?

A insuficiência cardíaca é uma emergência médica. O paciente deve receber desferoxamina 50-60 mg/kg/dia IV 24 horas + deferiprona 100 mg/kg/dia durante 30 dias e, melhorando, passa a receber desferoxamina 50-60 mg/kg/dia SC 12-24 horas + deferiprona 100 mg/kg/dia. A Hb pré transfusão deve ser mantida mais elevada (Hb 10-12 g/dL) para evitar sobrecarregar a função cardíaca.¹⁶

5. Como deve ser o monitoramento da terapia quelante de ferro?

- Monitoramento da sobrecarga de ferro

A ferritina sérica é mais útil na identificação de tendências e no controle de longo prazo da sobrecarga de ferro. Uma tendência decrescente sugere evidência da diminuição da carga de ferro, enquanto uma tendência crescente pode sugerir aumento da carga de ferro, bem como pode ser secundária a inflamação, hepatite ou infecções. A estabilização da ferritina não exclui diminuição da carga de ferro. O ideal é, pelo menos uma vez por ano, fazer o controle do tratamento quelante de ferro com a RM T2*. Se a ferritina cair para nível <1.000 ng/mL, deve-se pensar em reduzir a dose para evitar excesso de quelação.¹ A periodicidade dos exames de controle do tratamento está na tabela 2.³

Tabela 2. Exames para monitoramento da sobrecarga de ferro

Patologia	Exames	Periodicidade
TDT	Ferritina	3 meses
	Saturação da transferrina	3 meses
	RM T2* coração e fígado	Anual, incluindo pâncreas se disponível. Se LIC > 7 mg/g ps: anual ou antes Se queda rápida ferro: 6-12 meses Se coração <10 ms: 6 meses

LIC, liver iron concentration; RM: ressonância magnética; TDT: talassemia dependente de transfusão.

Fonte: Farmakis D, 2022.³

- Monitoramento dos eventos adversos de cada quelante

Conhecer os eventos adversos de cada quelante de ferro e seu manejo é importante para não suspender sem necessidade o tratamento e para melhor orientar os pacientes (Tabelas 3 a 5).

Tabela 3. Eventos adversos e manejo da desferroxamina

Eventos adversos	Manejo	Controle
Reações de pele	Rodiziar os locais de aplicação	Diário
Reações alérgicas	Aumentar a diluição Antialérgico	Diário
Retinopatia	Reduzir a dose utilizada	Fundo de olho anual
Perda neurossensorial	Reduzir a dose utilizada	Audiometria anual
Diminuição da velocidade de crescimento	Reduzir a dose utilizada	Trimestral nas crianças
Febre sugestiva de septicemia	Suspender a medicação	Quando indicado, investigar <i>Yersinia</i> sp e <i>Klebsiella</i> sp (usam ferrioxamina para o crescimento)

Fontes: Farmakis D, 2022.³ Desferroxamina. [Bula].⁷ Verissimo MPA. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021.¹⁰

Tabela 4. Eventos adversos e manejo da deferiprona

Eventos adversos	Manejo	Controle
Neutropenia e agranulocitose	<1.500/mm ³ : interromper a deferiprona; na recuperação pode reintroduzi-la <500/mm ³ e febre: G-CSF e antibioticoterapia intravenosa <200/mm ³ : descontinuar a deferiprona em definitivo	Neutrófilos semanais durante 6-12 meses Depois disso, controles nas transfusões
Artropatia	Redução da dose Anti-inflamatório não hormonal	Diário
Náuseas, vômitos	Tomar próximo das refeições	Diário
Aumento de transaminases	Se >5 vezes o LSN: reduzir ou suspender a dose	Trimestral
Deficiência de zinco	Reposição de zinco	Semestral

G-CSF: fator estimulante de crescimento de granulócitos; LSN: limite superior da normalidade.

Fontes: Farmakis D, 2022.³ Deferiprona. [Bula].⁸ Verissimo MPA. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021.¹⁰

Tabela 5. Eventos adversos e manejo do deferasirox

Eventos adversos	Manejo	Controle
Aumento da creatinina sérica	Reduzir a dose em 10 mg/kg Quando normalizar, voltar à dose anterior Se persistir, suspender a medicação	Semanal no 1o mês de tratamento Mensal do 2o ao 6o mês de tratamento Depois disso, trimestral
Proteinúria	Reduzir a dose em 10 mg/kg Quando normalizar, voltar à dose anterior Se persistir, suspender a medicação	Mensal nos primeiros 6 meses Depois disso, trimestral
Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal	Geralmente não é necessário reduzir nem interromper a dose Mudar a ingesta para o período noturno (2 horas após o jantar) ou fracionar a dose a cada 12 horas ¹⁷	Diário
Aumento de transaminases	Se >5 vezes o LSN, suspender a medicação Quando melhorar, reiniciar com dose menor	Mensal nos primeiros 6 meses Depois disso, trimestral
Erupções cutâneas	Leve: manter a dose De moderada a grave: interrupção da medicação. Após resolução do quadro, reintroduzir o tratamento com dose baixa (5 mg/kg), com aumento semanal e escalonamento até a dose terapêutica Eventualmente, esteroides	Diário

LSN: limite superior da normalidade.

Fontes: Farmakis D, 2022.³ Deferasirox. [Bula].⁹ Verissimo MPA. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021.¹⁰ Lu MY, 2015.¹⁷

6. Por que não se deve suspender a terapia quelante de ferro no paciente com talassemia dependente de transfusão?

A suspensão da terapia quelante de ferro em situações em que a ferritina está baixa (< 500 ng/dL) ou não se tem sobrecarga de ferro na RM T2* leva ao risco de rebote do ferro livre não ligado a transferrina (NTBI) e dos depósitos de ferro lábil, resultando em padrão de “gangorra” para a sobrecarga de ferro. Quando a ferritina cai para <1.000 ng/dL deve-se iniciar redução da dose do quelante, deixando monoterapia na menor dose terapêutica do quelante escolhido.¹

7. Quais são as situações em que a terapia quelante de ferro no paciente com talassemia dependente de transfusão pode ser suspensa?

A quelação de ferro precisa ser revista nas mulheres que querem engravidar. O ideal é que intensifiquem a quelação porque ficarão sem quelante de ferro durante a gestação, alcançando ferro hepático <7 mg/g ps e ferro cardíaco >20 ms. Os quelantes

de ferro orais deferisirox ou deferiprona devem ser descontinuados 3 meses antes da concepção. Pacientes em uso desses quelantes orais devem ser aconselhados a mudar para desferoxamina antes da indução da ovulação/espermatogênese. Se a função cardíaca piorar durante a gravidez, a desferoxamina pode ser usada com cautela após o primeiro trimestre da gestação.¹

Importante lembrar que devemos buscar o regime de quelação que é melhor para cada paciente naquele determinado momento de sua vida, de modo a permitir a melhora da adesão e o sucesso do tratamento.¹⁰

Recomendações

- O início da terapia quelante de ferro na TDT vai depender de um diagnóstico precoce da sobrecarga de ferro, que deve incluir a dosagem de ferritina sérica e a RM T2* cardíaca, hepática e pancreática. Este exame da RM T2* também é importante para o controle da quelação de ferro e para a adequação das doses dos quelantes em função do que o paciente realmente tem de sobrecarga de ferro no corpo. Portanto, é necessário garantir o acesso a RM T2* para todos os pacientes no Brasil, bem como viabilizar o treinamento para a realização do exame nos diferentes serviços. O início da quelação de ferro pode ser realizado com monoterapia, porém, caso o paciente tenha sobrecarga de ferro moderada ou grave, deve receber terapia quelante de ferro combinada. Assim, é preciso garantir o acesso contínuo aos medicamentos quelantes de ferro tanto em monoterapia quanto em terapia combinada. A segurança e a eficácia da terapia combinada já são bem estabelecidas. No caso de indicação de desferoxamina, também se faz necessário garantir os insumos para a aplicação subcutânea da medicação, incluindo a bomba de infusão específica.

Referências bibliográficas

1. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4ª edição. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2022.
2. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the management of non-transfusion-dependent β -thalassaemia. 3ª edição. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2023.
3. Farmakis D, Elerheriou A, Bain B. Management of transfusion dependent thalassaemia a short guide. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2022.
4. Palmer WC, Zaver HB, Ghazizadeh HM. How to approach patients with elevated serum ferritin. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(9):1353-5.
5. de Assis RA, Ribeiro AA, Kay FU, Rosemberg LA, Nomura CH, Loggetto SR, et al. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassaemic patients. *Eur J Radiol*. 2012 Jul;81(7):1465-70.
6. Cerqueira R, Fernandes JL, Miranda EE, Santos JAD, Loggetto SR. Sobrecarga de ferro hepática moderada em crianças com beta talassemia dependente de transfusão com menos de 3 anos de idade. *Hemo* 2023.
7. Desferal (mesilato de desferroxamina). [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S. A.
8. Ferriprox (deferiprona). [Bula]. São Paulo: Chiesi Farmacêutica Ltda.
9. Deferasirox. [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S. A.
10. Veríssimo MPA. Como iniciar e monitorar terapia quelante de ferro na talassemia. In: Loggetto SR, Braga JAP. Hematologia e hemoterapia pediátrica: desvendando casos clínicos. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021. p. 388.
11. Fernandes JL, Loggetto SR, Veríssimo MP, Fertrin KY, Baldanzi GR, Fioravante LAB, et al. A randomized trial of amlodipine in addition to standard chelation therapy in patients with thalassaemia major. *Blood*. 2016;128(12):1555-61.
12. Veríssimo MP, Loggetto SR, Fabron Junior A, Baldanzi GR, Hamerschlag N, Fernandes JL, et al. Brazilian Thalassaemia Association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(6):428-34.
13. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, Elalfy M, et al. Effects of deferisirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood*. 2015 Jun 18;125(25):3868-77.
14. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, et al. Combined chelation therapy with deferisirox and deferoxamine in thalassaemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2013 Feb;50(2):99-104.
15. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy YI. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferisirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassaemia major patients. *Eur J Haematol*. 2015 Nov;95(5):411-20.
16. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassaemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jul 16;128(3):281-308.
17. Lu MY, Wang N, Wu WH, Lai C-H, Kuo P-H, Chiang P-H, et al. Simultaneous determination of plasma deferisirox and deferisirox-iron complex using an hplc-uv system and pharmacokinetics of deferisirox in patients with β -thalassaemia major: once-daily versus twice-daily administration. *Clin Ther*. 2015;37(8):1751-60.



Ressonância magnética: fundamental para o controle da sobrecarga de ferro

Juliano Lara Fernandes¹, Mônica P A Veríssimo^{2,5}, Sandra Regina Loggetto^{3,4,5}

(1) Radiologia Clínica de Campinas, Brasil

(2) Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

(3) Banco de Sangue de São Paulo – Grupo GSH

(4) Hospital Infantil Sabará - São Paulo

(5) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia

Ressonância magnética

Sobrecarga de ferro

Coração

Fígado

Pâncreas

RESUMO

As técnicas de mapeamento T2* evoluíram significativamente desde a sua introdução no início dos anos 2000 e uma quantidade significativa de evidências foi reunida para apoiar o seu uso clínico rotineiro para avaliação da sobrecarga de ferro. Esta revisão enfoca os aspectos mais importantes de como realizar imagens em T2*, desde a aquisição até o pós-processamento e a análise dos dados com concentração clínica. Técnicas mais recentes tornaram o mapeamento T2* mais robusto e preciso, permitindo um uso mais amplo dessa técnica.

O mapeamento multiparamétrico do miocárdio tornou-se uma área de grande interesse nos últimos anos, com vários artigos de revisão e declarações de recomendação.¹ Antes da introdução do T2* como ferramenta diagnóstica, a cardiomiopatia induzida por ferro era a causa mais comum de morte em pacientes com talassemia dependente de transfusão. Já se passaram mais de 25 anos desde que as aplicações iniciais de imagens T2* na avaliação da sobrecarga de ferro começaram a ser realizadas e o conhecimento acumulado a partir disso levou a importantes mudanças práticas no diagnóstico e tratamento com queelação. T2* é o método atual de escolha para avaliação da deposição cardíaca de ferro, com evidência comprovada na redução da mortalidade global (melhoria na expectativa de vida e menos complicações cardiovasculares em pacientes dependentes de transfusão). Além disso, protocolos mais rápidos podem disponibilizar esta tecnologia nos países em desenvolvimento. Nesta revisão, resumimos os aspectos mais importantes do mapeamento T2* quando aplicado na prática clínica.

Técnicas T2*: da aquisição ao pós-processamento

Parâmetro físico: imagem T2*

T2* representa o decaimento da magnetização transversal devido à perda de coerência entre os spins e à falta de homogeneidade do campo magnético.² Essa relaxação é medida usando imagens de gradiente eco (GRE). A relaxação transversal é eliminada quando um pulso de 180 graus é aplicado usando uma sequência spin echo (SE - relaxamento T2 verdadeiro) que remove a falta de homogeneidade do campo magnético.³

Imagem T2* para avaliar a sobrecarga de ferro

Um princípio fundamental para gerar imagens para quantificação de ferro é aplicar um forte campo magnético e sinais de radiofrequência através de sequências GRE, com tempo de decaimento controlado pelo scanner de ressonância magnética (RM). Quanto maior o tempo de eco (TE), mais escura será a imagem resultante; o escurecimento mediado pelo ferro pode ser caracterizado por uma constante de meio tempo e não é linearmente proporcional ao nível de concentrações de ferro. Muitas vezes, este escurecimento é descrito como um princípio de taxa (R2*) em vez de uma constante de tempo. A taxa de relaxação é apenas o inverso da constante de tempo, $R2^* = 1000/T2^*$. O fator 1.000 é incluído porque T2* é expresso em milissegundos (ms) e as taxas de relação são expressas em Hertz (sec⁻¹).^{4,5} Para calcular o T2*, uma aplicação de múltiplos pulsos de radiofrequência leva à geração de uma série de imagens com diferentes TE.⁶

Sequências tradicionais para medir a sobrecarga cardíaca de ferro

Para avaliação da carga de ferro cardíaca T2*, um gradiente eco multieco com oito imagens variando de 2 a 18ms pode ser usado em um scanner de RM de 1,5T.¹ A saturação de gordura é necessária para o fígado, mas não é essencial para imagens cardíacas. Uma vez ajustados esses fatores, tanto as técnicas de sangue claro quanto de sangue escuro são validadas e amplamente utilizadas clinicamente.⁷⁻⁹ A técnica do sangue escuro é o método preferido para uso clínico.^{8,10}

Para o fígado e o pâncreas, as técnicas de T2* se estabeleceram como a principal ferramenta de avaliação de sobrecarga, embora outras técnicas estejam também disponíveis comercialmente.⁹ Atualmente, não se recomenda o uso da antiga técnica de Rennes para a avaliação da sobrecarga de ferro hepática uma vez que ela demonstrou uma série de limitações sobretudo na capacidade de avaliar concentrações mais elevadas de ferro hepático, como é relativamente frequente em pacientes com talassemia.¹⁰

Pós-processamento e cálculo de T2* miocárdico

A medição do ferro miocárdico é normalmente realizada em uma imagem médio-ventricular de eixo curto.^{3,11} A concentração septal de ferro reflete em grande parte o conteúdo global de ferro, conforme mostrado em estudos de biópsia;^{1,12} portanto a análise pode ser restrita a esse segmento para evitar artefatos devido a efeitos de suscetibilidade.

Uma limitação importante para o pós-processamento é o platô

final do sinal, dificultando a abordagem do método de ajuste de curva para avaliação do T2*.¹³ Porém, diferentes abordagens podem resolver esta questão.^{6,14} Atualmente existem várias abordagens para melhorar a precisão do modelo de truncamento.¹⁵⁻²⁰

Pausas respiratórias versus técnicas de respiração livre

A principal limitação do mapeamento em apneia é o ruído e a possibilidade de artefatos devido aos tempos de apneia relativamente longos. Como alternativa, um método de mapeamento T2* de respiração livre foi desenvolvido com automação total, truncamento de TE longo e imagens SNR baixas após correção de movimento com aquisição multi-GRE altamente acelerada e médias múltiplas para melhorar SNR. Este método resultou em mapas consistentemente de boa qualidade, especialmente quando movimentos respiratórios e arritmias estão presentes e com o mesmo tempo de aquisição das técnicas de apneia.²¹ Isso permitiu o uso da técnica de RM mesmo em pacientes com baixa idade (< 5 anos) onde movimentos e ausência de controle de pausas respiratórias são a regra. Isso também reduziu significativamente a indicação de sedação nestes casos, limitados apenas a casos excepcionais.

Aplicação clínica da avaliação da sobrecarga de ferro com T2*

Desde a sua introdução no início de 2001, o uso de imagens T2* para orientar a terapia em pacientes com sobrecarga de ferro, juntamente com a melhoria nas opções de quelantes e avanços em outras estratégias de tratamento coadjuvantes, resultou em redução significativa na morte cardiovascular e incapacidade em pacientes com talassemia maior.^{22,23} A RM T2* é um exame recomendado em praticamente todas as diretrizes clínicas relacionadas ao tratamento da sobrecarga de ferro²⁴⁻²⁶ e seu uso também foi resumido em recomendações específicas.²⁷

Do ponto de vista prático, os pacientes dependentes de transfusão devem começar a monitorar o T2* miocárdico aos nove anos de idade ou antes se tolerarem fazer a RM sem sedação.²⁸ Já foi descrita sobrecarga grave de ferro a partir dos 7 anos de idade.²⁹ Uma vez iniciado, o acompanhamento rotineiro das concentrações miocárdicas de ferro deve ser realizado anualmente na maioria dos pacientes, variando esse intervalo de 6 meses a 2 anos, dependendo das condições clínicas específicas e da disponibilidade do serviço.²⁸ É importante notar que a remoção do ferro cardíaco no coração é um processo relativamente lento.⁹ O monitoramento dos efeitos da quelação ou acúmulo de ferro é o objetivo principal dos exames de RM de rotina nesses pacientes.²⁸

Ao relatar as concentrações de ferro obtidas com diversas técnicas de T2*, o valor de 20ms tem sido tradicionalmente associado ao ponto de corte normal para tecido miocárdico sem sobrecarga de ferro, com base nos dados iniciais de Anderson et al que mostraram que quase todos os pacientes com T2* acima destes níveis não desenvolveram reduções na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.³⁰ Entretanto, apesar da popularidade desse número, outros autores demonstraram que a deposição de ferro é frequentemente encontrada em pacientes com T2* septal acima desses níveis.³¹ Portanto, seria mais apropriado considerar

os níveis normais de T2* miocárdico de acordo com medidas realizadas em voluntários normais, onde a normalidade foi estabelecida em 36,1 ± 4,5 ms.³² No entanto, as tabelas tradicionais de notificação de sobrecarga de ferro utilizando T2* utilizaram pontos de corte baseados em estratégias de manejo clínico e dados prognósticos. A Tabela 1 lista os valores de T2* miocárdico e hepático, MIC e os níveis relatados para sobrecarga de ferro no coração e fígado. É importante observar que, embora níveis de T2* <10 ms sejam considerados graves, o risco aumenta drama-

ticamente à medida que T2* cai ainda mais, de 10 para 8, para 6 e até 4 ms.³³ Apesar de as principais recomendações para avaliação da sobrecarga de ferro geralmente serem realizadas em 1,5T, muitos estudos também realizaram correlações de sobrecarga de ferro em 3T e esses valores são relatados na Tabela 1, com base em um dos estudos de referência nesta área.³⁴ Para o pâncreas, os limites de gravidade estão menos estabelecidos, mas considera-se sobrecarga pancreática valores < 20ms.

Tabela 1 – Valores de referência para concentrações de ferro hepático e miocárdico para ressonância magnética^{12,34,35}

T2* (ms) 1,5T	R2* (Hz) 1,5T	T2* (ms) 3,0T	R2* (Hz) 3,0T	MIC/LIC (mg/g dw)	Classificação
Miocárdio					
≥20	≤ 50	≥12,6	≤ 79	≤ 1,16	Normal
10 a 20	51 a 100	5,8 a 12,6	80 a 172	> 1,16 a 2,71	Leve a moderado
<10	> 100	< 5,8	> 172	> 2,71	Grave
Fígado					
≥15,4	≤ 65	≥8,4	≤ 119	≤ 2,0	Normal
4,5 a 15,4	66 a 224	2,3 a 8,4	120 a 435	>2,0 a 7,0	Leve
2,1 a 4,5	225 a 475	1,05 a 2,3	436 a 952	> 7,0 a 15	Moderado
<2,1	> 475	<1,05	> 952	> 15	Grave

LIC = concentração de ferro no fígado; CIM = concentração miocárdica de ferro; incluímos os valores T2 e R2* em 3T, mas aconselhamos cautela e recomendamos que a normalidade seja definida localmente, se 3T tiver que ser usado.

Vale ressaltar que no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Sobrecarga de Ferro (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 7, de 23 de fevereiro de 2018) existe a recomendação para a realização da RM por T2* para diagnóstico e a RM T2* é um dos critérios de inclusão para o uso de quelantes de ferro. O procedimento de RM no SUS é possível tanto ambulatorial (SIA) quanto durante uma internação (SIH) por meio dos seguintes códigos:
 - 02.07.03.001-4– Ressonância magnética de abdomen superior (fígado);
 - 02.07.02.001-9– Ressonância magnética de coração aorta c/cine (coração).

Recomendações

- a RM T2* é o padrão ouro para o diagnóstico e acompanhamento da terapia quelante de ferro, permitindo até adequar o esquema de quelação (monoterapia x combinada) e as doses dos quelantes de ferro. Apesar de no Brasil termos vários aparelhos de RM com capacidade de realizar a medida do ferro nos órgãos, poucos pacientes têm acesso a este exame tão importante. É preciso identificar onde estes aparelhos de RM estão para permitir uma pactuação entre Hemocentros e Secretarias Estaduais de Saude, além de capacitação dos profissionais que irão fazer o exame e emitir o laudo.

Referências bibliográficas

- Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson 2017;19(1):75.
- Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, et al. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 2009;29(5):1433-1449.
- Baksi AJ, Pennell DJ. T2* imaging of the heart: methods, applications, and outcomes. Topics in magnetic resonance imaging : TMRI 2014;23(1):13-20.
- Wood JC, Ghugre N. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. Hemoglobin 2008;32(1-2):85-96.
- Gossuin Y, Muller RN, Gillis P. Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. NMR Biomed 2004;17(7):427-432.
- Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, et al. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI 2006;23(1):9-16.
- Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, et al. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI 2003;18(1):33-39.
- Smith GC, Carpenter JP, He T, et al. Value of black blood T2* cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2011;13(1):21.
- Fernandes JL. MRI for Iron Overload in Thalassemia. Hematology/oncology clinics of North America 2018;32(2):277-295.
- Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. Magn Reson Imaging Clin N Am 2010;18(3):359-381, ix.
- Tanner MA, He T, Westwood MA, et al. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* te-

- chnique for the quantification of tissue iron. *Haematologica* 2006;91(10):1388-1391.
12. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123(14):1519-1528.
 13. He T, Gatehouse PD, Smith GC, et al. Myocardial T2* measurements in iron-overloaded thalassemia: An in vivo study to investigate optimal methods of quantification. *Magnetic resonance in medicine* 2008;60(5):1082-1089.
 14. Westwood MA, Anderson LJ, Firmin DN, et al. Interscanner reproducibility of cardiovascular magnetic resonance T2* measurements of tissue iron in thalassemia. *Journal of magnetic resonance imaging* : JMRI 2003;18(5):616-620.
 15. Mavrogeni S, Bratis K, van Wijk K, Kyrou L, Kattamis A, Reiber JHC. The reproducibility of cardiac and liver T2* measurement in thalassemia major using two different software packages. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;29(7):1511-1516.
 16. Bacigalupo L, Paparo F, Zefiro D, et al. Comparison between different software programs and post-processing techniques for the MRI quantification of liver iron concentration in thalassemia patients. *Radiol Med* 2016;121(10):751-762.
 17. Fernandes JL, Sampaio EF, Verissimo M, et al. Heart and liver T2 assessment for iron overload using different software programs. *Eur Radiol* 2011;21(12):2503-2510.
 18. Git KA, Fioravante LA, Fernandes JL. An online open-source tool for automated quantification of liver and myocardial iron concentrations by T2* magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 2015;88(1053):20150269.
 19. Messroghli DR, Rudolph A, Abdel-Aty H, et al. An open-source software tool for the generation of relaxation time maps in magnetic resonance imaging. *BMC Med Imaging* 2010;10:16.
 20. Fernandes JL, Fioravante LAB, Verissimo MP, et al. A free software for the calculation of T2* values for iron overload assessment. *Acta radiologica* 2017;58(6):698-701.
 21. Sandino CM, Kellman P, Arai AE, et al. Myocardial T2* mapping: influence of noise on accuracy and precision. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015;17(1):7.
 22. Modell B, Khan M, Darlison M, et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42.
 23. Chouliaras G, Berdoukas V, Ladis V, et al. Impact of magnetic resonance imaging on cardiac mortality in thalassemia major. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(1):56-59.
 24. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008;93(5):741-752.
 25. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol* 2013;130(2):64-73.
 26. Verissimo MP, Loggetto SR, Fabron Junior A, et al. Brazilian Thalassemia Association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2013;35(6):428-434.
 27. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(3):281-308.
 28. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4ª edição. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2022.
 29. Fernandes JL, Fabron A, Jr., Verissimo M. Early cardiac iron overload in children with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2009;94(12):1776-1777.
 30. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22(23):2171-2179.
 31. Positano V, Pepe A, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2* cardiac magnetic resonance for the detection of heterogeneous myocardial iron distribution in thalassaemia patients. *NMR Biomed* 2009;22(7):707-715.
 32. Positano V, Pepe A, Santarelli MF, et al. Standardized T2* map of normal human heart in vivo to correct T2* segmental artefacts. *NMR Biomed* 2007;20(6):578-590.
 33. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009;120(20):1961-1968.
 34. Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, et al. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(3):540-547.
 35. Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, et al. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:40.



Manejo da eritropoiese ineficaz na talassemia beta

Rodolfo Delfini Cançado^{1,2}

(1) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), São Paulo, SP, Brasil

(2) Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia
Eritropoiese ineficaz
Luspatercepte

RESUMO

A talassemia beta é um distúrbio hematológico hereditário causado por mutações no gene da beta-globina, que leva à síntese insuficiente da cadeia beta e à eritropoiese ineficaz. A base do tratamento da talassemia beta inclui transfusões de sangue regulares ao longo da vida e quelação de ferro, resultando em complicações clínicas que comprometem a sobrevida global do paciente.^{1,2} Embora o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) seja curativo, ele é limitado pela disponibilidade de doadores compatíveis com antígeno leucocitário humano (HLA) e ao risco inerente à doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Recentemente, a terapia gênica usando células-tronco autólogas geneticamente modificadas em pacientes com talassemia beta sem um doador compatível passou a ser também uma opção curativa bastante promissora³⁻⁵ Devido ao custo elevado e à disponibilidade limitada de ambos os tratamentos curativos, na última década observamos avanços consideráveis explorando novas opções de tratamento farmacológico não curativo, como os agentes inibidores da eritropoiese ineficaz, com o objetivo de prevenir as complicações associadas à anemia, hemólise e sobrecarga de ferro nos pacientes com talassemia beta.⁶
⁸ Este capítulo tem como finalidade revisar os recentes avanços dos medicamentos que visam inibir a eritropoiese ineficaz na talassemia beta, particularmente o luspatercepte, medicamento mais promissor nesta área.

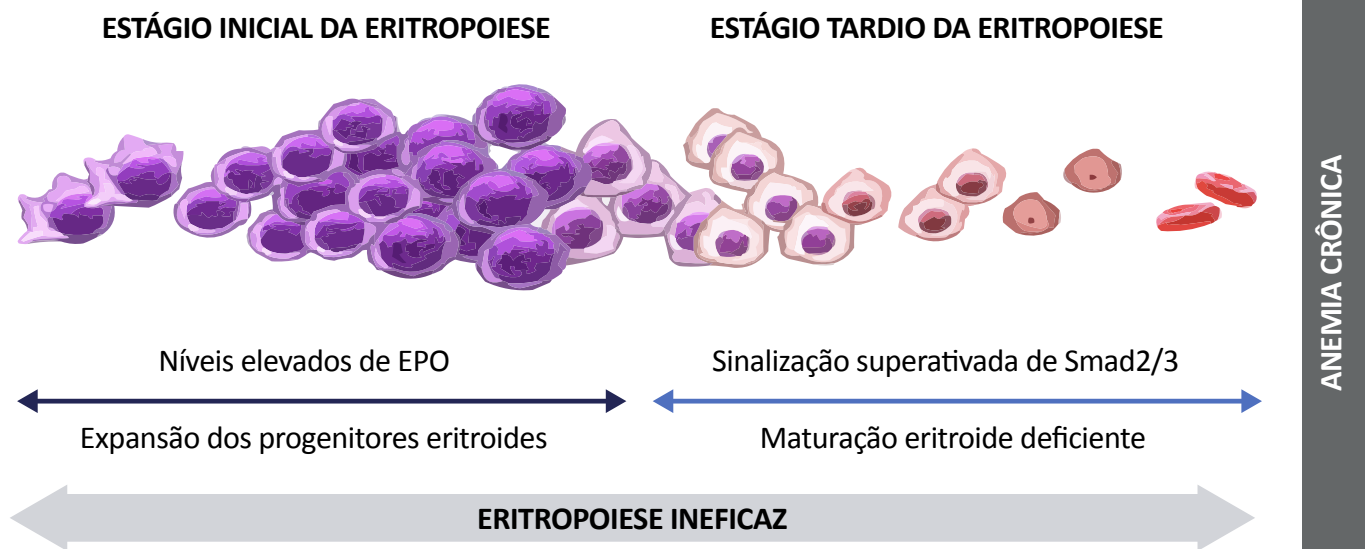
Talassemia dependente de transfusão e talassemia não dependente de transfusão

A talassemia dependente de transfusão (TDT), a forma clinicamente mais grave, é uma condição em que os pacientes não conseguem sintetizar hemoglobina (Hb) adequada para sobreviver sem transfusão de sangue. A talassemia não dependente de transfusão (TNDT) é um termo descritivo para pacientes que não requerem transfusões regulares ao longo da vida. Eles podem requerer transfusões esporádicas ou frequentes em situações clínicas específicas e geralmente por períodos definidos (gravidez, cirurgia e infecção).^{2,3,9,10}

Eritropoiese normal e patológica em adultos

A eritropoiese é um processo vital, contínuo, que provê a contínua demanda de eritrócitos, mantendo as contagens normais na circulação para a oxigenação tecidual. A eritropoiese inicial é caracterizada pela proliferação dos progenitores eritroides regulada pela eritropoetina (EPO) seguida pela eritropoiese tardia que envolve todo o processo de diferenciação e maturação dos

eritroblastos regulada pelo gene GATA1.^{2,11} A eritropoiese ineficaz (EI), cuja primeira manifestação clínica é a anemia, é marcada pelo aumento na proliferação de progenitores eritroides, aumento da apoptose e bloqueio da maturação dos eritroblastos. Na EI, os níveis de EPO estão elevados para a expansão de progenitores eritroides. Entretanto, observa-se um defeito no estágio final da eritropoiese – maturação eritroide deficiente – ocasionada pela hiperativação da superfamília fator de crescimento de transformação- β (TGF- β) pela via da Smad2/3 que bloqueia a maturação dos eritroblastos, contribuindo assim para a EI e anemia crônica em certas doenças hematológicas tais como talassemias e síndromes mielodisplásicas.^{2,11,12} A superfamília TGF- β é um grupo multifuncional de fatores de crescimento que conta com mais de 30 membros, alguns dos quais desempenham papel central na regulação da eritropoiese. A via da Smad consiste em oito membros (Smad1–8) e todos são fatores de transcrição que controlam a expressão de genes envolvidos na eritropoiese. Os membros da superfamília TGF- β têm efeito estimulador ou inibidor da eritropoiese, dependendo de quais receptores ou com quais proteínas da via Smad vão interagir e por qual via da Smad sinalizam (Figura 1).¹³



Fonte: Blank et al. Blood, 2015.¹³
Figura 1. Mecanismos básicos da eritropoiese ineficaz

Níveis elevados dos ligantes seletivos da superfamília TGF- β ativam a via sinalizadora da Smad2/3 por intermédio da ativação do receptor da activina (Act RII). O aumento da fosforilação da Smad 2/3 e translocação dos seus complexos de sinalização intranucleares levam à deficiente diferenciação dos eritroblastos e, conseqüentemente, à EI e anemia crônica.¹¹⁻¹³

Terapias emergentes no tratamento da talassemia beta

Além das opções terapêuticas com potencial curativo – transplante de células-tronco hematopoéticas e terapia gênica - as principais terapias emergentes na talassemia beta e seus respectivos mecanismos de ação são:^{3,6,8}

- Medicamentos que agem aumentando a Hb Fetal (como hidroxiureia, azacitidina, talidomida e butira-

tos) ou estimulam a eritropoiese (EPO recombinante),

- Medicamentos que atuam na eritropoiese, tais como os inibidores do receptor de activina II (luspatercepte e sotatercepte), inibidores da Janus-Kinase 2 (JAK2, ruxolitinibe) e
- Medicamentos que atuam na homeostase do ferro como mini-hepcidinas, inibidores da serina protease TMPRSS6 (transmembrane protease serine), inibidores da ferroportina e quelantes de ferro.

Sotatercepte e Luspatercepte

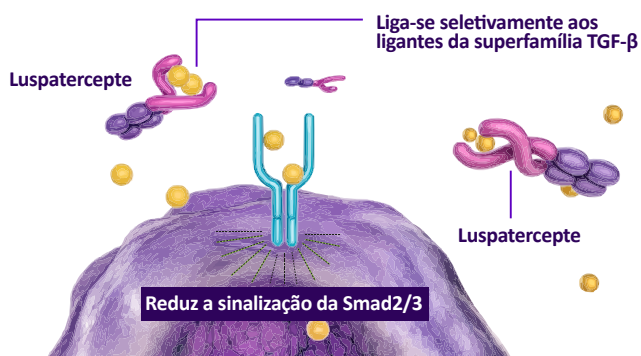
A melhora na EI, marca registrada das TDT, é um dos principais objetivos terapêuticos nas síndromes talassêmicas e, neste sentido, os dois medicamentos mais estudados que visam reduzir a

eritropoiese ineficaz na TDT são o sotatercepte e o luspatercepte. O fator de crescimento e diferenciação 11 (GDF11), uma ativina pertencente à superfamília TGF- β , desempenha um papel crucial na eritropoiese.¹² O GDF11 se liga ao receptor de ativina humano tipo IIa (ActRIIa) ou receptores tipo IIb (ActRIIb) e induz o recrutamento e a fosforilação de um receptor de ativina tipo I, que então fosforila as proteínas de sinalização intracelular Smad2 e Smad3. A sinalização dependente de GDF11-ActRIIb-Smad2/3 é um mecanismo regulador essencial na maturação de precursores eritroides.¹¹⁻¹⁴

Ligantes do receptor de ativina II contêm o domínio extracelular do ActRIIb, levando à redução da ligação da ativina ao ActRIIb. Portanto, eles modulam a diferenciação de precursores eritroides em estágio avançado na medula óssea, levando à melhora da eritropoiese e consequente aumento da Hb. Os dois principais ligantes do receptor II de ativina são o sotatercepte (ACE-011) e o luspatercepte (ACE-536), que mostraram resultados promissores nos pacientes com TDT. Embora o sotatercepte tenha mostrado resultados promissores em estudos clínicos, o luspatercepte foi selecionado para o desenvolvimento de estudos de fase 3, principalmente porque se liga à ativina B, GDF8 e GDF11, mas não à ativina A, e, consequentemente, mostra uma maior seletividade de ligante, tornando esta molécula mais apropriada no tratamento da EI.^{2,4,8,10-14}

Luspatercepte - estrutura e mecanismo de ação

O luspatercepte (ACE-536) é uma proteína de fusão recombinante que se liga seletivamente aos ligantes da superfamília do TGF- β (Figura 2). Ao se ligar aos ligantes endógenos específicos (por exemplo, GDF-11 e ativina B), luspatercepte inibe a sinalização de Smad2/3, resultando na maturação eritroide por meio da expansão e diferenciação de precursores eritroides de estágio tardio (normoblastos) na medula óssea, reestabelecendo a eritropoiese eficaz, melhorando a concentração de Hb e reduzindo a carga transfusional nas pessoas com TDT.^{14,15} A sinalização de Smad2/3 encontra-se anormalmente alta em doenças que cursam com EI, como talassemia beta e síndrome mielodisplásica.



Fonte: Musallam et al, 2023.¹⁴

Figura 2. Estrutura e mecanismo de ação do luspatercepte

Estudo aberto, definidor de dose, não randomizado, não controlado, de fase 2 foi conduzido em 31 pacientes com TNNT (recebendo < 4 unidades de hemácias dentro de oito semanas antes do primeiro dia do ciclo 1) e 32 pacientes com TDT (requerendo \geq 4 unidades de hemácias a cada oito semanas), com esplenectomia prévia ou tamanho do baço < 18 cm no maior diâmetro por ultrassom abdominal. O luspatercepte foi administrado por

via SC a cada três semanas em uma dose variando de 0,2 a 1,25 mg/kg. A resposta eritroide foi definida como um aumento na Hb de \geq 1,5 g/dL da linha de base por \geq 2 semanas (na ausência de transfusões de hemácias) para TNNT e redução de \geq 20% na carga de transfusão de hemácias em comparação ao pré-tratamento em pacientes com TDT ao longo de 12 semanas. Um aumento médio na Hb de \geq 1,5 g/dL ao longo de duas semanas foi observado em 18 (58%) pacientes com TNNT. Em pacientes com TDT, 26 (81%) atingiram uma redução da carga de transfusão de \geq 20% ao longo de 12 semanas em uma dose de 0,6 a 1,25 mg/kg. O estudo recomendou o uso de luspatercepte em uma dose inicial de 1 mg/kg (titulação de até 1,25 mg/kg).¹⁶

Luspatercepte no tratamento da talassemia dependente de transfusão

As propriedades farmacocinéticas do luspatercepte independem da idade, gênero, raça, etnia, comprometimento hepático ou renal, carga de transfusão de hemácias, níveis basais de albumina sérica ou EPO, genótipo beta-talassemia (β^0/β^0 vs. não β^0/β^0), esplenectomia ou uso concomitante de quelantes de ferro.^{2,14,15}

A dose recomendada na TDT para iniciar a terapia é de 1 mg/kg por via subcutânea (SC), uma vez a cada três semanas. Se não houver redução na necessidade de transfusão do paciente após pelo menos duas doses consecutivas (6 semanas), a dose pode ser aumentada para uma dose máxima de 1,25 mg/kg. No entanto, se ainda não houver resposta após nove semanas (3 doses) em uma dose máxima ou se o paciente apresentar toxicidade grave em qualquer momento, o medicamento deve ser descontinuado.^{14,15}

No estudo clínico BELIEVE, estudo internacional multicêntrico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 336 pacientes adultos com TDT foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber luspatercepte SC ou placebo, ambos associados ao melhor tratamento de suporte, a cada três semanas por pelo menos 48 semanas. O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes com redução da carga transfusional de pelo menos 33% em relação ao valor basal (12 semanas antes da primeira dose de luspatercepte ou placebo) durante as semanas 13 a 24, mais uma redução de pelo menos duas unidades de hemácias neste intervalo de 12 semanas. Outros desfechos de eficácia incluíram reduções da carga transfusional durante qualquer intervalo de 12 semanas e resultados do perfil de ferro.¹⁷

Quarenta e oito de 224 (21,4%) pacientes no grupo luspatercepte atingiram os desfechos primários em comparação ao grupo placebo (4,5%; $p < 0,001$). Durante qualquer intervalo de 12 semanas, a porcentagem de pacientes com uma redução da carga transfusional de pelo menos 33% foi mais significativa no grupo luspatercepte do que no grupo placebo (70,5% vs 29,5%). A porcentagem de pacientes com uma redução de pelo menos 50% da carga transfusional foi significativamente maior no grupo luspatercepte (40,2% vs 6,3%). A independência transfusional foi alcançada em 11% dos pacientes no grupo luspatercepte durante qualquer intervalo de 8 semanas. Eventos adversos de dor óssea transitória, artralgia, tontura, hipertensão e hiperuricemia foram mais frequentes com luspatercepte do que com placebo, mas leves e facilmente controláveis. Observou-se redução ini-

cial no nível de ferritina na semana 48 no grupo luspatercepte, atribuída à melhor utilização de ferro por meio da melhora da eritropoiese e produção de glóbulos vermelhos.¹⁷

Este estudo não mostrou melhora na qualidade de vida no grupo com luspatercepte, mas esta foi mantida nesta população. Segundo os autores, uma das explicações para este resultado foi porque os pacientes tinham uma boa qualidade de vida no início do estudo, tornando a demonstração da melhora adicional mais desafiadora, ou porque os efeitos na qualidade de vida ainda não puderam ser observados no período de estudo analisado.¹⁰

Embora o benefício com o luspatercepte tenha sido observado em todos os subgrupos, as análises de genótipo sugerem que a resposta é menor em pacientes com genótipo β^0/β^0 em comparação com aqueles com genótipo não β^0/β^0 . No entanto, espera-se que nas evidências de vida real, a maioria dos pacientes TDT possa se beneficiar deste medicamento para reduzir a carga transfusional e/ou aumentar os valores de Hb pré-transfusional, melhorando assim sua qualidade de vida.^{2,17}

O luspatercepte foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2019 e pela Agência Europeia de Medicamentos em 2020 para o tratamento de pacientes adultos com TDT e síndrome mielodisplásica.^{18,19} No Brasil está aprovado desde 2022 para essas mesmas indicações.²⁰

A dose inicial recomendada de luspatercepte é de 1 mg/kg uma vez a cada 3 semanas por injeção SC. Este medicamento apresenta uma ampla margem terapêutica de acordo com as análises farmacocinéticas e de resposta. No entanto, para prevenir toxicidade como artralgia, hiperuricemia, hipertensão e dor óssea, a dose deve ser regulada conforme os níveis de Hb e não deve exceder 1,25 mg/kg.^{2,17-20}

No estudo BELIEVE, durante as semanas 73–96, vinte e seis (46,4%) pacientes tratados com luspatercepte com ferritina sérica média ≥ 1.000 ng/dL atingiram uma ferritina sérica média basal < 1.000 ng/dL, indicando que a terapia de longo prazo leva a tendências de redução na terapia de quelação de ferro, reduzindo o risco de complicações da sobrecarga de ferro.²¹ Na prática, as unidades de hemácias dos pacientes por visita poderiam ser reduzidas ou o período de visitas de transfusão poderia ser estendido. Pode ocorrer diminuição da carga de ferro, aumentar a adesão do paciente e reduzir a carga de doença associada.^{17,21}

O luspatercepte é contraindicado para mulheres grávidas e não é recomendado para pacientes que requerem tratamentos para o controle de crescimento das massas de hematopoiese extramedular. Deve-se ter cautela ao prescrever esta medicação para pacientes com eventos tromboembólicos, hipertensão e mulheres com potencial reprodutivo.²⁰

O benefício potencial do tratamento com luspatercepte deve ser ponderado em relação ao risco de eventos tromboembólicos em pacientes com talassemia beta esplenectomizados e com outros fatores de risco tromboembólicos (por exemplo, histórico de trombocitose ou uso concomitante de terapia de reposição hormonal).^{2,10,17}

Luspatercepte no tratamento da talassemia não dependente de transfusão

Em pacientes com beta-TNDT, concentrações de Hb < 10 g/dL estão associadas a maior risco de morbidade e mortalidade e pior

qualidade de vida. O estudo BEYOND, fase 2, duplo-cego, randomizado 2:1, controlado por placebo, multicêntrico teve como objetivo determinar a eficácia e a segurança do luspatercepte em comparação ao placebo em 160 adultos com TNDT e Hb ≤ 10 g/dL, definida como recebendo ≤ 5 unidades de hemácias durante as 24 semanas e sem transfusão de hemácias por pelo menos ≥ 8 semanas antes da randomização. O desfecho primário do estudo foi a proporção de participantes com um aumento de Hb de $\geq 1,0$ g/dL da linha de base em um intervalo de 12 semanas (das semanas 13 a 24) na ausência de transfusões de hemácias.²² Luspatercepte ou placebo foi administrado por via SC uma vez ao dia a cada 3 semanas por 48 semanas no período de tratamento duplo-cego. A dose inicial foi de 1,0 mg/kg, com titulação até 1,25 mg/kg, ou redução no caso de toxicidade ou aumento excessivo da Hb. O objetivo primário foi alcançado, com 74/96 (77%) pacientes no grupo luspatercepte, e nenhum no grupo placebo, com aumento de Hb $\geq 1,0$ g/dL ($p < 0,0001$).²² Após as 48 semanas iniciais de tratamento, o estudo foi aberto e os pacientes do grupo placebo puderam passar para o grupo luspatercepte. A duração mediana do tratamento com luspatercepte foi de 202,8 (15,0-242,3) semanas; 28/96 (29,2%) pacientes no braço luspatercepte descontinuaram o tratamento. Dentre os pacientes com luspatercepte, 91/96 (94,8%) tiveram um aumento médio de Hb $\geq 1,0$ g/dL da linha de base durante qualquer intervalo de 12 semanas, com duração total média do aumento dessa Hb de 1.136 ($\pm 491,9$) dias. A proporção de pacientes com aumento médio de Hb $\geq 1,5$ g/dL durante qualquer intervalo de 12 semanas ao longo de todo o período de tratamento foi de 80/96 (83,3%). A alteração média da ferritina foi estabilizada com o tratamento a longo prazo (semana 192: 49,14 ng/dL [$n = 71$]; semana 240: 52,19 ng/dL [$n = 51$]). Os eventos adversos mais comuns foram dor óssea (35 [37%]), cefaleia (29 [30%]), artralgia (28 [29%]). Eventos tromboembólicos ocorreram em 2/96 pacientes, hematopoiese extramedular em 10/96 pacientes (todos de grau 1-2) e nenhum morte foi relatada durante o estudo.²²

Recomendações

Principais pontos e recomendações da edição de 2021 das diretrizes clínicas da Federação Internacional de Talassemia²

- O luspatercepte pode ser considerado para pacientes ≥ 18 anos que requerem transfusão regular de hemácias, ou seja, TDT (aprovado nos EUA e na Europa para o tratamento de anemia no TDT com base em dados do estudo BELIEVE que mostram uma redução significativa na carga transfusional).
- A dose inicial recomendada de luspatercepte é de 1 mg/kg uma vez a cada 3 semanas por injeção subcutânea. Se o nível de Hb pré-dose for $\geq 11,5$ g/dL e sem transfusão recente, considere atrasar a dosagem de luspatercepte até que o nível seja $\leq 11,0$ g/dL.
- Antes da administração de luspatercepte, o nível de Hb e os testes de função hepática, incluindo os níveis de alanina transferase e aspartato transferase, devem ser monitorados para garantir a dosagem e o metabolismo adequados do medicamento.
- Se um paciente com TDT não reduzir a carga de transfusão de hemácias após pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) na dose inicial de 1 mg/kg, aumentar a dose de

luspatercepte para 1,25 mg. O luspatercepte deve ser descontinuado se um paciente não apresentar uma diminuição na carga de transfusão após 9 semanas de tratamento (administração de 3 doses) no nível máximo de dose ou se ocorrer toxicidade inaceitável a qualquer momento.

- É essencial monitorar qualquer paciente com TDT recebendo luspatercepte para sinais e sintomas de eventos tromboembólicos e iniciar o tratamento adequadamente.
- A pressão arterial deve ser monitorada antes de cada administração de luspatercepte.
- Como não há dados disponíveis atualmente sobre o uso de luspatercepte em mulheres grávidas, todas as mulheres grávidas devem ser avisadas sobre o risco potencial para o feto.
- A segurança e eficácia do luspatercepte em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas e, portanto, seu uso em pacientes pediátricos não é recomendado até a presente data.

Com relação à edição de 2023 das diretrizes clínicas para a TNDT da Federação Internacional de Talassemia²³, para pacientes com eritropoiese ineficaz /sintomas relacionados a anemia ou comorbidades, independentemente da Hb, recomenda-se:

- Luspatercepte, desde que esteja aprovado pelas agências regulatórias e obedecendo-se as informações da bula (aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos em 2023 para tratamento de pacientes adultos com anemia associada à TNDT)
- Transfusão de sangue
- Hidroxiureia
- Estudos clínicos

Conclusões

O tratamento da talassemia beta continua sendo um grande desafio, especialmente em países de média e baixa renda. As opções de tratamento disponíveis são principalmente terapia de suporte na forma de transfusões regulares e quelação de ferro. Na última década, além das opções terapêuticas com potencial curativo – transplante de células-tronco hematopoéticas e terapia gênica – várias tecnologias inovadoras têm sido estudadas no tratamento da talassemia beta, particularmente o luspatercepte. Os resultados de longo prazo desses tratamentos, as evidências de vida real e os estudos pós-comercialização são necessários para entender melhor o potencial de cada nova terapia. Além disso, o desafio primordial será tornar os prováveis benefícios dos novos tratamentos disponíveis globalmente, já que grande parte dos pacientes com talassemia beta estão em países com recursos limitados.

Referências bibliográficas

- Galanello R, Origa R: Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010, 5:11.
- Farmakis D, Porter J, Taher A, Cappellini MD, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation for the Guidelines for Management of Transfusion-dependent Thalassaemia. *Hemasphere*. 2022 Jul 29;6(8):e732.
- Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: how will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev*. 2018, 32:300-11.
- Bou-Fakhredin R, Tabbikha R, Daadaa H, Taher AT. Emerging therapies in β -thalassemia: toward a new era in management. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020, 25:113-22.
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia. *N Engl J Med*. 2018, 378:1479-93.
- Madan U, Bhasin H, Dewan P, Madan J. Improving Ineffective Erythropoiesis in Thalassaemia: A Hope on the Horizon. *Cureus*. 2021 Oct 5;13(10):e18502.
- Sanchez-Villalobos M, Blanquer M, Moraleda JM, Salido EJ, Perez-Oliva AB. New Insights Into Pathophysiology of beta-Thalassaemia. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 12;9:880752.
- Motta I, Bou-Fakhredin R, Taher AT, et al. Beta thalassaemia: new therapeutic options beyond transfusion and iron chelation. *Drugs*. 2020;80:1053–1063.
- Shash H. Non-Transfusion-Dependent Thalassaemia: A Panoramic Review. *Medicina*. 2022 Oct 21;58(10):1496.
- Dighiri IM, Alrabghi KK, Sulaiman DM, Alruwaili AM, Alanzazi NS, Al-Sadiq AA et al. Efficacy and Safety of Luspatercept in the Treatment of β -Thalassaemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Nov 16;14(11):e31570.
- Oikonomidou PR, Rivella S: What can we learn from ineffective erythropoiesis in thalassaemia? *Blood Rev*. 2018, 32:130-43.
- Brancaleoni V, Nava I, Delbini P, et al. Activin receptor-ligand trap for the treatment of β -thalassaemia: a serendipitous discovery. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12:e2020075.
- Blank U, Karlson S. TGF- β signaling in the control of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2015 Jun 4;125(23):3542-50.
- Musallam KM, Sheth S, Cappellini MD, Kattamis A, Kuo KHM, Taher AT. Luspatercept for transfusion-dependent β -thalassaemia: time to get real. *Adv Hematol* 2023, Vol. 14: 1–5
- Cappellini MD, Taher AT. The use of luspatercept for thalassaemia in adults. *Blood Adv*. 2021;5:326–333.
- Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al.: Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassaemia. *Blood*. 2019, 133:1279-89.
- Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al; BELIEVE Investigators. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1219–1231.
- REBLOZYL®. Luspatercept-aamt [prescribing information; US Food and Drug Administration]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761136orig2lbl.pdf. Issued April 2020. Accessed September 02, 2024.
- European Medicines Agency (EMA)/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation): Reblozyl (luspatercept). Document EMA/CHMP/221210/2020. 30 April 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-reblozyl_en.pdf. Accessed September 8, 2024.
- REBLOZYL® (luspatercepte). Bula aprovada pela ANVISA.

Acesso em 19/09/2024.

21. Hermine O, Cappellini MD, Taher AT, et al.: Longitudinal effect of luspatercept treatment on iron overload and iron chelation therapy (ICT) in adult patients (Pts) with β -thalassemia in the believe trial. *Blood*. 2020, 136:47-8.
22. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A, Voskaridou E, Perrotta S, Piga GA et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022 Oct;9(10):e733-e744.
23. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the management of non-transfusion-dependent β -thalassaemia. 3rd edition. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2023.



Terapia celular na talassemia dependente de transfusão

Luiz Guilherme Darrigo Júnior¹, Adriana Seber^{2,4}, Paula de Melo Campos^{3,4}, Fernando Ferreira Costa^{3,4}.

(1)Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

(2)Hospital Samaritano Higienópolis

(3)Universidade de Campinas (UNICAMP)

(4)Graac/Unifesp

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia

Transplante de Células Tronco

Hematopoiéticas

Alogênico

Haploidêntico

Terapia Gênica

RESUMO

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) continua sendo a única opção universalmente disponível para o tratamento curativo de pacientes portadores de talassemia dependente de transfusão.¹ Apesar do primeiro transplante para talassemia ter sido descrito em 1982 pelo grupo de Seattle – EUA, a maior experiência com TCTH em talassemia vem do grupo de Pesaro na Itália, que classificou em três grupos distintos os pacientes segundo o grau de hepatomegalia, fibrose hepática e a regularidade da quelação de ferro (tabela 1).² Em pacientes sem os fatores de risco, o TCTH de doador familiar HLA idêntico apresenta sobrevida livre de talassemia acima de 90%.³ Como apenas 25 a 30% dos pacientes com talassemia possuem um familiar saudável compatível, o transplante com doadores alternativos têm sido usado com resultados encorajadores nos últimos anos.⁴ Além disso, diferentes estratégias de terapia e edição genética estão sendo desenvolvidas em estudos clínicos, mostrando resultados promissores.⁵

Tabela 1: Classificação de Pesaro

Fatores de risco	Classe I	Classe II	Classe III
Quelação de ferro inadequada	Não	Sim/ Não	Sim
Hepatomegalia > 2 cm RCD	Não	Sim/ Não	Sim
Fibrose hepática	Não	Sim/ Não	Sim

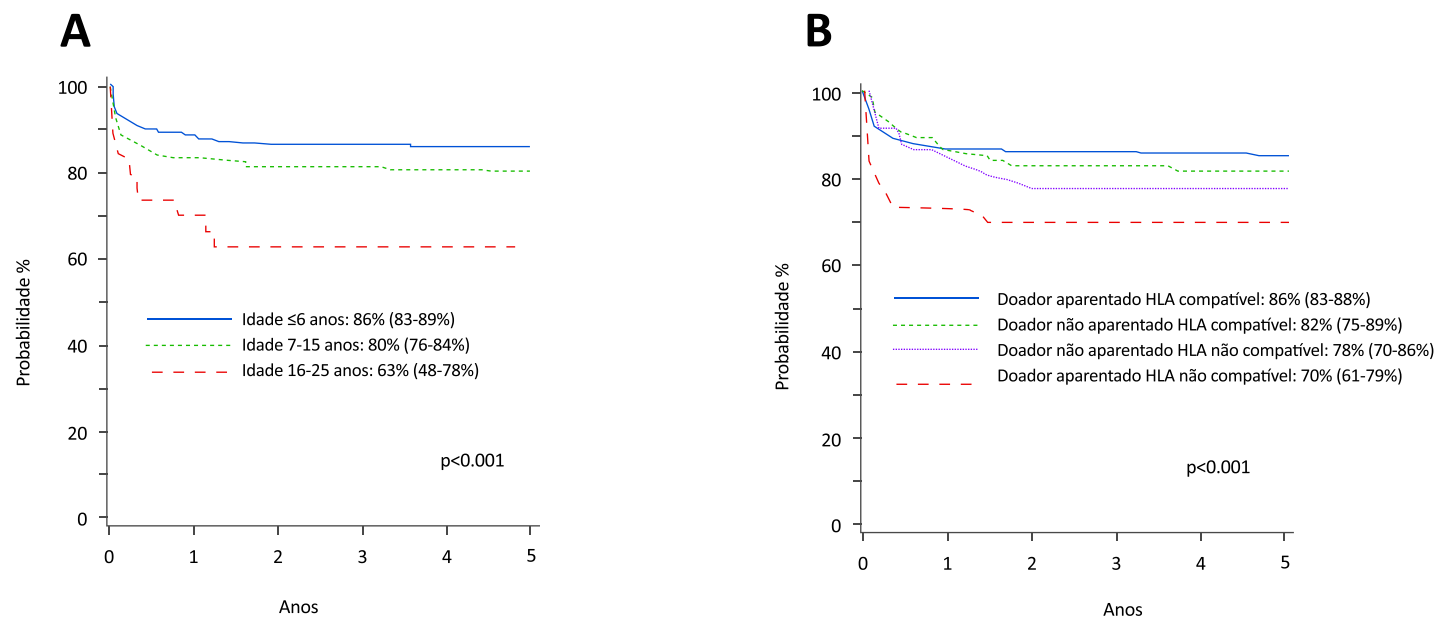
Fonte: RCD: Rebordo costal direito. Classe II: presença de um ou dois fatores (Lucarelli G, 1990). Adaptado de Darrigo Júnior LG, 2021.⁶

Transplante de Medula Óssea

Qual é o papel do transplante de células tronco hematopoiéticas com doador aparentado totalmente compatível no paciente com talassemia dependente de transfusão?

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) com doador familiar totalmente compatível em paciente com talassemia dependente de transfusão (TDT) é considerado o tratamento padrão, visto as altas taxas de sobrevida global (SG) alcançadas, principalmente em pacientes mais jovens e pouco expostos a toxicidades relacionadas às transfusões periódicas.¹ No TCTH com doadores aparentados totalmente compatíveis, o Registro Europeu de Transplante de Medula Óssea (EBMT) demonstrou SG de 91% e sobrevida livre de talassemia (SLT) de 83% em 10 anos.³ Neste estudo, o risco de desenvolver doença do enxerto versus hospedeiro aguda grave (grau III-IV) em 100 dias foi de 9% e doença do enxerto versus hospedeiro crônica grave foi de 5%.³ Dados do CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), apresentou SG em 5 anos para pacientes

com idade inferior a 6 anos de 92%, de 7 a 15 anos, 84% e 16 a 25 anos de 63%.⁷ Uma análise retrospectiva recente da experiência turca com 1.469 pacientes (SG 92% e SLT 82% em 5 anos) reforça ainda mais a necessidade de incorporar TCTH no algoritmo de tratamento de pacientes mais jovens.⁸ Desta forma, os melhores resultados no transplante com doador irmão totalmente compatível são obtidos em pacientes pediátricos, com idade inferior a 6 anos de idade e sem comorbidades, uso de condicionamentos mieloablativos com ciclofosfamida e bussulfano ou bulssulfano e fludarabina, ambos os esquemas associados a globulina antitimocítica (ATG) e utilizando como fonte de células tronco hematopoiéticas a medula óssea ao invés de sangue periférico (Figura 1).^{6,7} Pacientes com Pesaro Classe III podem também ter excelente resultado com transplante (SG e SLT 92%) quando é realizada citorredução com hidroxiureia, azatioprina e fludarabina seguidos de bussulfano, ciclofosfamida e tiotepa.⁹ Transplantes com familiares não irmãos, embora com HLA idêntico, não apresentam a mesma chance de sucesso.¹⁰ No Brasil, desde 2008, 16/18 pacientes transplantados com doadores HLA-idêntico para TDT encontram-se vivos, comprovando os bons resultados deste tipo de tratamento (Darrigo Jr., dados não publicados).



Adaptado de Li C, 2019.⁷

Figura 1. Sobrevida livre de eventos em 5 anos. (A) por idade no transplante. (B) por tipo de doador.

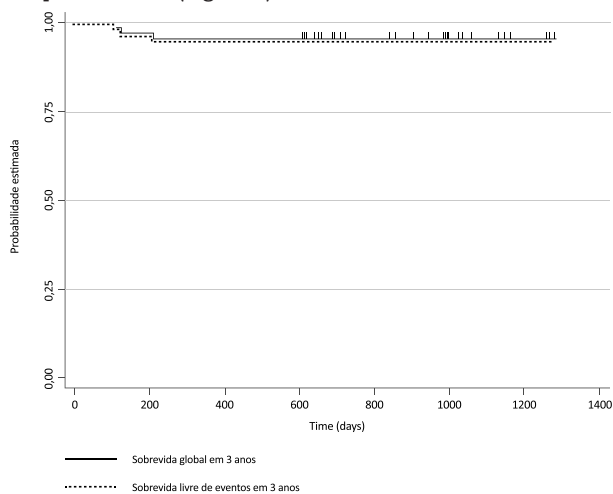
Qual é o papel do transplante de células tronco hematopoiéticas com doador não aparentado totalmente compatível no paciente com talassemia dependente de transfusão?

Embora atualmente no Brasil não seja permitida a busca por doadores não aparentados para talassemia no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), dados recentes da literatura internacional mostram resultados similares aos encontrados nos pacientes submetidos ao TCTH com doadores familiares compatíveis (Figura 1). Estes resultados refletem os avanços na tipagem dos doadores, nos cuidados de suporte e a incorporação de regimes de condicionamento contendo flu-

darabina e bussulfano. Resultados do CIBMTR, assim como dados recentes da experiência turca, demonstraram uma SG similar entre doadores aparentados e não aparentados totalmente compatíveis.^{7,8} Importante observar que apesar dos bons resultados, os dados de TCTH com doador não aparentado totalmente compatível apresentam um número limitado de pacientes e apresentam uma maior incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica.⁷

Qual é o papel do transplante de células tronco hematopoiéticas com doador aparentado haploidêntico no paciente com talassemia dependente de transfusão?

Entre os vários obstáculos encontrados pelo paciente com talassemia candidato ao TCTH, destaca-se a falta de doadores aparentados e não aparentados totalmente compatíveis. A presença de anticorpos específicos contra o HLA do doador leva a chances inaceitáveis de falha de pega primária e secundária. Assim, a pesquisa da presença destes anticorpos no paciente e estratégias específicas para a dessensibilização devem ser cuidadosamente estudados com grupos especializados em histocompatibilidade. O uso sistemático de sangue leucodepletado pode minimizar muito esta aloimunização. Novas estratégias de transplante utilizando doadores haploidênticos têm surgido.¹¹ Basicamente, existem duas estratégias: depleção de linfócitos ex vivo e depleção in vivo, ou seja, no próprio paciente, após a infusão das células do doador. No passado, a depleção de células T ex vivo com técnicas de seleção de CD34+ foi associada a alta taxa de infecções e aumento do risco de falha de enxertia devido à alo-sensibilização e a hiperresponsividade medular. Atualmente, novas técnicas de depleção de células T ex vivo TCR $\alpha\beta$ CD19 tem apresentado excelentes resultados.¹² Dados iniciais com o uso de ciclofosfamida pós-transplante como método para depleção de células T in vivo, também apresentaram altas taxas de falha de enxertia. Modificações como aumento da dose de irradiação corpórea total (200 cGy para 400 cGy) e/ou a inclusão de imunossupressão no pré-condicionamento (dois ciclos de dexametasona e fludarabina), melhoraram significativamente os resultados.¹¹ Dados recentes de um centro único na Tailândia utilizando esta estratégia em 83 pacientes consecutivos (mediana de idade de 12 anos; intervalo, 1 a 28 anos) com um acompanhamento mínimo de 6 meses demonstrou uma SG e SLT em 3 anos superior a 96% (Figura 2).¹³



Adaptado de Anurathapan U, 2020.¹³

Figura 2. Sobrevida global e sobrevida livre de talassemia em 3 anos de 83 pacientes com talassemia grave que receberam transplante de células-tronco haploidênticas

Terapia gênica

Qual é o papel da terapia gênica no paciente com talassemia dependente de transfusão?

Um dos principais alvos terapêuticos buscados nas últimas décadas nas síndromes talassêmicas tem sido o aumento da produção da globina gama ou a indução da produção da globina beta normal, com o objetivo de reduzir o desequilíbrio entre as cadeias α e não- α e elevar os valores absolutos de hemoglobi-

na (Hb). Nesse sentido, várias técnicas de modificação genética ex vivo de células-tronco autólogas dos pacientes, conhecidas coletivamente por “terapia gênica”, têm sido empregadas com o objetivo de restaurar a produção de β -globina ou induzir um aumento da γ -globina.^{14,15} Descrevemos abaixo brevemente as principais técnicas de terapia gênica:

- Transdução por lentivírus – Consiste na substituição do gene da β -globina utilizando vetores lentivirais (adição gênica), que se integram de modo semi-randômico nas células progenitoras. Estudos clínicos realizados com distintas técnicas lentivirais evidenciaram altas taxas de aumento de Hb e independência transfusional em pacientes com TDT.¹⁴
- Edição gênica – Utilizam-se nucleases, como as zinc-finger nucleases e as CRISPR-Cas9 nucleases, para introduzir sequências de DNA específicas no genoma das células-tronco autólogas,^{14,15} com o objetivo principal de aumentar a expressão de Hb fetal através da reativação da produção de cadeias gama (em geral inativando genes como BCL11A ou ZBTB7A, que são potentes inibidores da síntese da γ -globina).^{15,16}
- Edição de bases - Caracteriza-se pela troca de uma base (A para G, ou C para T) em posições precisas do genoma, com o objetivo de corrigir algumas mutações causadoras de β -talassemia ou de gerar mutações de ponto no promotor da γ -globina, podendo levar a aumento da Hb fetal.¹⁴ A técnica de edição de bases encontra-se em fases mais preliminares de estudos clínicos. No entanto, resultados publicados até o momento indicam que esta técnica parece ser capaz de promover a edição genética de forma mais precisa, com aparente menor incidência de alelos mutantes e de consequências biológicas desfavoráveis.¹⁷

As técnicas de terapia gênica representam uma abordagem promissora para o tratamento das TDT, sendo capazes de minimizar ou, em alguns casos, virtualmente eliminar os graves impactos da anemia e da eritropoiese ineficaz ao longo da vida dos pacientes. No entanto, as consequências da manipulação genômica e da expansão ex vivo das células progenitoras, agregando um risco inerente de mutagênese insercional ou de expressão aberrante de genes vizinhos, associados à potencial genotoxicidade causada pelo condicionamento mieloablativo, levantam questões críticas de segurança, como o aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias mielodisplásicas e leucemias, já descritas em estudos clínicos prévios em pacientes com doença falciforme submetidos a terapia gênica.¹⁸⁻²⁰

Portanto, a terapia gênica compreende a capacidade do melhoramento genético por meio da correção de genes alterados (mutados) ou modificações sítio-específicas, que tenham como alvo o tratamento terapêutico.²¹ Na terapia gênica o paciente é submetido a um transplante autólogo, com as etapas de mobilização, coleta de células e quimioterapia mieloablativa, seguido pela infusão das células tronco hematopoéticas corrigidas em laboratório. Os Estados Unidos aprovaram em 2015 a utilização do betibeglogene autotemcel (Zynteglo®), terapia gênica para beta talassemia desenvolvida pelo laboratório Bluebird Bio. Em um estudo utilizando betibeglogene autotemcel, os autores observaram independência transfusional em 20 dos 22 pacientes analisados (91%).²² Este produto de terapia gênica está indicado

em bula para pacientes com 12 anos de idade ou mais com β TDT que não possuam o genótipo β^0/β^0 , para quem o TCTH seria indicado, mas não há doador HLA-idêntico disponível. A estimativa de custo é de US\$ 2,8 milhão por paciente, o que limita muito o seu acesso em todo o mundo. Em outro estudo, Frangoul et al, mostraram resultados promissores de edição gênica, através da infusão de células CD34+ autólogas editadas através da técnica de CRISPR/Cas9 tendo como alvo o gene BCL11A.²³

Recentemente, os procedimentos ex-vivo de adição gênica com vetores de lentivírus e de adição gênica com reativação de produção de cadeias gama foram aprovados por órgãos reguladores de medicamentos nos Estados Unidos e na Europa. Como já referido, o avanço científico é muito grande nesse tipo de terapia. Estudos futuros descrevendo um maior número de pacientes tratados com terapia gênica trarão dados mais robustos acerca da segurança destes procedimentos. Ademais, os custos extremamente elevados impedem seu acesso para a maioria dos pacientes, constituindo-se uma das principais limitações à sua aplicação em larga escala.^{14,19}

Recomendações

O TCTH pode ser recomendado nas TDT nas seguintes situações:

- Doador irmão HLA idêntico utilizando-se medula óssea ou cordão umbilical como fonte de células tronco hematopoética. Preferencialmente pacientes jovens, classes de Pesaro I ou II.
- Doador não aparentado com compatibilidade 12/12, todos os loci em alta resolução, fonte de células medula óssea, paciente com classes de Pesaro I ou II. Incompatibilidade HLA DPB1 permissiva pode estar presente, mas é obrigatória a pesquisa de anticorpos contra qualquer incompatibilidade HLA.
- Transplantes haploidênticos devem ser realizados em centros com experiência e bons resultados com esta modalidade de transplante. Deve-se realizar cuidadosamente a pesquisa de anticorpos contra o doador em conjunto com profissionais especializados em histocompatibilidade. A utilização de regimes de supressão medular e tiotepa podem aumentar a chance de enxertia.

Referências bibliográficas

- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 21;5:11.
- Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1990 Feb 15;322(7):417–21.
- Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr;51(4):536–41.
- Algeri M, Lodi M, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023 Apr;37(2):413–32.
- Leonard A, Tisdale JF, Bonner M. Gene Therapy for Hemoglobinopathies: Beta-Thalassemia, Sickle Cell Disease. *Hema-*

- tol *Oncol Clin North Am*. 2022 Aug;36(4):769–95.
- Darrigo Junior LG, Mello Costa TC, Vieira AK, Albino CD, Navarro Barros GM, Garcia JL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with hemoglobinopathies: Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation Consensus. *JBMTCT*. 2021 Nov;2(4):132.
- Li C, Mathews V, Kim S, George B, Hebert K, Jiang H, et al. Related and unrelated donor transplantation for β -thalassemia major: results of an international survey. *Blood Adv*. 2019 Sep 10;3(17):2562–70.
- Yesilipek MA, Uygun V, Kupesiz A, Karasu G, Ozturk G, Ertem M, et al. Thalassemia-free and graft-versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major, Turkish experience. *Bone Marrow Transplant*. 2022 May;57(5):760–7.
- Gaziev J, Isgrò A, Sodani P, Marziali M, Paciaroni K, Gallucci C, et al. Optimal Outcomes in Young Class 3 Patients With Thalassemia Undergoing HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation. *Transplantation*. 2016 Apr;100(4):925–32
- Korula A, Devasia AJ, Fouzia NA, Nisham PN, Kulkarni U, Lakshmi KM, et al. Outcomes Following Allogeneic Stem Cell Transplantation Using Non-sibling Family Donors. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus*. 2019 Jan;35(1):43–9.
- de la Fuente J, Hanna R, Gamper C, Symons HJ, Karnik L, Patel D et al. Augmenting Non-Myeloablative BMT with Ptcy Using Thiotepa or 400 Cgy TBI Improves Engraftment in Patients with Transfusion Dependent Thalassemia: Results of a Haploidentical Transplant Consortium for Hemoglobinopathies (ICHH). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):S310-S311
- Merli P, Pagliara D, Galaverna F, Li Pira G, Andreani M, Leone G, et al. TCR $\alpha\beta$ /CD19 depleted HSCT from an HLA-haploidentical relative to treat children with different nonmalignant disorders. *Blood Adv*. 2022 Jan 11;6(1):281–92.
- Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, Songdej D, Sirachainan N, Pongphitcha P, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Thalassemia Patients from Haploidentical Donors Using a Novel Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020 Jun;26(6):1106–12.
- Christakopoulos GE, Telange R, Yen J, Weiss MJ. Gene Therapy and Gene Editing for β -Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023 Apr;37(2):433–447.
- Koniali L, Lederer CW, Kleanthous M. Therapy Development by Genome Editing of Hematopoietic Stem Cells. *Cells*. 2021 Jun 14;10(6):1492.
- Martyn GE, Wienert B, Yang L, Shah M, Norton LJ, Burdach J, et al. Natural regulatory mutations elevate the fetal globin gene via disruption of BCL11A or ZBTB7A binding. *Nat Genet*. 2018 Apr;50(4):498–503.
- Mayuranathan T, Newby GA, Feng R, Yao Y, Mayberry KD, Lazzarotto CR, et al. Potent and uniform fetal hemoglobin induction via base editing. *Nat Genet*. 2023 Jul;55(7):1210–1220.
- Goyal S, Tisdale J, Schmidt M, Kanter J, Jaroscak J, Whitney D, et al. Acute Myeloid Leukemia Case after Gene Therapy for Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2022 Jan 13;386(2):138–147.

19. Benz EJ Jr, Silberstein LE, Panepinto J. "Treatment with curative intent": the emergence of genetic therapies for sickle cell anemia. *Blood*. 2024 Mar 14;143(11):967-970.
20. Zeng J, Wu Y, Ren C, Bonanno J, Shen AH, Shea D, et al. Therapeutic base editing of human hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):535-541.
21. Gonçalves GAR, Paiva RMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017 Jul-Sep;15(3):369-375.
22. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, Porter JB, Thrasher AJ, Hongeng S, et al. Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- β^0/β^0 Genotype β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):415-27.
23. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):252-60.



Novas tecnologias para o tratamento da talassemia dependente de transfusão

Paula de Melo Campos¹, Fernando Ferreira Costa¹

(1)Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia
Eritropoiese ineficaz
Luspatercepte
Mitapivate

RESUMO

O conhecimento progressivo acerca das vias moleculares envolvidas na produção das cadeias globínicas, bem como no processo de eritropoiese ineficaz e de sobrecarga de ferro nos pacientes com talassemia dependente de transfusão (TDT) tem levado ao desenvolvimento de drogas alvo-específicas. Este capítulo sumariza as evidências mais recentes obtidas com medicamentos desenvolvidos para o tratamento de TDT, desde a Hidroxiureia até novas drogas, como ligantes da via do TGF- β (luspatercepte e sotatercepte), inibidores de JAK-2, agonista da piruvato quinase (mitapivate) e drogas que atuam em variados alvos do metabolismo do ferro (ferroportina, TMPRSS6, Tfr1, Tfr2 e hepcidina).

Medicamentos em estudo

Avanços significativos no conhecimento das vias moleculares e dos processos regulatórios que atuam na correção do desequilíbrio das cadeias globínicas, na eritropoiese ineficaz e na regulação do metabolismo do ferro têm levado ao desenvolvimento de novas drogas com alvos específicos em pacientes com TDT.

Dado o seu potencial de aumento da expressão da γ -globina em 2 a 9 vezes, levando a um aumento da hemoglobina F, a hidroxiureia foi uma das primeiras drogas avaliadas em pacientes talassêmicos, mostrando resultados variáveis.¹⁻³ Um estudo randomizado recente em Sri Lanka indicou que cerca de 40% dos pacientes com TDT apresentaram incremento nos níveis de hemoglobina e redução da necessidade transfusional com uso de hidroxiureia, sendo observada maior taxa de resposta nos indivíduos com genótipo de HbE β -talassemia e polimorfismo Xmn1 no gene da γ globina.⁴ No entanto, estudos adicionais são necessários para melhor determinação dos efeitos da hidroxiureia na TDT.

Tendo como objetivo a redução da eritropoiese ineficaz, novas drogas têm sido testadas em modelos animais e em ensaios clínicos. Os ligantes da via do TGF- β , Luspatercepte e Sotatercepte, demonstraram que são capazes de levar a um incremento dos níveis de hemoglobina em pacientes talassêmicos, e são revistos em tópico específico deste manuscrito. Os inibidores de JAK-2 levaram a redução da esplenomegalia em modelos animais de TDT⁵ e em pacientes com TDT,⁶ entretanto, não demonstraram melhora dos valores de hemoglobina e da demanda transfusional em estudo de fase 2, o que fez com que um estudo de fase 3 não fosse iniciado.⁶ O vamifeporte, um inibidor de ferroportina, demonstrou melhora da anemia, da eritropoiese ineficaz e da homeostase do ferro em modelos animais de β -talassemia com e sem transfusões associadas.⁷ No entanto, estudos em humanos com os inibidores de ferroportina são necessários para identificar sua potencial eficácia clínica. Em modelos animais de TDT, o mitapivate, uma pequena molécula que atua como agonista da piruvato quinase - a enzima que catalisa a via final da glicólise, foi capaz de aumentar a síntese de ATP, reduzir a demanda transfusional e reduzir a sobrecarga de ferro.⁸ Estudo clínico para avaliar a eficácia e segurança do mitapivate em pacientes com TDT está em andamento.

Diversos estudos pré-clínicos e clínicos têm avaliado o efeito de drogas que atuam em variados alvos do metabolismo do ferro, como TMPRSS6, Tfr1, Tfr2 e hepcidina.⁹ Os dados disponíveis com a utilização de mini-hepcidinas, que poderiam mimetizar as ações de hepcidina, embora tenham sido animadores de modelos animais de TDT em relação a eritropoiese ineficaz, melhora da anemia e da esplenomegalia,¹⁰ não se demonstraram eficazes em ensaios clínicos realizados em pacientes com TDT até o momento.¹¹

Referências bibliográficas

1. Fibach E, Burke LP, Schechter AN, Noguchi CT, Rodgers GP. Hydroxyurea increases fetal hemoglobin in cultured erythroid cells derived from normal individuals and patients with sickle cell anemia or beta-thalassemia. *Blood*. 1993 Mar 15;81(6):1630-5.
2. Watanapokasin R, Sanmund D, Winichagoon P, Muta K, Fucharoen S. Hydroxyurea responses and fetal hemoglobin induction in beta-thalassemia/HbE patients' peripheral blood erythroid cell culture. *Ann Hematol*. 2006 Mar;85(3):164-9.
3. Italia KY, Jijina FJ, Merchant R, Panjwani S, Nadkarni AH, Sawant PM, et al. Response to hydroxyurea in beta thalassemia major and intermedia: experience in western India. *Clin Chim Acta*. 2009 Sep;407(1-2):10-5.
4. Yasara N, Wickramaratne N, Mettananda C, Silva I, Hamed N, et al. A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of oral hydroxyurea for transfusion-dependent β -thalassaemia. *Sci Rep*. 2022 Feb 17;12(1):2752.
5. Casu C, Presti VL, Oikonomidou PR, Melchiori L, Abdulmalik O, et al. Short-term administration of JAK2 inhibitors reduces splenomegaly in mouse models of β -thalassemia intermedia and major. *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):e46-e49.
6. Taher AT, Karakas Z, Cassinerio E, Siritanaratkul N, Kattamis A, Maggio A, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):263-265.
7. Kalleda N, Flace A, Altermatt P, Ingoglia G, Doucerain C, Nyffenegger N, et al. Ferroportin inhibitor vamifepor ameliorates ineffective erythropoiesis in a mouse model of β -thalassemia with blood transfusions. *Haematologica*. 2023 Oct 1;108(10):2703-2714.
8. Mattè A, Kosinski PA, Federti E, Dang L, Recchiuti A, Russo R, et al. Mitapivat, a pyruvate kinase activator, improves transfusion burden and reduces iron overload in β -thalassemic mice. *Haematologica*. 2023 Sep 1;108(9):2535-2541.
9. Longo F, Piga A. Does Hepcidin Tuning Have a Role among Emerging Treatments for Thalassemia? *J Clin Med*. 2022 Aug 30;11(17):5119.
10. Casu C, Oikonomidou PR, Chen H, Nandi V, Ginzburg Y, Prasad P, et al. Minihepcidin peptides as disease modifiers in mice affected by β -thalassemia and polycythemia vera. *Blood*. 2016 Jul 14;128(2):265-76.
11. Bou-Fakhredin R, Tabbikha R, Daadaa H, Taher AT. Emerging therapies in β -thalassemia: toward a new era in management. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020 Jun;25(2):113-122.

Tratamento da talassemia não dependente de transfusão



Transfusão na talassemia não dependente de transfusão

Clarisse Lopes de Castro Lobo¹ e Viviani de Lourdes Rosa Pessoa¹

(1) Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio)

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia não dependente de transfusão,
Aloimunização,
Alfa-talassemia,
Beta-talassemia,
Transfusão de concentrado de hemácias

RESUMO

Pacientes com talassemia não dependente de transfusão terão graus leves a moderados de anemia, podendo representar desafios significativos. A necessidade transfusional desses pacientes vai depender da mutação apresentada, das associações com outras hemoglobinas e das características clínicas e laboratoriais de cada indivíduo. Importante atentar-se para a aloimunização que poderá ser mais frequente devido ao início tardio de transfusão. A esplenectomia e a gravidez também são fatores de risco pra aloimunização.

1. Quando indicar transfusão esporádica no paciente com alfa ou beta-talassemia não dependente de transfusão?

Na alfa-talassemia, apesar de existir anemia moderada, a maioria dos pacientes com doença da HbH é assintomática e não requer transfusões. Tal qual na beta-talassemia não dependente de transfusão (TNDT), as transfusões de hemácias sob demanda podem ser consideradas durante períodos de estresse fisiológico, nos quadros de queda da hemoglobina (Hb) durante infecção aguda, gravidez, perda de sangue ou cirurgias.^{1,2}

A gravidade da anemia pode potencialmente afetar tanto o crescimento fetal quanto a saúde materna durante a gravidez. A meta de Hb durante a gravidez é de 10 g/dL.³

A decisão de oferecer transfusão sob demanda deverá ser baseada no estado clínico do paciente, em vez do valor de Hb. A maioria dos pacientes com uma queda aguda de Hb para valores menores de 6-7 g/dL se beneficiará da correção da anemia aguda.⁴ Se for necessária a transfusão de hemácias durante um evento hemolítico agudo (ou evento aplástico agudo), a Hb deverá ser aumentada para a linha de base, ou um pouco mais alta se o processo hemolítico estiver em andamento.^{1,2,4}

2. Quando iniciar o regime de transfusão regular no paciente com alfa ou beta-talassemia não dependente de transfusão? Beta-talassemia

Em crianças recém-diagnosticadas com beta-TNDT, os fatores a serem levados em consideração para o início do protocolo de transfusões regulares são o desenvolvimento de atividades, crescimento, desenvolvimento e o aparecimento precoce de alterações esqueléticas. Já foi demonstrada uma correlação direta entre o crescimento, desenvolvimento e a magnitude da terapia transfusional dos pacientes com beta-TNDT durante a infância.^{1,4}

Evidências crescentes mostram que anemia crônica resultante de eritropoiese ineficaz está associada a danos em órgãos-alvo em crianças e adultos com TNDT. Um nível de Hb ≥ 10 g/dL está associado a uma sobrevida global mais longa e é preditivo da ausência de complicações específicas de TNDT incluindo doença hepática, endocrinopatias, doença óssea, úlceras nas pernas, hematopoiese extramedular, tromboembolismo e hipertensão pulmonar. Portanto, pacientes com essas complicações podem ser candidatos a transfusões regulares de hemácias para aumentar o nível de Hb e prevenir futuras complicações clínicas graves e, muitas vezes, irreversíveis.^{1,4}

Alfa-talassemia

A decisão de iniciar transfusões regulares e definir alvos de transfusão em indivíduos com doença da HbH é complexo, pois há poucos dados disponíveis comparando resultados de longo prazo de transfusões regulares versus outras abordagens de tratamento (por exemplo, transfusões contínuas sob demanda ou esplenectomia), e as recomendações neste cenário são baseadas em opiniões de especialistas.^{2,5}

Apesar da independência transfusional ser uma característica da TNDT, a anemia precisa ser monitorada regularmente e o

seu manejo precisa ser individualizado com avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos do início do processo de transfusões crônicas.^{1,4}

A transfusão regular é a base da terapia em pacientes que apresentam Hb < 7 g/dL e naqueles com valores de Hb entre 7-10g/dL com comorbidades relacionadas à talassemia. Considerar como Hb alvo valores entre 9,5 e 10,5 g/dL ou valores mais altos em caso de doença cardíaca ou gravidez.^{2,5}

A necessidade de transfusões regulares é um processo dinâmico e, ocasionalmente, pacientes que necessitam de transfusões podem não ser dependentes de transfusões e vice-versa. Finalmente, um programa de transfusão regular deverá ser decidido individualmente.²

Tanto na alfa-TNDT como na beta-TNDT, não deve ser imposto um regime de transfusão de longo prazo. A transfusão de hemácias regular, se iniciada, deve ser idealmente de curto/limitado prazo e pode ser adaptada ou retirada quando os resultados desejados forem alcançados.^{1,4} Os critérios para transfusão na TNDT estão no Quadro 1.

Tipo de transfusão	Indicação
Esporádica	Hb < 5 g/di
Esporádica se piora da anemia	Gravidez Cirurgia Infecções
Crônica com possibilidade de suspensão quando o fator de indicação melhorar	Queda da Hb associada e esplenomegalia Alterações ósseas Fraturas ósseas patológicas Atraso do crescimento Atraso do desenvolvimento sexual associado a atraso da idade óssea Comprometimento da qualidade de vida Complicações cardíacas devido à anemia crônica Baixo desempenho escolar Baixa tolerância ao exercício físico Crise hemolítica frequente (doença da HbH)
Crônica para prevenção primária (em populações de alto risco), manejo ou prevenção secundária	Doença trombótica ou cerebrovascular Hipertensão pulmonar com ou sem insuficiência cardíaca secundária Pseudotumores hematopoiéticos extramedulares Úlceras de perna

TNDT: talassemia não dependente de transfusão; Hb: hemoglobina.
Adaptado de: Loggetto SR, Pessoa V, 2023.⁵

Caso o paciente com diagnóstico de TNDT tenha critérios para o regime transfusional crônico, ele passa a ser considerado como TDT e as características do concentrado de hemácias e do protocolo transfusional a ser seguido deverá seguir o consenso da TDT. O tratamento da sobrecarga de ferro secundária às transfusões de hemácias também deverá seguir o consenso da TDT. Em relação à aloimunização, pacientes com TNDT que iniciam transfusões quando adultos apresentam risco muito alto de desenvolver aloimunização eritrocitária e reações transfusio-

nais hemolíticas graves. O risco de aloimunização também será maior em pacientes esplenectomizados e naquelas que necessitam de transfusão durante a gravidez.^{1,4}

Antes de iniciar a terapia transfusional os pacientes devem ter fenotipagem estendida de antígenos eritrocitários que inclua pelo menos C, c, D, E, e, e Kell, (embora de preferência se faça um painel completo de fenótipo/genótipo de hemácia). Se o paciente já tiver sido transfundido, a tipagem de antígeno pode ser realizada usando testes moleculares em vez de sorológicos. Todos os pacientes com talassemia devem ser transfundidos com sangue compatível com ABO e Rh (C, c, D, E, e) e Kell para evitar a aloimunização contra esses antígenos.^{1,4}

Recomendações

As transfusões de hemácias sob demanda podem ser consideradas durante períodos de estresse fisiológico, nos quadros de queda da Hb durante infecção aguda, gravidez, perda de sangue ou cirurgias. A decisão de oferecer transfusão sob demanda deverá ser baseada no estado clínico do paciente, em vez do valor de Hb.

A anemia precisa ser monitorada regularmente e o seu manejo precisa ser individualizado com avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos do início do processo de transfusões crônicas. Na criança é importante avaliar a velocidade de crescimento e as alterações ósseas, tanto na alfa quanto na beta-TNNT.

Doença hepática, endocrinopatias, doença óssea, úlceras nas pernas, hematopoiese extramedular, tromboembolismo e hipertensão pulmonar podem ser fatores positivos para indicar transfusões regulares de hemácias para aumentar o nível de Hb e prevenir futuras complicações clínicas graves e, muitas vezes,

irreversíveis.

Fazer fenotipagem eritrocitária do paciente antes de iniciar transfusão (C, c, D, E, e, e Kell) e transfusão compatível com estes antígenos também. Esta população de pacientes tem maior chance de aloimunização.

Referências bibliográficas

1. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the management of non-transfusion-dependent β -thalassaemia. 3ª edição. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2023.
2. Amid A, Lal A, Coates TD, Fucharoen S. Guidelines for the Management of α -Thalassaemia, 1a edição. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2023.
3. Shah FT, Nicolle S, Garg M, Panchar S, Lieberman G, Anthony K, et al. Guideline for the management of conception and pregnancy in thalassaemia syndromes: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2024 Jun;204(6):2194-2209.
4. Saliba AN, Musallam KM, Taher AT. How I treat non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Blood.* 2023 Sep 14;142(11):949-960.
5. Musallam KM, Cappellini MD, Coates TD, Kuo KHM, Al-Samkari H, Sheth S, et al. Alpha-thalassaemia: A practical overview. *Blood Rev.* 2024 Mar;64:101165.
6. Loggetto SR, Pessoa VLR. Transfusão em pacientes com hemoglobiopatias. In: Dalmazzo LFF, Vieira SD. Manual de medicina transfusional. 3ª edição. Rio de Janeiro: Grupo GSH; 2023.



Quelação de ferro na talassemia não dependente de transfusão

Aderson da Silva Araújo¹ e Marimilia Teixeira Pita²

(1) Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope)

(2) Hospital Samaritano Higienópolis

PALAVRAS-CHAVE

Talassemias não dependentes de transfusão
Sobrecarga de ferro
Quelação de ferro
Deferasirox

RESUMO

As pessoas com talassemias não dependentes de transfusão (TNDT) apresentam sobrecarga de ferro de forma diferente daquelas com talassemia dependente de transfusão. Na TNDT a combinação de eritropoiese ineficaz, anemia e hipóxia leva a um aumento compensatório nos níveis séricos de eritropoietina (EPO), bem como a uma diminuição nos níveis séricos de hepcidina que controlam a concentração de ferroportina no epitélio intestinal. Como consequência, ocorre aumento da absorção intestinal de ferro e aumento da liberação de ferro reciclado do sistema reticuloendotelial. A depleção de ferro dos macrófagos leva a níveis relativamente baixos de ferritina sérica e sobrecarga de ferro no fígado.¹ O acúmulo de ferro pela absorção intestinal pode atingir 3–4 mg/dia ou até 1.000 mg/ano na TNDT,¹ em comparação a uma pessoa sem talassemia que absorve 1-2 mg/ferro/dia.²

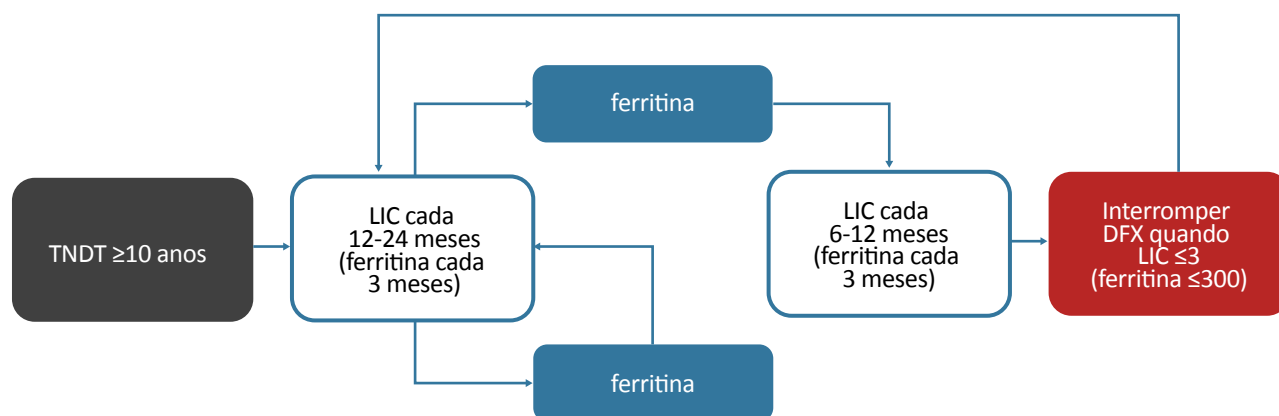
Neste panorama, a hemossiderose nas TNDT é um desafio. Neste capítulo apresentamos os direcionamentos em relação à pesquisa da sobrecarga de ferro e a terapia de quelação nas TNDT.

1. Quando monitorar e tratar a sobrecarga de ferro no paciente com talassemia não dependente de transfusão? Quando suspender essa terapia?

Na beta-talassemia não dependente de transfusão (TNDT), uma criança já a partir dos 10 anos de idade poderá apresentar acúmulo de ferro no organismo,³ o qual se mantém crônica e progressivamente, levando na idade adulta a comorbidades como trombose, hipertensão pulmonar, hipotireoidismo, osteoporose e hipogonadismo. Pacientes com ressonância magnética (RM) com LIC (*liver iron concentration*, concentração de ferro hepático) ≥ 5 mg/g peso seco (ps) tiveram uma prevalência significativamente maior de todas essas morbidades em comparação aos pacientes com LIC < 5 mg/g ps.⁴ Na alfa-TNDT (doença da HbH) os níveis de ferritina sérica não aumentam de forma significativa até os 18 anos de idade; porém, a partir de 18 anos, existe forte correlação positiva entre a ferritina e a idade ($p < 0,001$),⁵ fazendo com que a monitorização da sobrecarga de ferro seja indicada a partir de 15 anos.³ Portanto, tanto a alfa quanto a beta-TNDT devem ser monitoradas para a sobrecarga de ferro e quelação de ferro.

Estudos comprovam que o monitoramento regular da ferritina

sérica, juntamente com a avaliação por RM para quantificação de ferro no fígado, são essenciais para determinar o momento ideal para iniciar a terapia quelante de ferro. A Federação Internacional de Talassemia (TIF) recomenda que pacientes com beta-TNDT a partir de 10 anos de idade devem fazer a dosagem de ferritina sérica a cada três meses e a RM hepática a cada 12-24 meses. Quando LIC (*liver iron concentration*, concentração de ferro hepático) ≥ 5 mg Fe/g de ps, está indicada iniciar a quelação de ferro com deferasirox. Controles de ferritina sérica continuam a cada 3 meses e de RM hepática a cada 6-12 meses. Quando LIC for < 3 mg Fe/g ps, a terapia quelante de ferro deve ser suspensa. Um LIC de 5 mg Fe/g de ps equivale a uma ferritina sérica de 800 ng/mL. Se a medição do LIC não estiver acessível, a terapia de quelação de ferro deve ser iniciada com nível de ferritina ≥ 800 ng/mL e interrompida quando estiver < 300 ng/mL. Com a suspensão do deferasirox, os controles de ferritina e RM continuam para avaliação do momento de nova quelação de ferro. A figura 1 é uma representação esquemática do monitoramento e tratamento da sobrecarga de ferro na beta-TNDT.⁶ Na alfa-TNDT a investigação da sobrecarga de ferro deve ser feita a partir de 15 anos de idade e as orientações para tratamento seguem as da beta-TNDT.^{6,7}



Escalonamento de dose de deferasirox (DFX) após 1 mês			
LIC	≥ 5 a ≤ 7	> 7 a ≤ 15	> 15
Ferritina	≥ 800 a ≤ 1.500	> 1500 a ≤ 3.000	> 3.000
Modificação da dose	Nenhuma	15 mg/kg/dia	20 mg/kg/dia
Escalonamento de dose de deferasirox após 6 meses			
LIC após 6 meses	≥ 3 a ≤ 7	> 7 a ≤ 15	> 15
Ferritina após 6 meses	≥ 300 a ≤ 1.500	> 1500 a ≤ 3.000	> 3.000
Modificação da dose	Mesma dose, máximo 10 mg/kg/dia	Aumentar 5 mg/kg/dia, máximo 20 mg/kg/dia	Aumentar 5-10 mg/kg/dia, máximo 30 mg/kg/dia

Ferritina (ng/mL); LIC, liver iron concentration (mg Fe/g peso seco)

OBS: se ferritina > 300 a < 800 ng/mL e LIC não disponível, iniciar quelação se apresentar outros sinais de clínicos ou laboratoriais indicativos de sobrecarga de ferro.

Adaptado de Taher AT, 2023.⁶

Figura 1. Algoritmo para a avaliação da sobrecarga de ferro e seu manejo em pacientes com beta-TNDT

Os medicamentos atualmente disponíveis no Brasil para quelação de ferro são a desferoxamina, deferiprona e deferasirox. Apesar da comprovada eficácia de todos os três medicamentos como quelantes de ferro em pacientes com talassemia dependente de transfusão, o deferasirox é o único quelante que teve estudo clínico na TNDT, cujo resultado comprovou sua segurança e eficácia nessa população de pacientes. Tanto a Food

and Drug Administration (FDA) quanto a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), com base nos resultados do estudo THALASSA, aprovaram o deferasirox para a TNDT. Como a segurança e a eficácia da deferiprona e da desferoxamina são limitadas a relatos de casos e séries de casos, as diretrizes da TIF não recomendam o uso desses medicamentos nas TNDT.⁶ No entanto, alguns estudos consideram esses medicamentos como opções

de segunda linha em casos de eventos adversos relacionados ao deferasirox.⁶

A decisão de iniciar a quelação de ferro deve ser individualizada, considerando não apenas os níveis de ferro, mas também a tolerância do paciente ao tratamento e a presença de comorbidades. Adiar a quelação de ferro em pacientes com TNDT pode aumentar o risco de desenvolver complicações relacionadas à sobrecarga de ferro. Portanto, a introdução precoce da quelação pode ser benéfica, especialmente em pacientes com evidências de aumento progressivo do ferro hepático, mesmo que os níveis de ferritina sejam apenas moderadamente elevados.^{5,6}

Porém, na maioria dos estados brasileiros, a ferritina é o único método disponível. Todavia, cabe ressaltar, que a correlação da ferritina com o LIC na TNDT é menor que na TDT. Sendo assim, um indivíduo com TNDT e ferritina entre 300 e 800, pode já ter um LIC > 5 mg de ferro/g de ps, indicando que já tem sobrecarga leve de ferro no fígado.

2. Como deve ser o monitoramento da terapia quelante de ferro?

- Monitoramento dos eventos adversos do quelante

Conhecer os eventos adversos do quelante de ferro e seu manejo é importante para não suspender sem necessidade o tratamento e para melhor orientar os pacientes (Tabela 1).⁸⁻¹¹

Tabela 1. Eventos adversos e manejo do deferasirox

Eventos adversos	Manejo	Controle
Aumento da creatinina sérica	Reduzir a dose Quando normalizar, voltar à dose anterior Se persistir, suspender a medicação	Semanal no 1º mês de tratamento Mensal do 2º ao 6º mês de tratamento Depois disso, trimestral
Proteinúria	Reduzir a dose Quando normalizar, voltar à dose anterior Se persistir, suspender a medicação	Mensal nos primeiros 6 meses Depois disso, trimestral
Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal	Geralmente não é necessário reduzir a dose Mudar a ingestão para o período noturno (2 horas após o jantar) ou fracionar a dose a cada 12 horas ¹¹	Diário

Aumento de transaminases	Se >5 vezes o LSN, suspender a medicação Quando melhorar, reiniciar com dose menor	Mensal nos primeiros 6 meses Depois disso, trimestral
Erupções cutâneas	Leve: manter a dose De moderada a grave: interrupção da medicação. Após resolução do quadro, reintroduzir o tratamento com dose baixa (5 mg/kg), com aumento semanal e escalonamento até a dose terapêutica Eventualmente, esteroides	Diário

LSN: limite superior da normalidade.

Fontes: Farmakis D, 2022.⁸ Deferasirox. [Bula].⁹ Veríssimo MPA. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021.¹⁰ Lu MY, 2015.¹¹

Recomendações

- O início da terapia quelante de ferro na TNDT vai depender de um diagnóstico precoce da sobrecarga de ferro, que deve incluir a dosagem de ferritina sérica e a RM T2* hepática a partir de 10 anos de idade na beta-TNDT e a partir dos 15 anos de idade na alfa-TNDT, conforme as orientações da TIF. O exame da RM T2* também é importante para o controle da quelação de ferro e para a adequação das doses dos quelantes em função do que o paciente realmente tem de sobrecarga de ferro no fígado. Portanto, é necessário garantir o acesso a RM T2* para todos os pacientes no Brasil, bem como viabilizar o treinamento para a realização do exame nos diferentes serviços. O início da quelação de ferro é realizado com deferasirox. Assim, é preciso garantir o acesso contínuo aos medicamentos quelantes de ferro.

Referências bibliográficas

- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. *Blood Rev.* 2012 Apr;26 Suppl 1:S16-9.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999 Dec 23;341(26):1986-95.
- Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, Cappellini MD. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol.* 2013 May;88(5):409-15.
- Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with β -thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Jun;51(1):35-8.
- Lee YC, Yen CT, Lee YL, Chen RJ. Thalassemia Intermedia: Chelator or Not? *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 5;23(17):10189.
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the

- management of non-transfusion-dependent β -thalassaemia. 3^o edição. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2023.
7. Amid A, Lal A, Coates TD, Fucharoen S. Guidelines for the Management of α -Thalassaemia, 1a edição. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2023.
 8. Farmakis D, Elerheriou A, Bain B. Management of transfusion dependent thalassaemia a short guide. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2022.
 9. Deferasirox. [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S. A.
 10. Veríssimo MPA. Como iniciar e monitorar terapia quelante de ferro na talassemia. In: Loggetto SR, Braga JAP. Hematologia e hemoterapia pediátrica: desvendando casos clínicos. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021. p. 388.
 11. Lu MY, Wang N, Wu WH, Lai C-H, Kuo P-H, Chiang P-H, et al. Simultaneous determination of plasma deferasirox and deferasirox-iron complex using an hplc-uv system and pharmacokinetics of deferasirox in patients with β -thalassemia major: once-daily versus twice-daily administration. Clin Ther. 2015;37(8):1751-60.



Novas tecnologias para o tratamento da talassemia não dependente de transfusão

Paula de Melo Campos¹, Fernando Ferreira Costa²

(1) Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

(2) Universidade de Campinas (UNICAMP)

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia
Eritropoiese ineficaz
Hidroxiureia
Luspatercepte
Mitapivate

RESUMO

O conhecimento das vias moleculares envolvidas na produção das cadeias globínicas, de que na pessoa com talassemia não dependente de transfusão (TNDT) o aumento de 1 g/dL na hemoglobina é capaz de reduzir as morbidades relacionadas a eritropoiese ineficaz e anemia e de que existe sobrecarga de ferro não transfusional nestes pacientes tem permitido o desenvolvimento de novos medicamentos. Este capítulo sumariza as evidências mais recentes obtidas com medicamentos desenvolvidos para o tratamento de TNDT, incluindo a Hidroxiureia, ligantes da via do TGF- β (luspatercepte e sotatercepte) e um agonista da piruvato quinase (mitapivate).

Medicamentos em estudo

O conhecimento de que a redução do desbalanço das cadeias globínicas pode melhorar a anemia e reduzir a eritropoiese ineficaz nos pacientes com talassemia não dependente de transfusão (TNDT) não é novo e o uso de medicamentos que possam agir nestas vias moleculares tem sido avaliado ao longo dos anos. A hidroxiureia foi uma das primeiras medicações testadas com este fim. Dado o seu potencial de aumento da expressão da γ -globina em 2 a 9 vezes, levando a um aumento da hemoglobina F,¹⁻³ a hidroxiureia mostrou-se benéfica em alguns pacientes com TNDT, sendo capaz de aumentar os níveis de hemoglobina e de reduzir a eritropoiese ineficaz.¹⁻⁴ No entanto, os resultados basearam-se em estudos não-randomizados, com número limitado de pacientes e taxas de resposta variáveis.^{5,6}

Ao longo dos últimos anos, avanços significativos no conhecimento das vias moleculares e processos regulatórios que atuam na correção do desequilíbrio das cadeias globínicas, na eritropoiese ineficaz e na regulação do metabolismo do ferro de pacientes com talassemia têm levado ao desenvolvimento de novas medicações alvo-específicas. Em pacientes com TNDT, as medicações que agem na eritropoiese ineficaz têm demonstrado resultados promissores. Os ligantes da via do TGF- β , luspatcepte e sotatercepte, demonstraram melhora dos níveis de hemoglobina em pacientes com TNDT e são revistos em tópico específico deste documento. Os inibidores de ferroportina levaram, em modelos animais de TNDT, a redução na produção de radicais livres de oxigênio e a melhora da anemia e da eritropoiese ineficaz através da redução significativa da precipitação da α -globina nas hemácias, além de diminuírem o acúmulo hepático de ferro.⁷ O vamifeporte, um inibidor da ferroportina, demonstrou melhora da anemia, da eritropoiese ineficaz e da homeostase do ferro em modelos animais de talassemia com e sem transfusões associadas.⁸ Estudos em humanos são necessários para identificar o impacto clínico dos inibidores de ferroportina. Os inibidores de JAK-2 levaram a redução da eritropoiese ineficaz e redução da esplenomegalia em modelos animais de TNDT;⁹ no entanto, um ensaio clínico de fase 2 não demonstrou benefícios clínicos relevantes.¹⁰

Em modelos animais de TNDT, o mitapivate, uma pequena molécula que atua como agonista de piruvato quinase - a enzima que catalisa a via final da glicólise - foi capaz de melhorar a síntese de ATP, reduzir a eritropoiese ineficaz e melhorar a anemia.¹¹ Na talassemia, a produção de ATP nas células eritroides precursoras é insuficiente para manter a demanda aumentada pelo estresse oxidativo decorrente da precipitação das cadeias globínicas não pareadas, da formação de hemicromo e da lesão celular, resultando em eritropoiese ineficaz e anemia hemolítica crônica.¹² Na TNDT, o aumento de 1 g/dL na hemoglobina é capaz de reduzir as morbidades relacionadas a eritropoiese ineficaz e anemia.¹³ Em pacientes com TNDT, um estudo de fase 2 demonstrou aumento de, pelo menos, 1g/dL de hemoglobina em 80% dos indivíduos tratados com mitapivate.¹⁴ O estudo ENERGIZE fase 3, duplo cego, randomizado 2:1, controlado por placebo em adultos com alfa ou beta-TNDT, mostrou que em 42,3% dos pacientes que receberam mitapivate houve aumento médio da hemoglobina ≥ 1 g/dL entre as semanas 12-24, versus 1,6% para o grupo placebo ($p < 0,0001$). A melhora da fadiga (escore FACIT-Fatigue) foi superior no grupo com mitapivate ($p < 0,0026$). Também

se observou melhora nos marcadores de hemólise e eritropoiese com o uso de mitapivate. Os eventos adversos mais comuns foram cefaleia, insônia inicial e náusea. Nenhum óbito ocorreu neste estudo.¹²

Visando a minimizar os efeitos da sobrecarga de ferro, diferentes estudos pré-clínicos e clínicos têm avaliado medicamentos que atuam em diferentes alvos do metabolismo do ferro, como TMPRSS6, Tfr1, Tfr2 e hepcidina.¹⁵ O tratamento com as mini-hepcidinas - que mimetizam as ações de hepcidina - embora tenha demonstrado melhora da eritropoiese ineficaz, da anemia e da esplenomegalia em modelos murinos de TNDT,¹⁶ não demonstrou resultados favoráveis em ensaios clínicos realizados em pacientes com TNDT até o momento.⁵

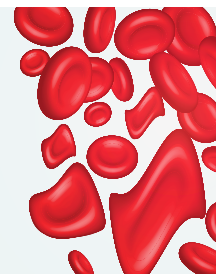
Referências bibliográficas

1. Fibach E, Burke LP, Schechter AN, Noguchi CT, Rodgers GP. Hydroxyurea increases fetal hemoglobin in cultured erythroid cells derived from normal individuals and patients with sickle cell anemia or beta-thalassemia. *Blood*. 1993 Mar 15;81(6):1630-5.
2. Watanapokasin R, Sanmund D, Winichagoon P, Muta K, Fucharoen S. Hydroxyurea responses and fetal hemoglobin induction in beta-thalassemia/HbE patients' peripheral blood erythroid cell culture. *Ann Hematol*. 2006 Mar;85(3):164-9.
3. Italia KY, Jijina FJ, Merchant R, Panjwani S, Nadkarni AH, Sawant PM, et al. Response to hydroxyurea in beta thalassemia major and intermedia: experience in western India. *Clin Chim Acta*. 2009 Sep;407(1-2):10-5.
4. Hatamleh MI, Chenna VSH, Contractor H, Krishna Mohan GV, Tirumandyam G, Dammas N, et al. Efficacy of Hydroxyurea in Transfusion-Dependent Major β -Thalassemia Patients: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Apr 26;15(4):e38135.
5. Bou-Fakhredin R, Tabbikha R, Daadaa H, Taher AT. Emerging therapies in β -thalassemia: toward a new era in management. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020 Jun;25(2):113-122.
6. Porter J. Beyond transfusion therapy: new therapies in thalassemia including drugs, alternate donor transplant, and gene therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):361-370.
7. Manolova V, Nyffenegger N, Flace A, Altermatt P, Varol A, Doucerain C, et al. Oral ferroportin inhibitor ameliorates ineffective erythropoiesis in a model of β -thalassemia. *J Clin Invest*. 2019 Dec 9;130(1):491-506.
8. Kalleda N, Flace A, Altermatt P, Ingoglia G, Doucerain C, Nyffenegger N, et al. Ferroportin inhibitor vamifeport ameliorates ineffective erythropoiesis in a mouse model of β -thalassemia with blood transfusions. *Haematologica*. 2023 Oct 1;108(10):2703-2714.
9. Casu C, Presti VL, Oikonomidou PR, Melchiori L, Abdulmalik O, Ramos P, et al. Short-term administration of JAK2 inhibitors reduces splenomegaly in mouse models of β -thalassemia intermedia and major. *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):e46-e49.
10. Taher AT, Karakas Z, Cassinerio E, Siritanaratkul N, Kattamis A, Maggio A, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):263-265.
11. Matte A, Federti E, Kung C, Kosinski PA, Narayanaswamy R,

- Russo R, et al. The pyruvate kinase activator mitapivat reduces hemolysis and improves anemia in a β -thalassemia mouse model. *J Clin Invest*. 2021 May 17;131(10):e144206.
12. Taher AT, Al-Samkari H, Aydinok Y, Besser M, Dahlin JL, De Luna G, et al. ENERGIZE: A global phase 3 study of mitapivat demonstrating efficacy and safety in adults with alpha- or beta-non-transfusion-dependent thalassemia. Oral presentation at Plenary Section, EHA 2024, June 13–16, Madrid, Spain.
 13. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion dependent beta-thalassemia. *Ann Hematol* 2021;100(7):1903-1905.
 14. Kuo KHM, Layton DM, Lal A, Al-Samkari H, Bhatia J, Kosinski PA, et al. Safety and efficacy of mitapivat, an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet*. 2022 Aug 13;400(10351):493-501
 15. Longo F, Piga A. Does Heparin Tuning Have a Role among Emerging Treatments for Thalassemia? *J Clin Med*. 2022 Aug 30;11(17):5119.
 16. Casu C, Oikonomidou PR, Chen H, Nandi V, Ginzburg Y, Prasad P, et al. Minihepcidin peptides as disease modifiers in mice affected by β -thalassemia and polycythemia vera. *Blood*. 2016 Jul 14;128(2):265-76.



Comorbidades



Cardiomiopatia por sobrecarga de ferro

Juliano Lara Fernandes¹, Sandra Regina Loggetto^{2,3} e Mônica P A Veríssimo⁴

(1) Radiologia Clínica de Campinas, Brasil.

(2) Banco de Sangue de São Paulo – Grupo GSH

(3) Hospital Infantil Sabará - São Paulo

(4) Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Cardiomiopatia

Sobrecarga de ferro

Terapia de quelação de ferro

RESUMO

A sobrecarga de ferro é uma das principais causas de morbidade e morte em pacientes com talassemia submetidos à terapia transfusional crônica. Além disso, o acúmulo excessivo de ferro no coração pode resultar em disfunção ventricular esquerda. Usando técnicas de monitoramento e regimes de tratamento precisos, a progressão das complicações cardíacas pode ser acompanhada e sua história natural alterada. A terapia de quelação de ferro é a base da prevenção e reversão da sobrecarga miocárdica de ferro. Estudos tem fornecido dados importantes neste tópico e, portanto, este consenso resume os principais estudos que examinaram a remoção de ferro do coração com os quelantes de ferro desferoxamina, deferiprona e deferasirox. Como os pacientes submetidos a transfusões crônicas e suas apresentações clínicas cardíacas variam amplamente, esta revisão tenta identificar cenários distintos, relacionando as características basais dos pacientes, o cenário clínico e a ingestão e dosagem dos medicamentos. Em última análise, ao estratificar os pacientes de acordo com o estado de sobrecarga cardíaca de ferro e função ventricular, neste consenso tentamos identificar possíveis abordagens para o tratamento inicial e acompanhamento da sobrecarga cardíaca de ferro relacionada à transfusão.

Introdução

O aumento da sobrevida dos pacientes com talassemia dependente de transfusão (TDT) leva a acúmulo excessivo de ferro no corpo, resultando em danos significativos aos órgãos.¹ Dentre os órgãos afetados, o miocárdio é um dos mais sensíveis à toxicidade do ferro.² As consequências clínicas dessa deposição de ferro podem começar já em idades muito precoces.³ A ressonância magnética cardíaca (RMC) tem um impacto significativo na prevenção do depósito de ferro no coração.⁴ Se essa sobrecarga não for monitorada, o paciente evolui de uma fase precoce assintomática até cardiomiopatia dilatada grave com comprometimento da função sistólica.⁵ A detecção precoce da sobrecarga de ferro pela RMC, associada a estratégias de quelação de ferro, diminuíram de forma significativa a morbimortalidade cardiovascular,⁶ levando a sobrevida próxima à de pacientes sem sobrecarga de ferro.⁷ Apesar deste progresso, nas regiões subdesenvolvidas onde residem a maioria dos pacientes afetados, ainda há muita necessidade de melhorias.⁸

Esta revisão propõe cobrir a justificativa e o uso prático de regimes de terapia de quelação de ferro em pacientes apropriados.

Terapia quelante de ferro e coração

A terapia com desferoxamina (DFO) está em prática desde a década de 1960 e seus maiores problemas são a administração parenteral e a adesão, explicando a sobrevida de 32% (IC95% 4-59%) até os 25 anos de idade dos pacientes com esta monoterapia.⁹ O uso da monoterapia com DFO para sobrecarga de ferro no coração pode produzir bons resultados em longo prazo se o paciente conseguir manter taxas de adesão significativas.¹⁰ Estudos transversais relataram os benefícios do uso adequado da DFO em pacientes com sobrecarga cardíaca de ferro.^{11,12}

No caso do uso da deferiprona (DFP), pacientes que tomaram DFP, em comparação a DFO, tiveram uma menor incidência de sobrecarga significativa de ferro no miocárdio,¹³ bem como nenhuma morte por insuficiência cardíaca (versus 5 no grupo DFO).¹⁴ A possibilidade de piora de alterações cardíacas pré-existentes ou desenvolvimento de nova doença cardíaca foi maior nos pacientes em uso de DFO (20%) em comparação a DFP (4%).¹⁵ O T2* cardíaco foi significativamente maior no grupo de pacientes em uso de DFP (34 ms) versus deferasirox (DFX) (21 ms; $p < 0,0001$) e DFO (27 ms; $p = 0,002$).¹⁶

Com base nos resultados de estudos com terapia de quelação isolada com DFO ou DFP, foi proposto um possível efeito sinérgico ao combinar os dois quelantes.¹⁷ Estudo duplo-cego em pacientes com beta-TDT e sobrecarga de ferro miocárdica leve a moderada mostrou que a terapia combinada DFO e DFP resultou em resultados melhores para aumento do T2* miocárdico ($p = 0,02$) e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ($p = 0,05$) versus a monoterapia com DFO.¹⁸ A terapia quelante combinada com DFO e DFP também foi favorável em pacientes com beta-TDT com sobrecarga cardíaca grave de ferro e disfunção ventricular.¹⁹ Estudo observacional monitorado com RMC em 232 pacientes também mostrou que essa combinação reverte a sobrecarga de ferro mais rapidamente do que monoterapia.²⁰ Os pacientes que receberam DFP e DFO reduziram significativamente o ferro miocárdico ao longo de 4 anos.²¹

A ação de DFX no coração foi avaliada em um subestudo pros-

pectivo do estudo EPIC, onde se observou aumento no T2* cardíaco ($p < 0,001$) no grupo de tratamento cardíaco, apesar de não haver alteração na FEVE. No braço de prevenção, o T2* permaneceu estável, sem que nenhum paciente tivesse seu T2* cardíaco ≤ 20 ms; neste grupo observou-se aumento significativo na FEVE ($p < 0,001$).²² Após 3 anos de seguimento do grupo de pacientes com T2* cardíaco < 20 ms no início do estudo, a média geométrica basal de 11,9 ms aumentou para 17,1 ms, com melhora sustentada durante todo o período, independentemente da gravidade da sobrecarga cardíaca de ferro. Sessenta e oito por cento dos pacientes com ferro cardíaco leve a moderado normalizaram seus valores de T2* e 50% dos pacientes com sobrecarga grave evoluíram para a categoria leve a moderada de sobrecarga de ferro. Em 3 anos de seguimento, nenhuma alteração significativa na FEVE foi observada.²³ Como doses mais elevadas de DFX podem ser necessárias para manter ou melhorar a sobrecarga cardíaca de ferro, a crescente preocupação com o uso dessas doses gerou debates se níveis ≥ 40 mg/kg/dia também aumentariam sua toxicidade.²⁴

Insuficiência cardíaca aguda e disfunção ventricular esquerda

Em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca aguda, a DFO intravenosa tem sido considerada o tratamento padrão, pois proporciona rápida remoção de ferro das células miocárdicas.²⁵ Em 10 pacientes com beta-TDT e deterioração da função ventricular esquerda e/ou insuficiência cardíaca clínica, que tiveram cateter totalmente implantado inserido, a terapia intravenosa com DFO foi administrada por 6–7 dias continuamente até um máximo de 50 mg/kg/dia. Após 6–12 meses de terapia foi observada melhora da FEVE (36 \pm 2% para 49 \pm 3% ($p = 0,002$) em 7/9 pacientes. Houve reversão para ritmo sinusal nos pacientes com arritmia. A sobrevida global em 13 anos de todo o grupo foi de 61%.¹¹

Em um estudo semelhante, sete pacientes com cardiomiopatia por sobrecarga de ferro foram submetidos a um período de 12 meses de DFO intravenoso com dose média de 43 \pm 9 mg/kg/dia continuamente, 7 dias por semana. A FEVE melhorou de 52 \pm 7,1% para 63 \pm 6,4% aos 12 meses ($p = 0,03$), com o T2* cardíaco aumentando de 5,1 \pm 1,9 ms para 8,1 \pm 2,8 ms ($p = 0,003$). Houve melhora do T2* cardíaco, mas os pacientes ainda apresentaram níveis de T2* abaixo de 20 ms no final do acompanhamento. A neurotoxicidade auditiva ocorreu em quatro desses pacientes e foi tratada com redução das doses de DFO.²⁶

Apesar das importantes vantagens terapêuticas do DFO intravenoso contínuo, as altas taxas de toxicidade relatadas e o manejo complicado limitam seu uso. A terapia combinada tem sido defendida nesses casos e investigada prospectivamente. Foram incluídos no estudo 15 pacientes com T2* cardíaco menor que 8 ms e disfunção ventricular esquerda com FEVE média de 51,2 \pm 10,9%. No grupo que recebeu uma dose inicial média de DFO de 38,0 \pm 10,2 mg/kg/dia, 5,3 dias/semana, associado a DFP 73,9 \pm 4,0 mg/kg/dia, 7 dias/semana, o T2* cardíaco aumentou de 5,7 \pm 0,98 ms para 7,9 \pm 2,47 ms aos 12 meses ($p = 0,01$), com uma melhora na FEVE de 51,2 \pm 10,9% para 65,6 \pm 6,7% ($p < 0,001$).¹⁹ Curiosamente, apesar dos muitos avanços e estudos envolvendo outros medicamentos cardíacos como betabloqueadores e inibidores e bloqueadores da enzima conversora de angiotensina na

insuficiência cardíaca,²⁷ nenhum estudo específico investigou adequadamente o papel desses medicamentos na cardiomiopatia por sobrecarga de ferro. Portanto, a escolha do uso dessa terapia adjuvante, bem como a escolha da terapia de suporte durante descompensações agudas, ainda é muito limitada e o foco do tratamento em ambos os casos deve concentrar-se na remoção adequada e rápida do ferro do coração.²⁸ O uso de bloqueadores de canal de cálcio na fase aguda da insuficiência cardíaca não foi avaliado e seu uso tem sido recomendado sobretudo nas fases crônicas.^{29,30}

Recomendações gerais e diretrizes clínicas

Diretrizes e revisões publicadas anteriormente sobre terapia de quelação concentram-se principalmente em estratégias gerais de quelação, mas não são específicas para o coração ou não contêm os estudos prospectivos mais recentes sobre quelantes orais.^{7,31-37} Com base nos dados discutidos acima, uma estratégia proposta para decisão de quelação focada no coração usaria tanto a presença ou ausência de disfunção cardíaca quanto os valores T2* da RMC combinados. Utilizando esse sistema, seria possível classificar pacientes com ou em risco de sobrecarga miocárdica em seis grupos, com as opções de quelação propostas:

Grupo 1: Coração T2* >20 ms, FEVE preservada e sem sintomas cardíacos

Neste caso, as estratégias terapêuticas recomendadas seriam manter a terapia quelante atual com qualquer um dos três medicamentos quelantes de ferro descritos. Todas as três opções demonstraram resultados favoráveis na manutenção ou melhoria dos níveis de sobrecarga de ferro cardíaco neste cenário.

Grupo 2: Coração T2* >20 ms, FEVE reduzida ou sintomas cardíacos

Neste cenário, provavelmente deveríamos procurar outras causas para tais sintomas ou redução da função cardíaca, em vez de sobrecarga de ferro. Nenhum artigo utilizando técnicas de RMC T2* descreve tais pacientes^{2,7} e, portanto, nenhum estudo sobre terapia de quelação incluiu pacientes nesta categoria. Consequentemente, as recomendações para este grupo seriam basear a terapia quelante nas estratégias mencionadas no Grupo 1 e procurar outras etiologias de doenças cardíacas.

Grupo 3: Coração T2* de 10–20 ms, FEVE preservada e sem sintomas cardíacos

Este grupo de pacientes deve receber terapia quelante combinada. Se a monitorização cardíaca de acompanhamento por RM não mostrar melhora, a dose do quelante poderá ser aumentada, desde que a dose máxima recomendada não tenha sido atingida e/ou não haja eventos adversos. O uso de terapia quelante combinada traz benefício especialmente se for necessário um aumento mais rápido no T2* cardíaco.¹⁸ O uso da anlodipina coadjuvante pode ser recomendado,^{29,30} apesar de metanálise não concluir pelo benefício do uso de anlodipina na sobrecarga cardíaca de ferro.³⁸

Grupo 4: Coração T2* de 10–20 ms, FEVE reduzida ou sintomas cardíacos

Neste caso, a maioria dos estudos demonstrou que a terapia

combinada pode desempenhar um papel na restauração da função cardíaca e na melhoria do T2* cardíaco. A DFO subcutânea intermitente por si só não é uma opção aqui, pois estudos demonstraram que a mortalidade neste grupo é alta, apesar da quelação com este medicamento.^{9,39} A terapia combinada com DFO e DFP foi avaliada, embora os dois estudos que avaliaram o desempenho desse tratamento não tenham incluído pacientes com FEVE diminuída¹⁸ ou tenham utilizado essa terapia em pacientes com cardiopatia grave (sobrecarga de ferro com T2* <8ms).¹⁹ No entanto, em ambos os estudos, a terapia combinada mostrou melhorias na FEVE, com resultados positivos tornando-se evidentes após 6 meses de acompanhamento. Novamente, a ação de bloqueadores de canal cálcio pode ser tentada nestes pacientes,^{29,30} apesar de metanálise não concluir pelo benefício do uso de anlodipina na sobrecarga cardíaca de ferro.³⁸

Grupo 5: Coração T2* <10 ms, FEVE preservada e sem sintomas cardíacos

A DFO subcutânea intermitente nestes casos não deve ser o tratamento padrão devido às altas taxas de mortalidade observadas em estudos anteriores apenas com DFO.^{9,39} A terapia combinada DFO e DFP resultou em maior aumento nos valores de T2* cardíaco em um subgrupo com T2* cardíaco inicial <8 ms quando comparado a DFO.²⁰ Para DFX, os mesmos autores relatam piora da sobrecarga de ferro cardíaco em pacientes com sobrecarga cardíaca grave de ferro.²⁰ Portanto, uma boa estratégia para este grupo é a terapia quelante combinada. As doses para esses casos devem ser as mais altas possíveis e administradas preferencialmente 7 dias por semana. A anlodipina foi usada em pacientes com este perfil com bons resultados, mas metanálise não concluiu pelo seu benefício.³⁸

Grupo 6: Coração T2* <10 ms, FEVE reduzida ou sintomas cardíacos

Estes são os pacientes com maior necessidade de quelação rápida e eficaz, uma vez que ocorre uma elevada incidência de eventos cardiovasculares, especialmente em pacientes com T2* cardíaco inferior a 6 ms.⁴⁰ Neste grupo, a terapia combinada com DFO intravenosa de 24 horas associada a DFP seria a melhor escolha para quelação, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada ou arritmias malignas.^{41,42} A evidência do uso de medicamentos adjuvantes ou de suporte comumente usados em pacientes com insuficiência cardíaca é baseada apenas na opinião de especialistas e não deve ser a base da terapia em troca de quelação rápida e intensiva.³⁴

Referências bibliográficas

1. Telfer P. Update on survival in thalassemia major. Hemoglobin. 2009;33 Suppl 1:S76-80.
2. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1001-12.
3. Fernandes JL, Fabron A, Jr., Verissimo M. Early cardiac iron overload in children with transfusion-dependent anemias. Haematologica. 2009;94:1776-7.
4. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J. 2001;22:2171-9.

5. Pinto VM, Forni GL. Management of Iron Overload in Beta-Thalassemia Patients: Clinical Practice Update Based on Case Series. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
6. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:42.
7. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail.* 2010;3:451-8.
8. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86:480-7.
9. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1994;331:567-73.
10. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996;95:26-36.
11. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood.* 2000;95:1229-36.
12. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakis I et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest.* 2005;127:1523-30.
13. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet.* 2002;360:516-20.
14. Maggio A, Vitrano A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, Filosa A, et al. Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: a prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis.* 2009;42:247-51.
15. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica.* 2003;88:489-96.
16. Pepe A, Meloni A, Capra M, Cianciulli P, Prossomariti L, Malavventura C, et al. Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica.* 2011;96:41-7.
17. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol.* 1998;103:361-4.
18. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;115:1876-84.
19. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:12.
20. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:20.
21. Christoforidis A, Haritandi A, Tsatra I, Tsitourides I, Karyda S, Athanassiou-Metaxa M. Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with beta-thalassaemia major: comparison between different chelation regimens. *Eur J Haematol.* 2007;78:52-7.
22. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood.* 2010;115:2364-71.
23. Pennell D, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Continued Improvement and Normalization of Myocardial T2* In Patients with [beta]-thalassemia Major Treated with Deferasirox (Exjade(R)) for up to 3 Years. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2010;116:4276-.
24. Kontoghiorghes GJ. Introduction of higher doses of deferasirox: better efficacy but not effective iron removal from the heart and increased risks of serious toxicities. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:633-41.
25. Marcus RE, Davies SC, Bantock HM, Underwood SR, Walton S, Huehns ER. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassemia major. *Lancet.* 1984;1:392-3.
26. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol.* 2004;127:348-55.
27. Mant J, Al-Mohammad A, Swain S, Laramée P. Management of Chronic Heart Failure in Adults: Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline. *Ann Intern Med.* 2011;155:252-259.
28. Aessopos A, Farmakis D, Andreopoulos A, Tsironi M. Assessment and treatment of cardiac iron overload in thalassemia. *Hemoglobin.* 2009;33 Suppl 1:S87-92.
29. Fernandes JL, Loggetto SR, Verissimo MP, Fertrin KY, Baldanzi GR, Fioravante LA, et al. A randomized trial of amlodipine in addition to standard chelation therapy in patients with thalassemia major. *Blood.* 2016;128:1555-61.
30. Elfaituri MK, Khozy S, Ebied A, Morra ME, Hassan OG, Alhuseiny A, et al. Amlodipine as adjuvant therapy to current chelating agents for reducing iron overload in thalassaemia major: a systematic review, meta-analysis and simulation of future studies. *Vox Sang.* 2021;116:887-897.
31. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med.* 2011;364:146-56.
32. Mamtani M, Kulkarni H. Influence of iron chelators on myocardial iron and cardiac function in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2008;141:882-90.
33. Viprakasit V, Lee-Lee C, Chong QT, Lin KH, Khuhapinant A.

- Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives. *Int J Hematol.* 2009;90:435-45.
34. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cappelloni M, Galanello R, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica.* 2008;93:741-52.
 35. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Iron Overload. Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2nd rev ed. Nicosia, Cyprus: Thalassemia International Federation; 2008: 33-63.
 36. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC, Pannone B, Pepe A, et al. Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008;9:515-25.
 37. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation.* 2011;124:2253-63.
 38. Sadaf A, Hasan B, Das JK, Colan S, Alvi N. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7:CD011626.
 39. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med.* 2001;111:349-54.
 40. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation.* 2009;120:1961-8.
 41. Porter JB, Wood J, Olivieri N, Vichinsky EP, Taher A, Neufeld E, et al. Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 May 20;15(1):38.
 42. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013 Jul 16;128(3):281-308.



Endocrinopatias e osteoporose

Mônica P A Veríssimo¹

(1) Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia
Crescimento
Diabetes mellitus
Hipotireoidismo
Hipoparatiroidismo
Osteoporose
Insuficiência adrenal

RESUMO

Pacientes portadores de talassemia dependente de transfusão (TDT) ou não dependente de transfusão (TNDT) devem realizar avaliações endócrinas regulares, mesmo na ausência de sinais e sintomas específicos das complicações endócrinas. Isto se justifica porque estas complicações são mais frequentes nas talassemias mesmo com o avanço no manejo transfusional e de quelação de ferro adequados, impactando significativamente na qualidade de vida.^{1,2}

As endocrinopatias são mais prevalentes em pacientes com TDT quando comparados com TNDT. Os pacientes com TNDT geralmente experimentam puberdade tardia, mas tem desenvolvimento sexual normal e não tem comprometimento da fertilidade.³

De fato, a prevalência de doenças endócrinas, conforme relatada nos últimos anos, está diminuindo significativamente devido à melhoria da quelação de ferro e redução da ferritina sérica, mas ainda assim o endocrinologista deve fazer parte integrante da equipe de cuidado de forma a precocemente monitorar e tratar adequadamente estas frequentes complicações.⁴

Considerando as comorbidades do paciente com alfa ou beta-talassemia, qual é o papel do endocrinologista?

1. Deficiência de hormônio do crescimento

A patogênese da falha de crescimento nas síndromes de talassemia é multifatorial, incluindo anemia crônica, sobrecarga de ferro e toxicidade por quelação. Outros fatores contribuintes incluem endocrinopatias, doença hepática crônica e, em pacientes que vivem em países pobres, desnutrição.³

A criança com TDT apresenta um padrão de crescimento particular, que é relativamente normal até os 9-10 anos de idade; após essa idade, observa-se uma desaceleração da velocidade de crescimento e um estirão de crescimento puberal reduzido ou ausente.¹ A baixa estatura é definida como uma altura de mais de dois desvios padrão abaixo da idade média para o sexo e a população em geral. O diagnóstico de retardo de crescimento é feito quando a altura de um paciente está abaixo da altura média parental de ambos os pais.^{2,3}

A deficiência de hormônio de crescimento (GH) na infância e adolescência deve ser avaliada quando há baixa estatura, redução da velocidade de crescimento ou redução do estirão de crescimento. Também deve-se afastar outras deficiências nutricionais ou endócrinas.¹

É importante manter a terapia transfusional adequada e a terapia quelante com grau de adesão ótimo, de forma a minimizar a sobrecarga de ferro e seus efeitos deletérios nestes pacientes. A triagem anual de crescimento deve ser iniciada a partir dos 9 anos de idade ou antes, quando clinicamente indicado. Deve-se lembrar de investigar outras deficiências endócrinas como hipotireoidismo, hipoparatiroidismo e hipogonadismo, entre outras.^{1,3}

O IGF-1 sérico e a proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina 3 (IGF BP-3) na triagem de crescimento são indicadores úteis da secreção do GH, tendo em mente que doenças hepáticas crônicas e desnutrição podem interferir em sua secreção. A insuficiência significativa de GH pode ser diagnosticada por uma resposta reduzida de GH a dois testes provocativos (pico de GH <10 ng/mL em crianças e adolescentes).^{1,3} A deficiência de GH pode ser encontrada em pacientes adultos por meio de um teste de estimulação de GH em caso de forte suspeita clínica e em pacientes com pelo menos uma outra deficiência de hormônio hipofisário e nível baixo ou próximo do normal de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (GH-IGF-1). O tratamento da deficiência de GH, quando estabelecido, é a terapia substitutiva com GH recombinante subcutâneo, nem sempre com boa resposta.^{1,3}

2. Comprometimento do metabolismo da glicose

A segunda complicação endocrinológica mais frequente é a que compromete o metabolismo da glicose. Este prejuízo pode levar a uma série de distúrbios, desde o aumento da resistência à insulina e intolerância à glicose até o desenvolvimento de diabetes mellitus. Os critérios diagnósticos da Thalassaemia International Federation (TIF) para o diagnóstico de diabetes mellitus e intolerância à glicose são apresentados no quadro 1.1

Quadro 1. Diagnóstico de diabetes mellitus e intolerância à glicose

Diabetes mellitus	Glicose sérica em jejum > 126 mg/dL
Diabetes mellitus	Teste oral de tolerância a glicose de 2 h com glicose sérica > 200 mg/dL
Intolerância à glicose	Teste oral de tolerância a glicose de 2 h com glicose sérica > 140 mg/dL e < 200 mg/dL

Fonte: Cappellini MD, 2022.¹

Diabetes mellitus é uma complicação encontrada em 20% a 30% dos pacientes adultos com beta-talassemia em todo o mundo, estando associada à sobrecarga de ferro. Presume-se que o diabetes mellitus é precedido por resistência à insulina e hiperinsulinemia. O risco de desenvolver diabetes/intolerância à glicose depende da eficácia da quelação de ferro e os fatores de risco incluem baixa adesão e início tardio da terapia de quelação, além de predisposição familiar. A hemoglobina (Hb) A1c, denominada Hb glicada, o teste padrão ouro para avaliar o controle glicêmico em pacientes diabéticos, não pode ser usada nas hemoglobinopatias devido a alterações no equilíbrio da Hb nesses pacientes. Normalmente, a frutossamina, que fornece uma avaliação do metabolismo da glicose nas últimas 2 a 3 semanas, é usada em pacientes com talassemia, mas não pode prever hipoglicemia nestes pacientes.^{2,4}

Os pacientes devem ser monitorados com dieta, atividade física, função renal (microalbuminúria), avaliação de retinopatia e pesquisa de hepatite viral que pode levar a disfunção hepática. A intensificação da terapia quelante é fundamental para um melhor controle e evolução. A terapia quelante combinada pode ser fundamental para o sucesso e controle terapêutico.¹⁻³

A ressonância magnética do pâncreas pode reduzir a necessidade do teste oral de tolerância a glicose e detectar pacientes de alto risco antes que ocorram danos permanentes. Foi sugerido que o ferro pancreático pode ser um indicador confiável da toxicidade das células beta do pâncreas e do metabolismo da glicose. Pode também correlacionar com a deposição e função cardíaca do ferro.²

O tratamento dessa complicação é o mesmo da população em geral, lembrando que tem poucos estudos com uso de hipoglicemiantes orais nesta população.¹⁻²

3. Hipotireoidismo

O hipotireoidismo ocorre entre 6,2-52% dos pacientes com beta-talassemia após os 10 anos de idade.² Hipotireoidismo primário, subclínico e secundário podem ocorrer nos pacientes com beta-talassemia dependente de transfusão (TDT). No hipotireoidismo primário, o TSH é elevado e o T4 é baixo. No hipotireoidismo secundário (central) os níveis de T4 e TSH são baixos. Quanto ao hipotireoidismo subclínico é caracterizado por níveis normais de T3 e T4 e altos níveis de TSH.^{1,2}

O hipotireoidismo é uma complicação endócrina fortemente correlacionada com anemia e sobrecarga de ferro. É relativamente raro em pacientes bem tratados com TDT.^{1,3}

Diferente de outras endocrinopatias, o hipotireoidismo não é frequente em pacientes com talassemia não dependente de transfusão (TNDT), mas às vezes pode ser observado tardiamente na vida ou a presença de positividade de anticorpos anti-tireoidianos nestes pacientes.^{1,3}

Todos os pacientes com hipotireoidismo clínico ou subclínico devem iniciar o tratamento assim que seu nível de TSH exceder 10 microUI/ml. Além disso, no caso de níveis de TSH abaixo ou iguais a 10 microUI/ml, com infertilidade ou presença de bócio ou anticorpos antitireoidianos positivos, o início do tratamento também é recomendado.²

No Manual da TIF a recomendação é começar o tratamento quando TSH maior que 8 microUI/ml. Sabe-se que pacientes com talassemia e hipotireoidismo clínico foram relatados com crescimento comprometido, puberdade tardia, insuficiência cardíaca e derrame pericárdico. Eles são mais baixos e com atraso da idade óssea em comparação com os pacientes com TDT sem alterações na tireoide. Outra importante consideração é que o uso de amiodarona pode resultar na rápida progressão do hipotireoidismo subclínico para hipotireoidismo grave, o que por sua vez causa deterioração da função cardíaca.¹

Em pacientes com hipotireoidismo subclínico, um acompanhamento regular é recomendado, com intensificação da terapia de quelação de ferro quando existe controle inadequado da sobrecarga de ferro.^{1,2}

4. Hipoparatiroidismo

É uma das endocrinopatias menos frequentes em pacientes com talassemia. Supõe-se que esteja relacionado à sobrecarga de ferro e à supressão hormonal induzida pelo aumento da reabsorção óssea consequente à anemia crônica. Pode não ter sinais clínicos, mas parestesia, sinais de tetania latente (sinais de Chvostek e Trousseau) ou prolongamento do intervalo QT podem estar presentes.^{1,2} Pode-se ter alterações crônicas com presença de litíase renal e nefrocalcinose, calcificações cerebrais (gânglios da base), calcificações cutâneas, articulares, oculares e vasculares.⁴

Dados laboratoriais mostram hipocalcemia, hiperfosfatemia e baixos níveis de hormônio da paratireoide e de hidróxi1,25-vitamina D. Pode-se inicialmente dosar cálcio sérico e fósforo e, se houver redução do cálcio e aumento do fósforo, pode-se dosar o hormônio da paratireoide (PTH).¹ Devido a algumas limitações técnicas, sugere-se dosar o cálcio e fazer a correção com albumina, a saber:⁴

$$\text{Cálcio corrigido} = \text{cálcio medido} + [(4,0 - \text{albumina sérica}) \times 0,8]$$

A terapia deve ser inicialmente pela suplementação do cálcio de 1 a 3 g/dia (mas na dose de 500 mg por vez) e com reposição de vitamina D (calcitriol). O uso de doses mais altas de calcitriol pode reduzir as dosagens de cálcio necessárias para prevenir a hipocalcemia.⁴

Os análogos do PTH recombinante são indicados no hipoparatiroidismo crônico grave com controle inadequado da calcemia, apesar da terapia com altas doses de cálcio (>2,5 g/dia) e calcitriol (>1,5 microgramas/dia), no desenvolvimento de hipercalcúria, na nefrocalcinose, na redução da filtração glomerular, na hiperfosfatemia e nos distúrbios gastrointestinais associados à

absorção ou redução da qualidade de vida, porém temos poucos dados na literatura em pacientes portadores de talassemia.¹

5. Osteoporose

Conforme definido pela Organização Mundial da Saúde, a osteoporose é caracterizada por um declínio na densidade mineral óssea (DMO) abaixo do valor médio do adulto jovem (2,5 DP), enquanto uma redução entre -1 e -2,5 DP significa osteopenia. Uma redução na densidade da massa óssea pode ser causada por fatores genéticos, ambientais e hormonais, os quais impedem a atividade osteoblástica ou induzem a atividade osteoclástica.²

A osteoporose na beta-talassemia é mais proeminente entre pacientes do sexo masculino e pode ser atribuída a muitos fatores, como a existência de outras endocrinopatias (disfunção da glândula paratireoide, diabetes mellitus, hipotireoidismo e hipogonadismo), um eixo GH-IGF-1 defeituoso, baixos níveis de vitamina D, uma expansão da medula óssea, doença hepática e cardiomiopatia. A desferoxamina, um agente quelante de ferro que induz a apoptose dos osteoblastos, é outro fator que prejudica a remodelação óssea. Além disso, o acúmulo de ferro no osso inibe a mineralização e a maturação osteoide. Por fim, a rede de citocina modificada pode estar associada à ativação dos osteoclastos em pacientes com talassemia.^{1,2,4}

De acordo com as recomendações da TIF, a avaliação da saúde óssea em indivíduos com beta-talassemia deve começar aos dez anos de idade, com controles dos valores de cálcio e fósforo séricos e urinários, ALP sérico, vitamina D e PTH devem ser monitorados anualmente. Pelo menos um biomarcador de formação óssea (bALP, fosfatase alcalina específica do osso) e outro de reabsorção óssea (NTX, *N-terminal cross-linking telopeptide of collagen type-I*; CTX, *C-terminal cross-linking telopeptide of collagen type-I-RANKL*; receptor-activator of nuclear factor kappa B ligand; *Dickkopf - 1*; ou *sclerostin*) também devem ser monitorados para fornecer informações sobre a homeostase óssea.^{1,2} A densitometria óssea é realizada uma vez por ano a partir dos dez anos de idade para avaliar a densidade óssea e estimar o risco de fratura vertebral.¹ Em relação ao tratamento, a primeira opção é a administração de vitamina D, cálcio e reposição hormonal. No caso de osteoporose estabelecida, os bisfosfonatos são usados, enquanto a administração de novos agentes de inibição de osteoclastos (denosunabe, teriparatida) e antagonista da activina (sotatercepte) também é recomendada, sendo que teriparatida e sotatercepte ainda estão em estudo na beta-talassemia.^{1,2}

Quanto ao denosunabe, em um estudo clínico publicado em 2018 por Voskaridou e colaboradores mostrou aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar e do punho e reduziu a dor e os marcadores de remodelação óssea, sendo seu uso recomendado.¹

A prevenção da osteoporose deve, sem dúvida, ser a primeira etapa no gerenciamento de doenças ósseas na TDT. A indução da puberdade em uma idade adequada e o tratamento do hipogonadismo são etapas muito importantes. A quelação eficaz do ferro, a melhora dos níveis de hemoglobina, a suplementação de cálcio e vitamina D, a atividade física e a interrupção do tabagismo são as principais medidas de prevenção.¹

Atenção deve ser dada a osteonecrose de mandíbula que está relacionada a idade, tempo de uso de bisfosfonato, uso conco-

mitante de medicamentos que afetam o turnover ósseo e procedimentos odontológicos.¹

6. Insuficiência Adrenal

Vários estudos relataram uma prevalência significativa de insuficiência adrenal “bioquímica” em pacientes com talassemia, variando de 0 a 45%. A insuficiência adrenal “clínica”, ou seja, crise adrenal, por outro lado, é extremamente rara.¹

A patogênese da insuficiência adrenal na TDT não é bem compreendida, e não há diretriz padrão para seu diagnóstico em pacientes com talassemia. Um modelo multifatorial, em que a sobrecarga de ferro, anemia crônica e hipóxia, estresse oxidativo e o efeito direto de agentes quelantes estão implicados, pode causar desregulações em diferentes níveis no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.²

As manifestações de hipofunção adrenal leve podem ser mascaradas por sintomas que são comumente reclamados por pacientes com talassemia, como astenia, fraqueza muscular, artralgias e perda de peso.¹

De acordo com as diretrizes da TIF, uma avaliação da função adrenal normalmente inclui a medição dos níveis basais de cortisol, bem como testes de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou estimulação de insulina a cada 1-2 anos, particularmente no caso de deficiência de GH.^{1,2}

Como a maioria dos casos permanece subclínica, o tratamento da insuficiência adrenal com glicocorticoides só é necessário em situações de estresse.^{1,2} Importante é que tanto o diagnóstico quanto a terapia deve ser individualizada, já que estas alterações na adrenal, como mencionado previamente, ainda não tem uma diretriz padrão para esta população de pacientes.^{1,2,4}

7. Comprometimento do desenvolvimento puberal e hipogonadismo

As desordens do desenvolvimento puberal são uma das complicações mais frequentes da população pediátrica portadora de TDT, variando de 15 a 40% de prevalência. Pode ocorrer desde a puberdade tardia até a interrupção da puberdade ou o hipogonadismo.⁴

A puberdade tardia é definida como a completa falta de desenvolvimento puberal em meninas aos 13 anos e em meninos aos 14 anos. Já a puberdade interrompida é uma complicação relativamente comum em pacientes com TDT com moderada ou grave sobrecarga de ferro e é caracterizada por uma falta de progressão puberal ao longo de um ano ou mais. Nesses casos, o tamanho testicular permanece entre 6 a 8 ml e tamanho da mama em Tanner M3. Nesses casos, a velocidade de crescimento anual é marcadamente reduzida ou completamente ausente.¹ Hipogonadismo é definido em meninos como a ausência de aumento testicular (menos de 4 ml) e em meninas como a ausência de desenvolvimento mamário aos 16 anos.¹ Podemos ter hipogonadismo primário ou hipogonadismo hipergonadotrófico, que é caracterizado por uma diminuição da capacidade testicular ou ovariana para produzir testosterona ou estrogênios, respectivamente, espermatogênese anormal em homens e aumento de gonadotrofinas.² Já o hipogonadismo hipogonadotrófico (secundário) é definido como redução dos níveis de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), junta-

mente com níveis reduzidos de estradiol em mulheres ou níveis reduzidos de testosterona em homens e uma resposta anormal de LH ao teste de LHRH (hormônio liberador do hormônio luteinizante) em pacientes com mais de 15 anos.² O hipogonadismo em adolescentes e adultos com TDT tem prevalência de 38% no sexo feminino e 43% no masculino.¹

A presença de hipogonadismo de qualquer tipo foi significativamente correlacionada com idade, idade da primeira transfusão, níveis médios de hemoglobina, ferritina sérica, diabetes mellitus, infecção por hepatite C, doença hepática e hipóxia crônica.² A população jovem de pacientes com TDT tem menos hipogonadismo devido a uma transfusão regular iniciada precocemente e a terapia de quelação adequada.³

Tendo em conta o impacto do hipogonadismo na qualidade de vida, na fertilidade, no desenvolvimento de outras complicações endócrinas e na mortalidade, cada centro de tratamento deve garantir um monitoramento regular para hipogonadismo para todas as mulheres em idade pré-menopausa e fornecer acompanhamento diagnóstico e terapêutico, através da avaliação por um especialista no caso de alterações.⁴ Quanto aos homens, deve-se também oferecer monitoramento adequado, com a preocupação da obesidade e de alterações cardiovasculares podendo complicar o tratamento destes pacientes quanto a reposição hormonal. Também se faz necessário o acompanhamento de um especialista, principalmente no que diz respeito a dosagem de antígeno prostático e a presença de carcinoma de próstata quando inicia terapia de reposição com testosterona.^{2,4}

O objetivo do tratamento é causar o desenvolvimento puberal administrando baixas doses de esteroides sexuais (etinilestradiol e ésteres de testosterona intramusculares). Se estes últimos não forem bem-sucedidos existem outros tratamentos que podem ser usados para induzir a puberdade.² Quando a terapia de reposição de testosterona é administrada a pacientes com osteoporose relacionada ao hipogonadismo, os bisfosfonatos devem ser administrados também porque a testosterona pode piorar a condição. Nas mulheres, uma combinação de estrogênios com progesterona é geralmente usada para manter a saúde vaginal e endometrial, prevenir a osteoporose e aumentar a resposta ovariana.²

Quanto aos pacientes adultos com TNDT, temos que eles têm um desenvolvimento puberal normal e sem comprometimento da fertilidade, mas podem ter menopausa precoce e osteoporose grave.³

Recomendações

As seguintes alterações endocrinológicas devem ser monitoradas nos pacientes com TDT a partir de 9-11 anos de idade, ou antes quando clinicamente indicado, com acompanhamento conjunto com um endocrinologista quando o paciente apresentar alguma alteração:

- Triagem anual de crescimento: a partir dos 9 anos de idade.
- Comprometimento do metabolismo da glicose: a partir dos 11 anos de idade.
- Hipotireoidismo: a partir dos 11 anos de idade.
- Hipoparatiroidismo: a partir dos 11 anos de idade.
- Osteoporose: a partir dos 10 anos de idade.
- Insuficiência Adrenal: a partir dos 11 anos de idade.
- Comprometimento do desenvolvimento puberal e hipogo-

nadismo: a partir dos 11 anos de idade.

Referências bibliográficas

1. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4° edição. Chipre: Thalassaemia International Federation; 2022.
2. Venou TM, Barmpageorgopoulou F, Peppas M, Vlachaki E. Endocrinopathies in beta thalassemia: a narrative review. *Hormones (Athens)*. 2024 Jun;23(2):205-216.
3. Marcon A, Motta I, Taher AT, Cappellini MD. Clinical Complications and Their Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Apr;32(2):223-236
4. Casale M, Baldini MI, Del Monte P, Gigante A, Grandone A, Origa R, et al. Good Clinical Practice of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE) for the Management of Endocrine Complications in Patients with Haemoglobinopathies. *J Clin Med*. 2022 Mar 25;11(7):1826.



Acompanhamento ginecológico e obstétrico nas talassemias

Perla Vicari^{1,2} e Maria Stella Figueiredo ²

(1) Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE-IAMSPE), SP

(2) Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia
Fertilidade
Gestação
Aleitamento materno

RESUMO

A prevenção de problemas de fertilidade continua sendo a quelação de ferro adequada e a sua adesão correta. O desenvolvimento puberal deve ser avaliado e intervenções precoces devem ser realizadas quando necessário. Monitoramento rigoroso de complicações na gravidez é essencial e a quelação de ferro, se necessário, no segundo e terceiro trimestres, juntamente com a otimização do protocolo de transfusão e medicação profilática, maximizará a possibilidade de uma gravidez bem-sucedida.

Considerando as comorbidades do paciente com alfa ou beta-talassemia, qual é o papel do ginecologista e do obstetra?

Devido aos avanços no cuidado e tratamento dos pacientes com talassemia, e consequente aumento da sobrevida, cada vez mais a gravidez poderá ocorrer nesta população.¹ Entretanto, complicações pré concepcionais tais como anemia, hemocromatose, insuficiência cardíaca, tromboembolismo venoso, aloimunizações, infecções e/ou alterações endocrinológicas, podem alterar a evolução e o desfecho da gestação. Assim, acompanhamento ginecológico ao longo da vida, bem como o aconselhamento e acompanhamento obstétrico rigoroso, quando gestantes, é fundamental para este grupo de pacientes.^{2,3}

A mulher portadora de talassemia

A maioria das pacientes com TDT apresenta amenorreia primária, enquanto quadros secundários ocorrem ao longo do tempo, principalmente, nas pacientes com quelação inadequada e consequente sobrecarga de ferro. O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) ocorre justamente por depósito de ferro progressivo hipotalâmico e hipofisário. Na maioria das pacientes a função gonadal é normal porque, mesmo com amenorreia, são capazes de engravidar com tratamento hormonal estimulador. Lesão ovariana pelo ferro é rara, entretanto não é impossível de ocorrer, principalmente por volta dos 25 a 30 anos, época em que estes órgãos apresentam maior atividade vascular. O dano ao hipotálamo e à hipófise é progressivo, mesmo quando terapia quelante intensiva é administrada e o aparecimento de hipogonadismo em ambos os sexos é frequentemente inevitável.^{2,4}

Fertilidade e gestação

Pacientes devidamente tratadas com quelação ou sem sobrecarga de ferro importante que tiveram a puberdade espontânea podem ser férteis. O adequado acompanhamento e orientação ginecológica deve ser feito prevenindo gestações indesejadas e riscos gestacionais.³

Por outro lado, o HH é uma realidade mesmo em pacientes com tratamento adequado. Assim, frequentemente, mulheres portadoras de talassemia que manifestam o desejo de engravidar precisam de técnicas de reprodução assistida.^{2,5}

A gestação na TDT, na beta-TNDT ou na doença da hemoglobina H (HbH) é sempre considerada de alto risco materno e fetal. Todas as possíveis complicações devem ser discutidas com a paciente e familiares, desde a piora da anemia, demanda transfusional, sobrecarga de ferro e risco de eventos trombóticos. Assim, esta decisão deve ser muito bem planejada e conduzida por equipe multidisciplinar.^{2,5}

Mulheres com diagnóstico de TDT, beta-TNDT ou doença da HbH geralmente já são acompanhadas antes da gestação. Entretanto, pacientes assintomáticas com alfa ou beta-TNDT podem ser subdiagnosticadas. Assim, a triagem pré-natal é necessária não só em pacientes com histórico familiar, como também em pacientes de grupo étnicos de risco. Deve-se salientar que para o traço alfa-talassemia a presença de corpúsculos de inclusão eritrocitária (corpúsculos de HbH) podem ser pesquisados; entretanto, alterações nos exames podem não ser evidenciadas,

dificultando o diagnóstico. Todavia, apesar da literatura limitada, os resultados da gestação nestas pacientes aparentemente se aproxima do restante da população.^{3,6-8}

A mulher gestante portadora de talassemia

Sabidamente, condições maternas preexistentes como anemia, infecções, hemocromatose, hepatopatias, hiperesplenismo e insuficiência cardíaca irão afetar os resultados da gestação.^{3,6-8}

Anemia

A anemia é a condição pregressa principal neste grupo de pacientes, além de ser uma complicação relativamente comum em gestantes sem talassemia, visto a expansão do volume plasmático na gestação (dilucional) e maior necessidade de ferro para o desenvolvimento fetal. Logo, a hemoglobina (Hb) basal pode piorar neste grupo de pacientes durante a gestação.^{3,6-8}

Na talassemia a presença da eritropoiese ineficaz, hemólise e consequente anemia crônica acarretam maior Hb livre e arginase e, consequentemente, redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (ON). Este, por sua vez, aumenta a resistência vascular periférica, podendo levar a hipertensão de artéria pulmonar e insuficiência cardíaca direita. Além disso, a redução do ON pode aumentar as chances desta gestante evoluir com pré-eclâmpsia.^{3,6-8}

A maioria dos estudos mostrou que manter níveis de Hb materna ≥ 10 g/dL otimizam o crescimento fetal e reduzem o risco perinatal. Entretanto, a aloimunização pode ocorrer após transfusões repetidas, levando a piora do quadro. Assim, recomenda-se transfusões com fenotipagem eritrocitária estendida para mitigar esta complicação.^{3,6-8}

A presença de deficiências pregressas de vitamina B12 e ácido fólico também não devem ser ignoradas, principalmente em pacientes portadoras de talassemia que não realizam regime transfusional crônico (traços talassemia, TNDT, co-heranças e heterozigóticas compostas).^{3,6-8}

Sobrecarga e quelação de ferro

A sobrecarga de ferro é complicação comum em pacientes portadoras de talassemia, seja pela maior absorção do ferro dietético devido a diseritropoiese e inibição da hepcidina, seja pelo regime transfusional crônico. O sistema endócrino é amplamente afetado pela sobrecarga de ferro, resultando em hipogonadismo, diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, osteopenia e osteoporose. A amenorreia primária ou secundária é relativamente comum nestas pacientes; entretanto, regimes de quelação de ferro intensivos podem preservar a função reprodutora e gestações podem ocorrer.^{3,5}

A sobrecarga de ferro é associada, também, a aumento da resposta inflamatória a infecções, maior suscetibilidade a infecções virais e a redução da função ventricular esquerda e consequente insuficiência cardíaca congestiva. A quelação de ferro pré gestacional é indicada para estes casos, reduzindo o risco de eventos cardíacos, acúmulo de radicais livres e processo inflamatório. Entretanto, a segurança da quelação de ferro durante a gestação não é clara, sendo recomendado a suspensão desta durante a gestação.^{3,5} Em casos excepcionais, como paciente apresentando

T2* cardíaco menor que 10 ms ou se houver sinais de descompensação cardíaca (fração de ejeção $\leq 56\%$), a terapia quelante se faz mandatória e a desferroxamina é a medicação de escolha.⁹

Risco infeccioso

Além da maior suscetibilidade infecciosa descrita acima, sabe-se que infecções virais associadas a transfusões podem ocorrer. Apesar dos avanços da triagem infecciosa em doadores de

sangue terem minimizado essas infecções, em pacientes cronicamente transfundidos há mais tempo infecções por HIV, HCV, HBV e CMV ainda podem ser encontradas. Assim, o estatus infeccioso materno antes da gestação deve ser realizado e a imunização apropriada deve ser realizada.^{3,5}

Além da anemia, sobrecarga de ferro e risco infeccioso já descritos, a gestante portadora de talassemia pode estar sujeita a outras complicações, sumarizadas na tabela 1.

Tabela 1. Outras complicações na talassemia.

Complicações	Consequências	Causas	Seguimento
Hepatobiliares	Hepatomegalia (14-70% dos casos) Icterícia (20-43% dos casos) Fibrose Cirrose Colelitíase	Sobrecarga de ferro Hematopoiese ineficaz Hemólise	Quelação de ferro antes da gestação Colecistectomia antes da gestação
Esplênicas	Esplenomegalia Hiperesplenismo	Hematopoiese ineficaz	Esplenectomia pode aumentar 1g/dL de Hb e reduzir as necessidades transfusionais, entretanto, aumenta o risco trombótico
Cardíacas	Insuficiência cardíaca Arritmias Hipertensão pulmonar	Sobrecarga de ferro Hemólise crônica Tromboembolismo	Recomenda-se ecocardiograma pré-concepção
Tromboembólicas	Tromboses	Maior exposição de fosfatilserina das membranas eritrocitárias, aumento da agregação plaquetária, redução de anticoagulantes endógenos, aumento de radicais livres, hemólise e inflamação crônica	Profilaxia tromboembólica é indicada em pacientes de alto risco durante a gestação e pós-parto. Em pacientes esplenectomizadas, o uso de ácido acetil salicílico durante a gestação reduziu o risco de eventos trombóticos

A gestação na talassemia

Hidropsia fetal pode ocorrer na presença de hemoglobina Bart's ou HbH não deletional. Particularmente no traço alfa-talassemia, apesar da anemia microcítica, o perfil de ferro e a eletroforese de Hb normais podem acarretar o diagnóstico tardio. A incidência de complicações gestacionais tais como alterações do volume do líquido amniótico (poli e oligodrâmnio), hipertensão e pré-eclâmpsia, trabalho de parto prematuro, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia e má apresentação pélvica está aumentada neste grupo de pacientes.^{3,6-8} Coagulopatia de consumo, bem como hemorragias, podem ocorrer pós-parto e, se associadas a quadros de anemia grave e insuficiência cardíaca, podem ocasionar o óbito materno.^{3,6-8}

- Abortamento espontâneo e óbito fetal

Abortamentos e perdas fetais podem ocorrer em cerca de 7 a 33% das gestações de mulheres sem talassemia, sendo associados à baixo crescimento fetal e a infecção pelo HIV. E essas taxas aumentam na mulher com TDT e doença HbH.^{3,6-8}

- Nascimento prematuro

Além disso, complicações obstétricas, anemia, HIV e partos gemelares também estão amplamente associados ao baixo peso ao nascimento e partos prematuros em gestantes com talassemia.^{3,6-8}

- Intolerância a glicose gestacional

O diabetes mellitus gestacional pode ser encontrado em cerca de 10 a 20% das mães com TDT. Entretanto, estudos demonstraram que esta complicação também é mais comum em mães com traço alfa-talassemia quando comparadas com grupo de gestantes sem talassemia. Acredita-se que este fato esteja associado a aumento da resistência hepática a insulina, ao estatus inflamatório crônico, estresse oxidativo e sobrecarga de ferro.^{3,6-8}

- A via de parto

A escolha da via de parto deve levar em conta desproporções fetopélvicas, baixo peso ou baixa estatura maternas, osteopenia ou osteoporose, infecções pelo HIV, avaliação fetal.^{3,5}

Aleitamento materno

O aleitamento materno deve sempre ser estimulado, exceto se a mãe for portadora de infecções virais transmissíveis pelo leite (HIV, HCV e/ou HBV). Deve-se evitar o uso de quelação de ferro durante a amamentação. Entretanto, se o retorno rápido da quelação for primordial, a desferroxamina pode ser utilizada, pois embora seja secretada no leite materno, não é absorvida oralmente pelos recém-nascidos. Os demais quelantes de ferro disponíveis não possuem dados de segurança para seu uso, assim, se necessário utilizá-los deve se pesar o risco da continuidade da amamentação.⁵

Recomendações

Guia de cuidados pré concepcionais⁹

- Esclarecer e orientar contracepção e planejar a gestação com antecedência.
- Triagem de parceiros, avaliando a presença de herança de hemoglobinopatias e aconselhamento genético de riscos
- Aconselhamento detalhado dos riscos para a mãe (cardiomiopatia, endocrinopatias entre outros devido à sobrecarga de ferro) e para o bebê.
- Avaliar os requisitos de transfusão, carga de ferro corpóreo e requisitos de quelação.
- Otimizar a sobrecarga de ferro, quando presente, por meio de terapia de quelação agressiva no período preconcepção. Alterar o regime de quelação para evitar deferiprona ou deferasirox dentro de 3 meses da concepção planejada.
- Avaliar e gerenciar danos orgânicos:
- Avaliação cardíaca na pesquisa de insuficiência cardíaca, arritmia e hipertensão pulmonar.
- Avaliação hepática e esplênica.
- Rastreamento e controle glicêmico.
- Avaliar a função tireoidiana e tratar se necessário.
- Avaliação óssea com densitometria e otimização de níveis de vitamina D.
- Realizar fenotipagem eritrocitária estendida.
- Rastreamento e tratamento infeccioso viral.
- Monitorar hemograma, provas de hemólise e riscos adicionais de eventos trombóticos.
- Suplementação com ácido fólico 5 mg e vitamina C (nas pacientes em uso de desferoxamina sem sobrecarga de ferro cardíaco).
- Interromper bisfosfonados e inibidores da ECA, bem como qualquer medicação teratogênica.
- Se esplenectomizada, fazer profilaxia com penicilina e aspirina.
- Manter calendário vacinal atualizado. Recomenda-se vacinação para Hepatite B e se esplenectomizado (*H influenza B*, *Meningococcus C* e *Pneumococcus*).
- Orientar hábitos e estilo de vida tais como: etilismo e tabagismo.
- Em caso de fertilizações *in vitro*, recomenda-se triagem genética ou diagnóstico pré-implantação.

Guia de cuidados pré-natal⁹

Fundamental acompanhamento multiprofissional: hematologista, obstetra, anestesista e demais especialidades conforme demanda clínica.

- Revisão contínua dos cuidados pre-concepcionais, bem como acompanhamento e tratamento das complicações quando presentes.
- Manter ácido fólico, revisar medicamentos e manter profilaxia antibiótica se estiver em uso.
- Urina I em cada consulta e urocultura quando necessário
- Profilaxia de eventos trombóticos durante internações
- Avaliação anestésica no terceiro trimestre.
- Ultrassom fetal para avaliar viabilidade, anormalidades estruturais e testes diagnósticos pré-natais quando necessários.

- Sugere-se exame de rotina do primeiro trimestre (11-14 semanas de gestação); exame morfológico (20 semanas de gestação) e exames de biometria fetal a cada 4 semanas a partir da 24^a semana de gestação.
- Transfusões regulares, mantendo Hb 10 mg/dL na TDT; na beta-TNDT e doença HbH manter transfusões se anemia ou baixo crescimento fetal.
- Avaliação rigorosa da função cardíaca e sobrecarga de ferro
- Monitorar complicações obstétricas tais como pré-eclâmpsia e trabalho de parto prematuro.
- Discutir o plano de parto entre 28-40 semanas de gestação, após revisão cardiológica.
- Discutir e formular o tempo, via e gerenciamento do parto entre 36-40 semanas.
- Avaliar a possibilidade anatômica do parto vaginal, sendo a via preferencial nos casos de trabalho de parto espontâneo

Guia de cuidados durante o parto⁹

- Informar a equipe multiprofissional no ato da admissão hospitalar.
- Acesso intravenoso precoce.
- Solicitar transfusão e/ou reserva de glóbulos vermelhos fenotipados, mantendo Hb > 10 mg/dL.
- Monitoramento cardíaco e fetal intraparto contínuo.
- Parto cesárea se indicação obstétrica.

Guia de cuidados pós-parto⁹

- Tromboprofilaxia deve ser considerada especialmente no período pós-parto, cesarianas e associações com outros fatores de risco.
- Encorajar a amamentação se não houver riscos infecciosos de transmissão materna para o bebê.
- Se necessária a quelação de ferro durante a amamentação, sugere-se a desferoxamina.
- Se não estiver amamentando, pode-se reiniciar o regime de quelação de ferro pré-gestação, conforme acompanhamento hematológico.
- Todos os métodos hormonais contraceptivos são seguros para o uso em mulheres com talassemia e devem ser indicados.
- Reintrodução dos bisfosfonatos somente após o término do aleitamento materno, quando indicados.

Referências bibliográficas

1. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):193-211.
2. Ambroggio S, Peris C, Picardo E, Mitidieri M, Minniti E, Benedetto C, et al. β -thalassemia patients and gynecological approach: review and clinical experience. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):171-6.
3. Lao TT. Obstetric care for women with thalassemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Feb;39:89-100.
4. Safarinejad MR. Reproductive hormones and hypothalamic-pituitary-ovarian axis in female patients with homozygous beta-thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010

- May;32(4):259-66.
5. Orientações para o diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília; Ministério da Saúde; 2016. 182 p.
 6. Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;26(1):37-51.
 7. Carlberg KT, Singer ST, Vichinsky EP. Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):297-315.
 8. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica.* 2010 Mar;95(3):376-81.
 9. Shah FT, Nicolle S, Garg M, Pancham S, Lieberman G, Anthony K, et al. Guideline for the management of conception and pregnancy in thalassaemia syndromes: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2024 Jun;204(6):2194-2209.



Complicações hepáticas na talassemia não dependente de transfusão

Sandra de Fatima Menosi Gualandro¹

(1) Hematologia - Universidade de São Paulo (USP)

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia não dependente de transfusão

Fígado

Sobrecarga de ferro hepática

Hepatite B

Hepatite C

Carcinoma hepatocelular

RESUMO

A doença hepática é a segunda causa de morte em pacientes com talassemia não dependente de transfusão, ocorrendo secundária a sobrecarga de ferro e a hepatites virais. O diagnóstico precoce destas condições é importante porque contribuem para o aparecimento do carcinoma hepatocelular, um câncer muito frequente na população de pacientes portadores de talassemia, especialmente nos dependentes de transfusão. Assim, o encaminhamento para o hepatologista é fundamental.

Complicações hepáticas

A doença hepática é a segunda causa de morte em pacientes com talassemia não dependente de transfusão (TNDT),¹ secundária a sobrecarga de ferro e a hepatite viral que, devido à inflamação crônica, podem levar à fibrose, cirrose e, finalmente, ao carcinoma hepatocelular (CHC).²

Na TNDT a sobrecarga de ferro é primária, decorrente da eritropoiese ineficaz e da hipóxia que levam à redução da produção hepática de hepcidina, com aumento da absorção intestinal de ferro e sua liberação dos macrófagos do sistema retículo endotelial.³ Com o aumento da saturação da transferrina, o ferro livre (ferro não ligado à transferrina) se acumula no fígado e em outros tecidos. O acúmulo nos hepatócitos e em outras células hepáticas leva a estresse oxidativo com produção de espécies reativas de oxigênio que causam peroxidação lipídica e lesam as proteínas. A subsequente inflamação hepática, por sua vez, leva à fibrose e cirrose.² Além disso, a peroxidação dos lípidos da membrana celular com formação de produtos tóxicos altera o DNA, levando a mutações em genes supressores de tumores e genes reparadores de DNA.⁴

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B ou pelo vírus da hepatite C em combinação com a hepatotoxicidade da sobrecarga de ferro permanece como o maior fator de risco para fibrose hepática em pacientes com beta-talassemia.² Apesar da coexistência do vírus da hepatite B ou C e de sobrecarga de ferro serem sinérgicos para causar lesão hepática, cada um deles representa um fator de risco independente para fibrose e cirrose.⁵

A sobrecarga de ferro e a hepatite viral também são fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento do CHC nesses pacientes, mesmo antes do desenvolvimento de cirrose.⁶ O CHC é considerado o tumor sólido mais comum em pacientes com talassemia, com incidência maior nas talassemias dependentes de transfusão (TDT) que nas TNDT devido à maior sobrecarga de ferro decorrente das transfusões regulares.⁶ A incidência de CHC em pacientes com TDT e com TNDT mostra significativa diferença com a incidência de CHC na população geral.⁷ O CHC é o único tumor maligno com incidência maior nas hemoglobinopatias que na população geral.⁷ O ferro causa câncer provavelmente pela geração de espécies reativas de oxigênio que danificam o material genético nos hepatócitos, especialmente se combinados com a inflamação crônica causada pela hepatite B ou C. Fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de CHC nesses pacientes são álcool, obesidade, dieta gordurosa e estresse oxidativo.⁶

É, portanto, muito importante a realização de exames regulares para detectar alterações nos testes de função hepática, diagnosticar e tratar as hepatites B e C, assim como identificar precocemente a presença de fibrose e, eventualmente de CHC para encaminhamento ao hepatologista para tratamento e monitoramento. Não há diretrizes específicas para tratamento de complicações hepáticas em pacientes com talassemia.

As recomendações práticas, de acordo com a opinião de especialistas, elencadas pela Federação Internacional de Talassemia (TIF) para detecção e acompanhamento de doença hepática em pacientes com TNDT são as seguintes:⁵

1 - Pacientes com TNDT ≥ 10 anos deveriam ser testados para função e detecção de doença hepática da seguinte maneira:

- Testes de função hepática a cada 3 meses em todos os pacientes.
- Ultrassom de fígado anual em pacientes com concentração de ferro hepático ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco ou ferritina sérica ≥ 800 ng/mL, ou a cada 6 meses na presença de achados anormais.
- Alfa feto proteína anual em pacientes cirróticos ou pacientes > 40 anos de idade.
- Elastografia transitória (fibroscan) quando disponível, cada 12-24 meses, em pacientes com concentração de ferro hepático ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco ou ferritina sérica ≥ 800 ng/mL.

2 - Pacientes com TNDT e com evidência de doença hepática deveriam ser encaminhados ao hepatologista para tratamento e acompanhamento.

3 - Pacientes com TNDT deveriam ser monitorizados e adequadamente tratados para eritropoiese ineficaz/anemia e sobrecarga de ferro.

4 - É recomendada vacinação contra hepatite B antes do início de qualquer tratamento com transfusões de sangue, com monitorização dos títulos de anticorpos.

5 - É recomendada vacinação contra hepatite A.

6 - Sorologia anual para hepatite B e C em pacientes recebendo transfusões de sangue regulares. Nos pacientes com evidência de hepatite B ou C nos testes sorológicos, testes confirmatórios com PCR deveriam ser realizados.

7 - Pacientes com hepatite B ou C confirmada com PCR deveriam ser encaminhados ao hepatologista para tratamento e monitorização.

Recomendações

- Pacientes com TNDT acima de 10 anos deveriam ser testados para função e detecção de doença hepática e se alterados deveriam ser encaminhados ao hepatologista. Antes de iniciar transfusão devem receber vacinação para hepatites A e B. Anualmente realizar sorologias para hepatites B e C e, se alterados, realizar testes confirmatórios com PCR e, se positivos, deverão ser encaminhados ao hepatologista para monitoramento e tratamento quando indicado.

Referências

1. Musallam KM, Vitran A, Meloni A, Pollina SA, Karimi M, El-Beshlawy A, et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent beta-thalassemia. *Haematologica* 2021;106(9):2489-2492.
2. Bou-Fakhredin R, Motta I, Cappellini MD, Taher AT. Clinical Complications and Their Management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023 Apr;37(2):365-378.
3. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta Thalassemias. *N Engl J Med* 2021; 384:727-43.
4. De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, Alansary N, Kattamis A,

- Skafida M, et al. A Concise Review on the Frequency, Major Risk Factors and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in β -Thalassemias: Past, Present and Future Perspectives and the ICET-A Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Jan 1;12(1):e202000
5. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (3rd edition – 2023). Published by: Thalassaemia International Federation Authors/Editors: Ali T. Taher, Khaled M. Musallam, Maria Domenica Cappellini, 3rd edition, 2023 p 82-83.
 6. Hodroj MH, Taher A. Thalassemia and malignancies: Updates from the literature. *Ann N Y Acad Sci*. 2023 Nov;1529(1):14-20.
 7. Origa R, Ganesin B, Longo F, Di Maggio R, Cassinerio E, Gamberini MR, et al. Incidence of cancer and related deaths in hemoglobinopathies: A follow-up of 4631 patients between 1970 and 2021. *Cancer* 2023, 129(1):107-117.



Comprometimento renal na talassemia

Jocemir Ronaldo Lugon^{1,2} e Clarisse Lopes de Castro Lobo³

(1) Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense

(2) Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia

(3) Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio)

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia

Insuficiência renal

Cálculos renais

Anormalidades tubulares

Hipercaleiúria

RESUMO

A talassemia pode apresentar alterações renais, mas os dados publicados em estudos clínicos ainda são escassos. Entre as possíveis alterações, destacam-se a alteração na taxa de filtração glomerular, a presença de cálculos renais e anormalidades tubulares, embora haja poucas informações sobre a fisiopatologia. Além disso, o uso de quelantes de ferro pode afetar a função renal. Pacientes com talassemia também podem apresentar alterações renais que podem impactar indivíduos sem essa patologia.

A maior longevidade proporcionada aos pacientes com talassemia, graças ao avanço nos tratamentos, tem sido acompanhada por um aumento no comprometimento de vários órgãos, incluindo coração, fígado e rins, o que parece ser mais frequente e relevante na talassemia dependente de transfusão (TDT). A maioria dos estudos que investigaram anormalidades renais na talassemia teve um desenho transversal e incluiu um número reduzido de pacientes, deixando muitas incertezas sobre esse assunto relevante.

A insuficiência renal (também chamada de doença renal em estágio terminal) foi ocasionalmente relatada em pacientes com talassemia,¹ mas os dados sobre sua prevalência são bastante escassos, o que torna incerta a classificação dos pacientes com talassemia como um grupo de risco para essa condição. Alterações na taxa de filtração glomerular (TFG), medida de forma não uniforme, são frequentemente relatadas na talassemia. Uma alta taxa de filtração glomerular pode ser encontrada em mais de 40% dos pacientes com talassemia.^{2,3} Por outro lado, uma leve redução na TFG que não requer terapia de substituição renal também é observada na talassemia.^{4,5} Embora alguns pacientes eventualmente progridam para a insuficiência renal, o prognóstico a longo prazo da TFG reduzida nesses pacientes permanece incerto. Em um estudo retrospectivo com 81 pacientes e acompanhamento de 10 anos,¹⁵ apresentaram redução na eTFG (de 98,1 para 78,2 mL/min/1,73), mas nenhum progrediu para insuficiência renal.⁶ De acordo com essa perspectiva, nenhum dos pacientes estudados teve uma eTFG estimada abaixo de 60 mL/min em uma coorte de 96 pacientes adultos com talassemia.³ Cálculos renais também foram relatados em pacientes com talassemia.⁷⁻⁹ Os cálculos são frequentemente mistos, com predominância de oxalato de cálcio e estruvita.⁹ Em um estudo transversal, a prevalência de urolitíase foi encontrada como sendo maior na talassemia do que na população geral;⁹ em outro estudo, a prevalência de cálculos foi maior em pacientes com talassemia com hipercalcúria em comparação àqueles com normocalcúria.⁸ A escassez de informações disponíveis não permite concluir que a talassemia é, de fato, um fator de risco para nefrolitíase.

Além desses distúrbios que podem ser diagnosticados por exames de rotina, muitos estudos referem-se a anormalidades tubulares como condições subclínicas que só podem ser detectadas utilizando biomarcadores de disfunção do túbulo proximal, como N-acetil beta-D-glucosaminidase (NAG), lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), beta2-microglobulina e molécula de lesão renal-1 (KIM-1).¹⁰⁻¹⁴ A disfunção tubular pode ser acompanhada por aumento da perda urinária de outros compostos, como fosfato, magnésio, ácido úrico e aminoácidos,¹³ mas os efeitos a longo prazo desses defeitos tubulares permanecem amplamente desconhecidos. A hipercalcúria é frequentemente observada na talassemia, com prevalência em pequenos estudos variando de 13%¹⁵ a 78%,⁹ e muitas vezes é atribuída a uma disfunção dos túbulos proximais.^{5,9,15} Vale ressaltar que a excreção excessiva de cálcio pode resultar do aumento da reabsorção óssea,¹⁶ uma condição que frequentemente afeta esses pacientes.^{7,9,17,18} A hipercalcúria pode estar associada à hematuria e a uma maior incidência de cálculos renais.¹⁹ A proteinúria também é relatada como comum na talassemia, refletindo alterações tubulares ou glomerulares. Em um estudo com 216 pacientes, principalmente adultos com TDT, a albuminúria foi

reportada em 102 casos (apenas um teve macroalbuminúria) e aumento da proteína total na urina em 174 casos.⁵ Em outro estudo com uma amostra de 166 pacientes, incluindo crianças e jovens adultos, a prevalência de proteinúria foi de 8,6%.¹⁵ É importante mencionar que o dano tubular foi encontrado como melhorado após o transplante de células-tronco hematopoiéticas quando os pacientes foram comparados a controles pareados que não se submeteram ao procedimento.²⁰

A fisiopatologia das anormalidades renais na talassemia é incompletamente compreendida, mas nenhum dos supostos mecanismos subjacentes parece ser específico para a talassemia em si. Três condições principais, atuando de forma independente ou em combinação, têm sido implicadas: a anemia, o sobrecarga de ferro e o uso de quelantes de ferro. Os efeitos renais da anemia podem ser mediados por alterações hemodinâmicas ou lesão direta nas células tubulares renais. A vasodilatação e o estado hiperkinético associados à anemia podem aumentar o fluxo sanguíneo renal e promover a hipercaptação, refletida como uma alta taxa de filtração glomerular. Estados crônicos de hipercaptação têm sido associados ao desenvolvimento da chamada glomerulosclerose focal hemodinâmica em algumas circunstâncias, como obesidade e redução da massa renal, que predis põem à doença renal crônica.¹² Além disso, a hipoxia tecidual associada à anemia pode potencialmente disruptar a homeostase celular por meio de estresse oxidativo e peroxidação lipídica, promovendo diretamente a lesão das células tubulares renais.^{15,22}

A sobrecarga de ferro, secundária à hemólise persistente, aumento da absorção intestinal de ferro e transfusões de sangue, pode levar a anormalidades renais por vários mecanismos. Depósitos de ferro foram demonstrados nos túbulos glomerulares e renais em condições experimentais²³ e clínicas.²⁴ A sobrecarga de ferro pode promover danos celulares por meio do estresse oxidativo e peroxidação lipídica e induzir morte celular e inflamação por um processo atualmente conhecido como ferroptose.²⁵ Células tubulares renais lesionadas podem liberar mediadores que podem causar cicatrizes intersticiais e desenvolvimento de doença renal crônica.²⁶ Em apoio aos efeitos nefrotóxicos da sobrecarga de ferro, um pequeno estudo de amostra relatou que o uso de desferoxamina (DFO) aliviou os níveis urinários de NAG.²²

Houve avanços nos quelantes que atualmente permitem a redução efetiva da sobrecarga de ferro e suas complicações, mas esses medicamentos podem estar associados a eventos adversos, incluindo anormalidades renais. Reduções agudas na taxa de filtração glomerular foram registradas após a administração de DFO intravenosa²⁷ ou subcutânea,²⁸ mas a nefrotoxicidade clinicamente significativa parece estar relacionada à overdose.^{29,30} Deferasirox (DFX), um quelante de ferro oral uma vez ao dia, foi relatado como mais nefrotóxico do que os outros quelantes de ferro clinicamente disponíveis (DFO e deferiprona) em relação aos seus efeitos na filtração glomerular ou dano tubular.^{31,32} A nefrotoxicidade do DFX foi o assunto de uma revisão extensa relativamente recente que reforça o papel do medicamento como causa da síndrome de Fanconi.³³ A diminuição da TFG associada ao DFX não parece progredir. Melhoria ou estabilização da TFG foi relatada espontaneamente após redução da dose ou retirada do DFX.³⁴ Foi sugerido que a diminuição transitória da TFG associada aos quelantes de ferro pode estar mais relacionada a uma depleção relativa de ferro do que a um efeito nefrotóxico.¹²

Finalmente, deve-se destacar que os pacientes com talassemia não estão protegidos contra doenças renais que não estão diretamente relacionadas aos mecanismos discutidos acima. Eles podem ser afetados, por exemplo, por glomerulonefrite associada a infecções, danos renais secundários a doenças cardíacas ou hepáticas, doença renal diabética, entre outras.

Recomendações

- Muitas incertezas cercam as recomendações sobre o envolvimento renal na talassemia. Se um paciente com talassemia for diagnosticado com doença renal crônica de acordo com os critérios recomendados pelas diretrizes do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO),³⁵ deve-se determinar o estágio e o potencial de progressão da doença. A avaliação periódica da TFG pode ajudar na estimativa do risco de progressão. A consulta com um nefrologista pode ser necessária. Pacientes com alta probabilidade de progressão rápida são candidatos a intervenções recomendadas pelo KDIGO.³⁵ Pacientes com talassemia com múltiplos cálculos renais devem passar por uma avaliação do nefrologista, conforme sugerido para o diagnóstico e manejo da urolitíase em outros cenários, uma vez que não foram encontradas recomendações específicas para essa situação.

Referências bibliográficas

- Mallat NS, Musallam KM, Mallat SG, Ziyadeh FN, Koussa S, Taher AT. End stage renal disease in six patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;51(3):146-8.
- Ziyadeh FN, Musallam KM, Mallat NS, Mallat S, Jaber F, Suwaidan AA, et al. Glomerular hyperfiltration and proteinuria in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia. *Nephron Clin Pract*. 2012;121(3-4):c136-43.
- Deveci B, Kurtoglu A, Kurtoglu E, Salim O, Toptas T. Documentation of renal glomerular and tubular impairment and glomerular hyperfiltration in multitransfused patients with beta thalassemia. *Ann Hematol*. 2016;95(3):375-81.
- Ali D, Mehran K, Moghaddam AG. Comparative evaluation of renal findings in Beta-thalassemia major and intermedia. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(2):206-9.
- Quinn CT, Johnson VL, Kim HY, Trachtenberg F, Vogiatzi MG, Kwiatkowski JL, et al. Thalassemia Clinical Research Network. Renal dysfunction in patients with thalassaemia. *Br J Haematol*. 2011;153(1):111-7.
- Lai ME, Spiga A, Vacquer S, Carta MP, Corrias C, Ponticelli C. Renal function in patients with β -thalassaemia major: a long-term follow-up study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3547-51.
- Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Kartsogiannis V, Strauss BJ, Bowden D, et al. Thalassemia bone disease: the association between nephrolithiasis, bone mineral density and fractures. *Osteoporos Int*. 2013;24(7):1965-71.
- Aliberti L, Gagliardi I, Gamberini MR, Ziggio A, Verrienti M, Carnevale A, et al. Beta-thalassaemia major: Prevalence, risk factors and clinical consequences of hypercalciuria. *Br J Haematol*. 2022;198(5):903-911.
- Wong P, Milat F, Fuller PJ, Kerr PG, Doery JCG, Oh DH, et al. Urolithiasis is prevalent and associated with reduced bone mineral density in β -thalassaemia major. *Intern Med J*. 2017;47(9):1064-1067.
- Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr VS, Ong-a-jyooth S, Sunthornchart S, Pattanakitsakul S, et al. Renal tubular function in beta-thalassemia. *Pediatr Nephrol*. 1998 May;12(4):280-3.
- Arian M, Oghazian MB, Noureldine MHA, Valinejad A, Badiie Z, Soleimani M, et al. Biochemical Markers of Early Renal Dysfunction in Patients with β -thalassemia Major: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2023 Oct 26. Epub ahead of print.
- Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood Rev*. 2010;24(6):239-44.
- Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, Eleftheriou P, Kotsiafti A, Vetsiou E, et al. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematology*. 2019;24(1):426-438.
- Bou-Fakhredin R, Motta I, Cappellini MD, Taher AT. Clinical Complications and Their Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(2):365-378.
- Sadeghi-Bojd S, Hashemi M, Karimi M. Renal tubular function in patients with beta-thalassaemia major in Zahedan, southeast Iran. *Singapore Med J*. 2008;49(5):410-2.
- Alexander RT, Fuster DG, Dimke H. Mechanisms Underlying Calcium Nephrolithiasis. *Annu Rev Physiol*. 2022 Feb 10;84:559-583.
- Naithani R, Seth T, Tandon N, Chandra J, Pati H, Saxena R, et al. Fractures and Low Bone Mineral Density in Patients with Beta Thalassemia Major. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(1):163-165.
- Stefanopoulos D, Papaioannou NA, Papavassiliou AG, Mastorakos G, Vryonidou A, Michou A, Dontas IA, Lyritis G, Kassi E, Tournis S. A contemporary therapeutic approach to bone disease in beta-thalassemia - a review. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2018;3(1):13-25.
- Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int*. 1990;37(2):807-11.
- Sumboonnanonda A, Sanpakit K, Piyaphanee N. Renal tubule function in beta-thalassemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):183-7.
- Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron*. 2020;144(9):413-427.
- Michelakakis H, Dimitriou E, Georgakis H, Karabatsos F, Fragodimitri C, Saraphidou J, et al. Iron overload and urinary lysosomal enzyme levels in beta-thalassaemia major. *Eur J Pediatr*. 1997;156(8):602-4.
- Zhou XJ, Laszik Z, Wang XQ, Silva FG, Vaziri ND. Association of renal injury with increased oxygen free radical activity and altered nitric oxide metabolism in chronic experimental hemosiderosis. *Lab Invest*. 2000 Dec;80(12):1905-14.
- Landing BH, Gonick HC, Nadorra RL, Hyman CB, Wells TR, Villarreal-Engelhardt G, et al. Renal lesions and clinical findings in thalassemia major and other chronic anemias with hemosiderosis. *Pediatr Pathol*. 1989;9(5):479-500.

25. Martin-Sanchez D, Fontecha-Barriuso M, Martinez-Moreno JM, Ramos AM, Sanchez-Niño MD, Guerrero-Hue M, et al. Ferroptosis and kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40(4):384-394.
26. Alfrey AC. Role of iron and oxygen radicals in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(2):183-7.
27. Koren G, Bentur Y, Strong D, Harvey E, Klein J, Baumal R, et al. H. Acute changes in renal function associated with deferoxamine therapy. *Am J Dis Child*. 1989;143(9):1077-80.
28. Bentur Y, McGuigan M, Koren G. Deferoxamine (desferrioxamine). New toxicities for an old drug. *Drug Saf*. 1991 Jan-Feb;6(1):37-46.
29. Prasannan L, Flynn JT, Levine JE. Acute renal failure following deferoxamine overdose. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(3):283-5.
30. Li Volti S, Maccarone C, Li Volti G, Romeo MA. Acute renal failure following deferoxamine overdose. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(10):1078-9.
31. Nafea OE, Zakaria M, Hassan T, El Gebaly SM, Salah HE. Sub-clinical nephrotoxicity in patients with beta-thalassemia: role of urinary kidney injury molecule. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(1):93-102.
32. Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V, Tsatra I, Papatristou F, Athanassiou-Metaxa M. Renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta Haematol*. 2010;123(3):148-52.
33. Díaz-García JD, Gallegos-Villalobos A, Gonzalez-Espinoza L, Sanchez-Niño MD, Villarrubia J, Ortiz A. Deferasirox nephrotoxicity-the knowns and unknowns. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Oct;10(10):574-86.
34. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:231-6.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314



Coagulopatia na talassemia

Mônica P. A. Veríssimo¹ e Erich Vinícius de Paula²

(1) Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

(2) Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (UNICAMP)

PALAVRAS-CHAVE

Talassemia
Anticoagulação
Hipercoagulabilidade
Acidente vascular cerebral
Trombose

RESUMO

Como já descrito em outros capítulos, a fisiopatologia da talassemia compreende eritropoiese ineficaz, anemia hemolítica crônica, sobrecarga de ferro e injúria do endotélio vascular. Os pacientes portadores de alfa ou beta-talassemia podem ter comorbidades que envolvem a regulação do mecanismo de coagulação que é influenciado pelo maior ou menor grau dos fatores mencionados previamente.

Hipercoagulabilidade

Nos pacientes portadores de talassemia dependente de transfusão (TDT), quando a anemia hemolítica crônica e a eritropoiese não são adequadamente controladas, teremos maior chance de esplenomegalia e a necessidade de esplenectomia. Sabe-se que o tromboembolismo é mais comum tanto no período perioperatório quanto no pós-operatório de esplenectomia.¹ Após estudo publicado em 2006 que avaliou uma grande população de pacientes portadores de beta-TDT ou beta-talassemia não dependente de transfusão (TNNDT), observou-se que existe uma tendência aumentada para tromboembolismo venoso e arterial, particularmente naqueles que foram esplenectomizados.²

A diretriz da Thalassemia International Federation (TIF) recomenda que todos os pacientes pós-esplenectomia recebam aspirina em baixas doses, desde que não haja contraindicações. Isso é particularmente importante para pacientes portadores de beta-TDT com histórico de trombose prévia ou outros fatores de risco.^{1,3}

Quanto a TNNDT, observa-se que pelo maior grau de anemia hemolítica crônica e eritropoiese ineficaz há número aumentado de eritroblastos circulantes e plaquetas ativadas, ocorrendo maior agregação plaquetária e proporcionando maior oclusão de vasos. Além disso, naqueles que são esplenectomizados com aumento do número de plaquetas e da adesividade plaquetária, teremos vários mecanismos que interagem para a maior geração de trombina e formação de trombos que ocluem os vasos.⁴ Outros fatores que contribuem para a hipercoagulabilidade são a injúria endotelial recrutando leucócitos e glóbulos vermelhos, aumentando assim a adesividade e a sobrecarga de ferro nos pacientes mais velhos. O estresse oxidativo atua no endotélio e com a produção da peroxidação lipídica vai facilitar a formação de placas ateroscleróticas.⁴

Os fatores de risco já associados à hipercoagulabilidade na talassemia incluem: esplenectomia, anemia com níveis de Hb < 9g/dL, sobrecarga de ferro (ferritina sérica > 800 ng/mL ou concentração hepática de ferro > 5mg Fe/g, idade maior que 20 anos e história pessoal ou familiar de eventos trombóticos, contagem de eritroblastos > 300.000/mm³ e de plaquetas > 500.000/mm³.^{5,6} Importante destacar que pela relativa raridade da doença, estes achados derivam de estudos relativamente pequenos, em geral

retrospectivos, o que exige cautela em sua interpretação. Não obstante, recentemente Taher & Cappellini propuseram um escore de risco que, embora não validado prospectivamente, pode ser útil no manejo destes pacientes (tabela 1).⁷

Vários estudos descrevem a ocorrência de eventos trombóticos nesta população e que vale a pena serem discriminados. Em 1998, o grupo italiano com nove centros pediátricos que cuidavam de pacientes com talassemia mostrou que 4% dos pacientes com beta-TDT e 9,6% de pacientes com beta-TNNDT apresentavam eventos trombóticos.⁵

Cerca de 2 anos depois, uma publicação envolvendo pacientes portadores de beta-TNNDT mostrou que 29% dos pacientes esplenectomizados tiveram evento trombótico venoso.⁸

O maior estudo populacional, publicado em 2006, agregou 8.860 pacientes portadores de beta-TDT e beta-TNNDT e mostrou que eventos trombóticos, a maioria venosos, ocorreram 4,38 vezes mais frequente na TNNDT quando comparado com TDT. A mortalidade neste estudo relacionada a eventos trombóticos foi de 14%. Vale mencionar que os fatores de risco envolvidos na TNNDT foram paciente maior que 20 anos, presença de esplenectomia e história pessoal ou familiar de eventos trombóticos.²

No estudo Optimal Care, publicado em 2010 e que recrutou apenas pacientes com TNNDT, observou-se que a trombose (maioria venosa) foi a quinta complicação mais comum e que os fatores de risco foram esplenectomia, idade maior que 35 anos, sobrecarga de ferro (ferritina maior do que 1.000 ng/mL) e hemoglobina menor que 9,0 g/dL.⁹

Chama a atenção o fato que fatores de risco convencionais, descritos na população sem talassemia, estavam ausentes em vários estudos, demonstrando particularidades na fisiopatologia da trombose neste contexto. De fato, as trombofilias hereditárias clássicas não parecem ter papel preponderante nestes pacientes, embora já tenham sido descritos reduções nos níveis de antitrombina III, proteína S e proteína C.⁴ Como ocorre em outras anemias hemolíticas crônicas, estes achados podem ser consequência do estado de ativação da hemostasia.¹⁰

Em um recente estudo que envolveu mais de 2.000 pacientes com beta-TNNDT, notou-se que a doença trombótica estava entre as causas mais comuns de mortalidade nessa população de pacientes.¹¹

Por fim, no que diz respeito à associação entre COVID-19 e trombose, ainda não há evidência publicada que indique haver maior risco de evento trombótico em pacientes portadores de beta-talassemia durante a pandemia por COVID-19.⁴

Doença cerebrovascular

A prevalência de acidente vascular cerebral (AVC) evidente em pacientes com beta-TNNDT com história de trombose pode variar entre 5% e 9%.^{2,4,6} Poucos relatos de casos também descrevem uma ocorrência frequente de AVC em pacientes com beta-TNNDT e síndrome de Moya Moya.⁴ No entanto, uma maior prevalência de infarto silencioso tem sido consistentemente documentada nesse grupo de pacientes, chegando a 60% dos pacientes esplenectomizados com beta-TNNDT, com forte correlação com a idade.^{2,4,6,12}

Estudo realizado no Líbano em uma população de pacientes adultos esplenectomizados com beta-TNNDT, cuja média de idade era 32 anos, observou que o aumento da idade e o nunca

Tabela 1. Escore de risco para eventos tromboembólicos em pacientes com talassemia, descrito por Taher & Cappellini.⁷

Fator de risco	Pontos
Idade > 35 anos	2,5
Hemoglobina < 9 g/dL ^{a,b}	2,5
Ferritina sérica > 1.000 ng/mL ^a	2
Sem transfusão regular ^c	3,5
Esplenectomizado	6,5
Categorias	
Baixo risco	< 9,5
Risco intermediário	9,5 – 13,5
Alto risco	> 13,5

a: Hb pré transfusional; b: média dos últimos 3 meses; c: menos de 1 transfusão a cada 6 semanas nos 6 meses anteriores

ter recebido transfusão foram fatores associados independentemente a uma maior ocorrência e multiplicidade de lesões.^{4,12} Publicação de dados prospectivos multicêntricos de pacientes portadores de beta-talassemia assintomáticos, onde 69% eram dependentes de transfusão e 54% eram esplenectomizados, mostrou que a beta-talassemia tratada de acordo com as diretrizes atuais não parece estar associada a um risco aumentado de doença cerebrovascular. Além de não apresentar sinal de infarto cerebral territorial, estenose da artéria intracraniana ou trombose do seio venoso, também não mostrou um aumento da taxa de anormalidades de sinal da substância branca ou aneurisma da artéria em comparação com controles saudáveis. Não se sabe se estes resultados se devem ao desenho do estudo, diferenças ambientais ou de tratamento em relação a estudos anteriores.¹³ Quando se avalia apenas pacientes portadores de beta-TNDT, pequenos estudos mostram porcentagem de pacientes com anormalidades na ressonância magnética, mesmo antes da adolescência, quando não recebem transfusões.^{14,15} Importante destacar que a relevância clínica destes achados silenciosos ainda não é compreendida e novos estudos com seguimento de longo prazo são necessários.

Recomendações

- Um sistema de pontuação de risco de trombose relacionada à talassemia (TRT-RSS) foi proposto para identificar perfil de risco de trombose dos pacientes com base na idade, nível de ferritina sérica, nível de hemoglobina, necessidade de transfusão e estado de esplenectomia.⁷ Independentemente disso, pacientes com TNDT, especialmente esplenectomizados adultos, devem sempre ser considerados de alto risco para eventos trombóticos durante internações clínicas ou cirúrgicas e gravidez. Iniciar aspirina se contagem de plaquetas $\geq 500.000/\text{mm}^3$.^{3,4}
- Intervenção profilática com terapia anticoagulante ou antiagregante plaquetária em pacientes de alto risco deve seguir os padrões locais ou diretrizes internacionais. Enoxaparina ou anticoagulantes orais podem ser considerados, embora se reconheça a falta de dados na talassemia, especialmente se for necessária profilaxia em longo prazo.^{4,6} Os pacientes que desenvolvem doença trombótica ou cerebrovascular devem ser tratados de acordo com os padrões locais ou diretrizes internacionais utilizadas em pacientes sem talassemia.^{4,6}
- Um especialista em anticoagulação deve ser envolvido no tratamento destes pacientes.

Referências bibliográficas

1. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, editors. 2021 Guidelines: For the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) [Internet]. 4th ed. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023.
2. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006; 96:488–491.
3. Taher AT, Cappellini MD, Bou-Fakhredin R, Coriu D, Musallam KM. Hypercoagulability and Vascular Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Apr;32(2):237-245.
4. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia [Internet]. 3rd ed. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023.
5. Borgna-Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, et al. Thromboembolic events in beta thalassaemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998;99(2):76-79.
6. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassaemia in adults. *Blood*. 2018;132(17):1781-1791.
7. Taher AT, Cappellini MD, Musallam KM. Development of a thalassaemia-related thrombosis risk scoring system. *Am J Hematol* 2019;94(8): E207-E209.
8. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111(2):467-473.
9. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhouel K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
10. Conran N, De Paula EV. Thromboinflammatory mechanisms in sickle cell disease - challenging the hemostatic balance. *Haematologica*. 2020;105(10):2380-2390.
11. Musallam KM, Vitranò A, Meloni A, Pollina SA, Karimi M, El-Beshlawy A, et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent beta-thalassaemia. *Haematologica* 2021;106(9):2489-2492.
12. Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, Hourani R, Inati A, Beydoun A. Asymptomatic brain magnetic resonance Imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassaemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):54-59
13. Tartaglione I, Russo C, Elefante A, Caiazza M, Casale M, Di Concilio R, et al. No evidence of increased cerebrovascular involvement in adult neurologically asymptomatic β -Thalassaemia. A multicentre multimodal magnetic resonance study. *Br J Haematol*. 2019 May;185(4):733-742.
14. Ramamoorthy J, Trehan A, Ahluwalia J, Singh P, Manoj R, Bansal D. Neuroimaging Abnormalities in Patients With Nontransfusion-dependent Thalassaemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Jul;41(5):e290-e295.
15. Karimi M, Haghpanah S, Pishdad P, Zahedi Z, Parand S, Sa'faei S. Frequency of silent brain lesions and aspirin protection evaluation over 3 years follow-up in beta thalassaemia patients. *Ann Hematol*. 2019 Oct;98(10):2267-2271.



Audição, visão e pseudoxantoma elástico na talassemia

Sandra Regina Loggetto^{1,2}, Renato Cerqueira^{1,3} e Rafael Rosa Souza⁴

(1) Banco de Sangue de São Paulo – Grupo GSH.

(2) Hospital Infantil Sabará - São Paulo

(3) Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP.

(4) Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

PALAVRAS-CHAVE

Perda auditiva

Terapia de quelação

Pseudoxantoma elástico

Anormalidade retiniana

Desferoxamina

Deferiprona

Deferasirox

RESUMO

A talassemia pode ter comorbidades que comprometem a audição ou a visão. Não se sabe se isso se deve às mudanças inerentes à doença ou se a terapia de quelação pode ter um papel significativo. Assim, devem ser realizados exames audiométricos anuais e avaliações oftalmológicas nesses pacientes.

Avaliação auditiva

A beta-talassemia dependente de transfusão (TDT) leva a sobrecarga de ferro devido a transfusões frequentes de sangue, e até mesmo a beta-talassemia não dependente de transfusão (TNDDT) resulta em distúrbios do metabolismo do ferro causados pelo aumento da absorção intestinal de ferro e pela liberação aumentada de ferro reciclado do sistema reticuloendotelial devido aos baixos níveis de hepcidina.¹ Consequentemente, o manejo da quelação de ferro continua a ser um desafio significativo nesses pacientes.

Entre as opções de quelação, alguns estudos associaram a desferroxamina (DFO) à perda auditiva quando administrada em altas doses, particularmente em crianças pequenas com baixa carga de ferro e quando o índice terapêutico (dose em mg/kg/ferritina sérica) excede 0,025.^{2,3}

Um estudo subsequente também encontrou uma associação entre anormalidades audiométricas em dois grupos de crianças e adultos jovens com beta-TDT recebendo deferiprona (DFP) e desferroxamina (DFO). A análise de possíveis fatores de risco para deficiência auditiva não encontrou correlação significativa entre idade, sexo, hemoglobina pré-transfusão, duração da terapia de transfusão, duração do uso de DFO, duração do uso de DFP e esplenectomia. Porém, em comparação com os pacientes com audiometria normal, os pacientes com deficiência auditiva apresentaram níveis séricos de ferritina significativamente mais baixos (1.630±1.125 vs. 3.566±2.200 ng/mL; p=0,01).⁴

Além disso, estudo sugere que até metade dos pacientes com talassemia pode apresentar déficits auditivos em altas frequências e hipoacusia manifesta, independentemente da quelação de ferro (DFO, DFP ou deferisirox - DFX) ou do fenótipo clínico. Isso pode ser atribuído à diminuição da perfusão relativa do córtex auditivo em adultos com talassemia.⁵ Além disso, a perda auditiva condutiva, resultante da eritropoiese extramedular envolvendo a cadeia ossicular, também foi relatada.⁶⁻⁹

Revisão sistemática sobre perda auditiva na beta-talassemia encontrou taxa global de prevalência de deficiência auditiva de 32,3%. Idade, sexo e achados laboratoriais não parecem correlacionar-se com déficits auditivos. Pacientes com beta-TNDDT tem menos perda auditiva em relação a TDT. Não se encontrou consenso sobre o papel dos quelantes de ferro na perda auditiva. A análise mostrou correlação com a dose dos quelantes de ferro, principalmente em doses superiores às recomendadas (como aconteceu com DFO na dose acima de 40 mg/kg/dia). A maioria dos estudos de monoterapia nesta revisão foi com pacientes em uso de DFO, com DFX em apenas dois estudos e DFP em nenhum estudo. Também não está claro se os pacientes que receberam DFX ou DFP haviam recebido previamente DFO. Nenhum estudo comparou a taxa de perda auditiva entre os três diferentes quelantes.¹⁰

Como o início da perda auditiva pode ocorrer independentemente da terapia de quelação, recomenda-se que os pacientes sejam avaliados anualmente com testes audiométricos.

Avaliação oftalmológica e pseudoxantoma elástico

Pacientes com beta-talassemia podem desenvolver várias anormalidades oculares, tanto retinianas quanto não retinianas.

Entre as patologias não retinianas, a opacidade do cristalino é mais frequente em crianças com TDT, em comparação com a população saudável.¹¹

As patologias retinianas podem ser categorizadas em um grupo semelhante ao pseudoxantoma elástico (PXE) e anormalidades retinianas não semelhantes ao PXE.¹² Primordialmente, o PXE é um distúrbio autossômico recessivo monogênico relacionado a variantes do gene *ABCC6* localizado no cromossomo 16.^{12,13} No entanto, outros casos podem estar associados a variantes do gene *ENPP1*, exposição ambiental, herança multifatorial ou secundários à beta-talassemia e anemia falciforme.¹⁴ Embora a beta-talassemia e o PXE sejam distúrbios genéticos distintos, o fenótipo de mineralização ectópica foi observado em até 10% dos pacientes com essa hemoglobinopatia hereditária.^{14,15} Pesquisas em um modelo murino de beta-talassemia indicaram um nível subótimo de expressão de *ABCC6* no fígado, aumentando assim a suscetibilidade à mineralização ectópica de maneira semelhante ao PXE nesses animais.¹⁵

As manifestações clínicas do PXE estão associadas à mineralização das fibras elásticas pelo cálcio. Esse processo resulta no acúmulo de cálcio e outros minerais na elastina localizada dentro dos vasos sanguíneos, pele e sob as células epiteliais do pigmento retiniano. Consequentemente, os pacientes podem apresentar alterações cutâneas caracterizadas por pápulas, placas e pele solta, flácida ou redundante. Além disso, podem ocorrer hemorragias gastrointestinais e complicações cardiovasculares, incluindo diminuição dos pulsos periféricos, calcificações vasculares e espessamento endocárdico.¹²

As lesões oculares semelhantes ao PXE são anormalidades retinianas, como *peau d'orange*, caracterizadas por marmorio difuso do fundo do olho, estrias angioides e desenvolvimento de drusas na cabeça do nervo óptico.^{12,13}

A principal anormalidade retiniana não semelhante ao PXE é a tortuosidade venosa retiniana, que está mais intimamente relacionada à anemia crônica. A frequência de complicações oculares em crianças com beta-talassemia varia entre 22,7% (Paquistão) a 41-71% (Ocidente), com o gênero masculino considerado um fator de risco para complicações oculares. Além disso, a toxicidade do ferro resultante das transfusões de sangue contribui para a retinopatia. Por outro lado, a terapia de quelação de ferro com DFO, DFP e DFX pode levar a toxicidade ocular, incluindo cegueira noturna, redução da acuidade visual, comprometimento da visão de cores, campo visual prejudicado e degeneração pigmentar macular ou periférica. Além do ferro, os quelantes também quelam zinco, cobre, cobalto e níquel na retina. A falta desses metais, particularmente cobalto e níquel – que são cruciais para a função da retina – pode causar várias anormalidades oculares.¹⁶ Em alguns casos, a interrupção dos medicamentos foi associada a melhora parcial ou completa nos sintomas visuais e nas retinas.¹²

Portanto, avaliações oftalmológicas anuais são essenciais para todos os pacientes com beta-talassemia, independentemente da terapia de quelação. Essas avaliações ajudam a garantir a detecção precoce e o manejo de potenciais patologias oculares, com foco nas anormalidades retinianas.

Recomendações

- Recomenda-se que os pacientes sejam avaliados anual-

mente com testes audiométricos e avaliações oftalmológicas, independentemente do uso de terapia de quelação.

Referências bibliográficas

1. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. *Blood Rev.* 2012 Apr;26 Suppl 1:S16-9.
2. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JWP. Desferrioxamine Ototoxicity: Evaluation of Risk Factors in Thalassemic Patients and Guidelines for Safe Dosage. *Br. J. Haematol.* 1989;73:403-409.
3. Sacco M, Meleleo D, Tricarico N, Greco Miani A, Serra E., Parlato L. Evaluation of desferrioxamine ototoxicity in thalassemic patients. Follow-up over a 5-year period and results. *Minerva Pediatr.* 1994;46:225-230.
4. Chao YH, Wu KH, Lin CY, Tsai MH, Peng CT, Wu HP, et al. Audiologic and vestibular assessment in patients with β -thalassemia major receiving long-term transfusion therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Dec;60(12):1963-6.
5. Manara R, Ponticorvo S, Perrotta S, Barillari MR, Costa G, Brotto D, et al. Auditory cortex hypoperfusion: a metabolic hallmark in Beta Thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Aug 5;16(1):349.
6. Meara JG, Potter C, Goodman M, Vernick D. Extramedullary Hematopoiesis of the Middle Ear in a Patient with Thalassemia. *Am. J. Otolaryngol.* 1998;19:287-289.
7. Thio D, Prasad V, Anslow P, Lennox P. Marrow Proliferation as a Cause of Hearing Loss in Beta-Thalassaemia Major. *J. Laryngol. Otol.* 2008;122:1253-1256.
8. Lanigan A, Fordham MT. Temporal bone extramedullary hematopoiesis as a cause of pediatric bilateral conductive hearing loss: Case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Jun;97:135-138.
9. Sirisena M, Birman CS, McKibbin AJ, O'Brien KJ. Bilateral auditory ossicular expansions in a child with beta-thalassemia major: Case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Sep;112:126-131.
10. Tartaglione I, Carfora R, Brotto D, Barillari MR, Costa G, Perrotta S, et al. Hearing Loss in Beta-Thalassemia: Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Dec 25;11(1):102.
11. Aksoy A, Aslankurt M, Aslan L, Gül O, Garipardıç M, Celik O, et al. Ocular findings in children with thalassemia major in Eastern Mediterranean. *Int J Ophthalmol.* 2014 Feb 18;7(1):118-21.
12. Bhoiwala DL, Dunaief JL. Retinal abnormalities in β -thalassemia major. *Surv Ophthalmol.* 2016 Jan-Feb;61(1):33-50.
13. Terry SF, Uitto J. Pseudoxanthoma Elasticum. 2001 Jun 5 [Updated 2020 Jun 4]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1113/> accessed on 26 July 2024
14. Shimada BK, Pomozi V, Zoll J, Kuo S, Martin L, Le Saux O. ABCC6, Pyrophosphate and Ectopic Calcification: Therapeutic Solutions. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 27;22(9):4555.
15. Boraldi F, Lofaro FD, Costa S, Moscarelli P, Quaglino D. Rare Co-occurrence of Beta-Thalassemia and Pseudoxanthoma elasticum: Novel Biomolecular Findings. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jan 23;6:322.
16. Baig R, Zahid N, Kausar F, Qazi HIA, Moiz B, Hussain S, et al. Burden of ocular abnormalities in patients with beta thalassaemia: a cross-sectional study. *BMJ Open Ophthalmol.* 2023 Jul;8(1):e001293.

ABHH[®]
Associação Brasileira
de Hematologia, Hemoterapia
e Terapia Celular

