

BMJ Best Practice

Talassemia beta

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	23
Novidades	36
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	38
Prognóstico	41
Diretrizes	42
Diretrizes de diagnóstico	42
Diretrizes de tratamento	42
Recursos online	44
Nível de evidência	45
Referências	46
Aviso legal	52

Resumo

- ◇ Síndrome genética de eritropoiese ineficaz provocada por mutações do gene da globina beta.
- ◇ O espectro da gravidade varia de anemia assintomática a grave e alterações esqueléticas.
- ◇ As transfusões são necessárias para as talassemias beta intermediária e maior, mas estão associadas a complicações por excesso de ferro.
- ◇ As opções de transplante de células-tronco proporcionam a cura.

Definição

A talassemia beta é uma anemia microcítica hereditária provocada pela(s) mutação(ões) do gene da globina beta, levando à diminuição ou à ausência de síntese de globina beta, resultando em eritropoiese ineficaz. O espectro genotípico inclui defeitos homozigóticos e heterozigóticos, que resultam em um espectro fenotípico que varia da dependência de transfusão ao estado de portador assintomático. A heterozigosidade composta da talassemia beta, com mutações de hemoglobina E, resulta em um fenótipo mais intenso que o traço talassêmico beta ou mutações de hemoglobina E isoladas, similar ao da talassemia beta maior ou intermediária.

Epidemiologia

A síndrome clínica de talassemia beta maior foi descrita pela primeira vez em 1925.[3] As mutações no gene da globina beta ocorrem com alta frequência (>1%) em regiões incluindo o Mediterrâneo, Oriente Médio, norte da África, Índia e quase todo o Sudeste Asiático.[4] Essas mutações surgiram espontaneamente; a hipótese é de que o estado portador desse distúrbio, e de outros como a doença falciforme, pode conferir uma vantagem em relação à sobrevivência em áreas endêmicas para malária.[5] Essas pessoas apresentam uma maior concentração de hemoglobina fetal (Hb F) nos eritrócitos, o que inibe o desenvolvimento do parasita da malária, mas o mecanismo desse efeito ainda não é bem conhecido.[6] [7]

Apesar de a prevalência dessas mutações ser baixa nas populações do norte da Europa e da América do Norte, a imigração disseminada levou à distribuição mundial. A heterozigosidade composta com mutações de hemoglobina E pode ter um fenótipo similar ao da talassemia beta maior ou intermediária. A frequência do gene para a mutação da hemoglobina E é alta na Tailândia, Laos, Camboja e partes do sudeste da China. Estima-se que cerca de 95% das crianças com síndromes significativas de talassemia beta nas próximas duas décadas nascerão na Ásia, Índia e Oriente Médio e um grande número envolverá mutações da hemoglobina E.[8] [9] [10] No mundo desenvolvido, o rastreamento de neonatos garante um diagnóstico precoce e o encaminhamento ao serviço de hematologia apropriado para manejo.

Etiologia

O gene de hemoglobina beta é parte de um conjunto de genes localizado no cromossomo 11. Sua expressão é regulada por uma região de controle de locus gênico (LCR) a montante.[11] Uma variedade de mutações no gene, ou nos seus elementos regulatórios, provoca defeitos no início ou no término da transcrição, clivagem ou splicing de ácido ribonucleico (RNA) anormais, substituições ou deslocamento do quadro de leitura. O resultado é a produção diminuída ou ausente de cadeias de globina beta, conduzindo a síndromes de talassemia beta.[12] As mutações beta-zero, com ausência total de produção de globina beta, são geralmente mutações nonsense, com deslocamento de quadro de leitura ou mutações splicing, enquanto as mutações beta + com alguma produção de globina beta estão localizadas mais frequentemente nas regiões promotoras ou em defeitos de splicing. Mutações específicas estão, em parte, associadas à etnia, com agrupamentos diferentes prevalentes em várias partes do mundo. Na maioria, a hereditariedade segue um padrão recessivo autossômico, com indivíduos heterozigotos apresentando traços, enquanto os indivíduos homozigotos ou heterozigotos compostos se manifestam com talassemia beta maior ou intermediária. Algumas mutações predominantemente hereditárias resultando em fenótipo intermediário também foram descritas.[13] O portador silencioso é um fenótipo distinto, no qual todos os parâmetros hematológicos, incluindo a análise de hemoglobina, estão normais. As mutações específicas associadas a esse fenótipo foram identificadas. A co-hereditariedade das mutações do gene alfa, e a persistência da

produção da hemoglobina fetal, pode restaurar o equilíbrio da globina e resultar em uma síndrome mais leve.[14]

Fisiopatologia

A fisiopatologia subjacente das síndromes de talassemia beta é a eritropoiese ineficaz. As manifestações clínicas são geralmente observadas somente após a transição normal da hemoglobina fetal (tetrâmero composto por 2 cadeias de globinas alfa e 2 de globinas gama) para a hemoglobina de adulto (2 cadeias de globina alfa e 2 de globina beta), por causa do defeito no gene da globina beta. Quando a produção das cadeias de globina beta é deficiente ou ausente, o desequilíbrio entre as cadeias alfa e beta leva à precipitação do excesso de cadeias alfa nos precursores eritroides e nos eritrócitos em maturação, resultando em danos na membrana e na destruição celular. A incapacidade de sobrevivência dessas células é a causa da eritropoiese ineficaz, resultando em anemia e hiperplasia eritroide compensatória. As alterações ósseas no crânio (incluindo os ossos chatos do crânio, os espaços aéreos dos seios nasais e os corpos vertebrais) são provocadas pela hiperplasia eritroide evidente. Ela também pode levar à hematopoese extramedular no fígado e no baço, resultando em aumento desses órgãos.

Na talassemia beta maior, há uma ausência total ou quase total de globina beta, levando a uma anemia grave dependente de transfusão. Quando houver redução moderada, algumas pessoas podem ficar menos anêmicas (talassemia beta intermediária), e os indivíduos heterozigotos (traço de talassemia beta) apresentam anemia leve com superexpressão compensatória do gene normal. As mutações dos genes das globinas alfa, beta, delta e gama modificam a gravidade e, geralmente, resultam em fenótipos intermediários. A eritropoiese ineficaz e, em menor grau, a anemia são resultantes da down-regulation da expressão da hepcidina e do aumento da absorção do ferro pelo intestino.[15] Isso é mais pronunciado na talassemia beta intermediária.[16] As transfusões de sangue regulares fornecidas a pacientes com talassemia beta maior e, em alguns casos, na talassemia beta intermédia suprimem, até certo ponto, a eritropoiese ineficaz. Entretanto, o ferro dos eritrócitos transfundidos pode se acumular nesses pacientes, o que pode causar toxicidade nos tecidos. Inicialmente, o excesso de ferro é sequestrado nas células do sistema monócito-macrófago (sistema reticuloendotelial), mas, com o acúmulo contínuo, o excesso é geralmente depositado no fígado, coração, pâncreas e outros órgãos endócrinos, resultando em dano celular. Sem terapia, desenvolvem-se distúrbios como cirrose, cardiopatia, diabetes, entre outros; morte é geralmente decorrente de insuficiência cardíaca.

Classificação

Classificação genotípica

- Talassemia beta heterozigótica (traço talassêmico beta)
- Talassemia beta homozigótica

As mutações podem acontecer no próprio gene da globina beta ou no promotor do gene, localizado em direção da extremidade 5'. As mutações que resultam na ausência completa da expressão do gene são denominadas mutações beta-zero. Algumas mutações no promotor podem resultar em expressão parcial do gene, levando à produção de algumas globinas beta normais. Essas mutações são denominadas mutações beta + e frequentemente estão associadas ao fenótipo intermediário.

Classificação fenotípica

- Portador silencioso: completamente assintomático com parâmetros hematológicos normais.[1] [2]
- Talassemia beta menor (comumente denominada traço talassêmico beta): geralmente assintomática; o diagnóstico é feito com base no rastreamento, quando há uma história familiar positiva ou durante a investigação de anemia leve; a anemia microcítica leve é frequentemente confundida com anemia ferropriva.
- Talassemia beta intermédia: geralmente uma apresentação similar da talassemia beta maior, mas em crianças pequenas ou maiores; os sintomas são geralmente menos pronunciados e a evolução mais insidiosa.
- Talassemia beta maior (também denominada anemia de Cooley): ausência total de hemoglobina A; frequentemente manifesta-se nos primeiros meses de idade com palidez progressiva e distensão abdominal; a história perinatal é quase sempre sem intercorrências e o bebê pode ser pálido, possivelmente apresentar baixa aceitação alimentar e ser pouco ativo; hepatoesplenomegalia e anormalidades ósseas estão frequentemente presentes na apresentação, a maioria no crânio (ossos frontal e parietal proeminentes e fácies de esquilo).

Prevenção primária

As talassemias beta maior e intermediária são condições genéticas associadas a uma morbidade significativa e uma expectativa de vida diminuída. Todas as mulheres com risco de serem portadoras, com base na história familiar e na origem étnica, devem ser rastreadas no período pré-natal com hemograma e análise de hemoglobina, e deve ser-lhes oferecido diagnóstico pré-natal e aconselhamento genético. [CDC: [facts about thalassemia](#)]

Rastreamento

Rastreamento pré-nupcial

Em determinadas populações étnicas de risco, esses rastreamentos são padrão para todos os casais. Se não for o caso, o rastreamento é indicado se houver uma história familiar de talassemia beta, ou se o parceiro tiver uma história atual ou passada de anemia persistente resistente à terapia com ferro. Como todas as gestantes que procuram cuidados pré-natais farão rastreamento, o hemograma completo, os perfis de ferro e a análise de hemoglobina devem ser realizados em todas as mulheres com microcitose. Uma elevação da HbA2 e da Hb F é uma indicação para testes adicionais no parceiro e, se este também tiver traços, o diagnóstico pré-natal deve ser oferecido.

Rastreamento do neonato

A análise da hemoglobina como rastreamento em neonatos é padrão em muitos países com muitos recursos. Em neonatos com principalmente Hb F elevada e Hb A mínima a ausente, deve-se levantar suspeita de talassemia beta maior ou intermediária. Um padrão de Hb F e Hb E é sugestivo de um estado heterozigoto composto para talassemia beta de Hb E e o paciente provavelmente apresentará um fenótipo intermediário.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino de 8 meses de origem mediterrânea apresenta palidez e distensão abdominal, ambas progressivas. História perinatal sem intercorrências e observa-se que o menino está pálido, apresenta baixa aceitação alimentar e movimenta-se pouco, havendo retardo do crescimento pândero-estatural. São observadas hepatoesplenomegalia e leves anormalidades ósseas no crânio (ossos frontal e parietal proeminentes).

Outras apresentações

Crianças com talassemia intermediária podem ter manifestações similares às da talassemia beta maior, mas quando mais velhas, geralmente de 2 a 5 anos.

Pessoas com traço talassêmico beta são geralmente assintomáticas e o diagnóstico é feito com base no rastreamento, quando há uma história familiar positiva ou durante uma investigação de anemia leve. Portadores silenciosos de talassemia beta são completamente assintomáticos e têm parâmetros hematológicos normais.^{[1] [2]}

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A história e a ascendência familiar são importantes para iniciar o diagnóstico da talassemia beta. Testes adicionais são orientados pela presença de sinais e sintomas, para evitar os testes desnecessários em traços de talassemia beta.

Talassemia beta maior

Se o diagnóstico no período pré-natal tiver sido feito, a análise de rastreamento de hemoglobina no neonato pode confirmar o diagnóstico pela ausência completa de hemoglobina A (Hb A). Alguma Hb A pode estar presente no nascimento, mas, à medida que o bebê se torna mais anêmico, há a persistência da hemoglobina fetal (Hb F) e a Hb A não aumenta. O bebê deve ser encaminhado a um hematologista e a terapia iniciada sob cuidados especializados.

Se o diagnóstico pré-natal não tiver sido feito, as manifestações clínicas podem se tornar aparentes dos 4 a 5 meses de idade, pois o nível de hemoglobina continua a cair abaixo do nadir fisiológico e a criança se torna cada vez mais pálida, com alterações esqueléticas (por exemplo, cabeça grande com os ossos frontais e parietais proeminentes, fâcies de esquilo), dentes desalinhados e hepatoesplenomegalia. Pode haver retardo do crescimento pândero-estatural (baixo peso e/ou altura). Pode ocorrer icterícia. Geralmente, ela é leve. A elevação crônica da bilirrubina pode estar presente com características associadas a cálculos biliares. A letargia é altamente sugestiva de anemia moderada ou grave. A origem étnica pode ser uma pista e uma entrevista detalhada com os progenitores pode evidenciar uma história familiar de talassemia beta ou anemia não diagnosticada ou refratária ao ferro. O bebê deve ser encaminhado a um hematologista nesse momento.

O hemograma completo inicial revela anemia microcítica moderada a grave, com contagens de leucócitos e plaquetas normais a elevadas, e um esfregaço periférico com eritrócitos microcíticos, células

em forma de lágrima, microesferócitos, células em alvo e alguns fragmentos. A análise da hemoglobina revela níveis de Hb A mínimos a ausentes e de Hb F e HbA2 elevados. Outros testes iniciais podem incluir: testes da função hepática (TFHs), raio-X de crânio e dos ossos longos e ultrassonografia abdominal. Esses elementos na investigação compõem o diagnóstico e, apesar de os testes genéticos para as mutações específicas poderem confirmar o diagnóstico, eles não são necessários. A tipagem do HLA pode ser solicitada pelo hematologista, se estiver a ser considerado o transplante de células-tronco.

Talassemia beta intermediária

Se o diagnóstico pré-natal foi feito, uma análise de rastreamento de hemoglobina no neonato revelará normalmente a presença de uma quantidade de hemoglobina (Hb) A. Se a criança for heterozigota composta para alguma outra hemoglobinopatia, como a Hb E, isso estará evidente no rastreamento de neonato. A criança manifestará palidez, hepatoesplenomegalia e alterações esqueléticas, dependendo da gravidade da mutação.

Se o diagnóstico pré-natal não tiver sido feito, as manifestações são na infância com palidez, alterações esqueléticas, incluindo fâcies de esquilo, ossos frontais e parietais proeminentes, dentes desalinhados e alguma distensão abdominal decorrente da hepatoesplenomegalia. A letargia é altamente sugestiva de anemia moderada ou grave. Pode haver retardo do crescimento pândero-estatural (baixo peso e/ou altura). Pode ocorrer icterícia. A elevação crônica da bilirrubina pode estar presente com características associadas a cálculos biliares. A origem étnica pode ser uma pista e uma entrevista detalhada com os progenitores pode evidenciar uma história familiar de talassemia beta ou anemia não diagnosticada ou refratária ao ferro em parentes. A intensidade das manifestações clínicas é afetada pelo grau da anemia e a idade na qual o diagnóstico é feito, geralmente na primeira década de vida.

Assim como na talassemia beta maior, o hemograma completo revela anemia microcítica moderada a grave, com contagens de leucócitos e plaquetas normais a elevadas, e um esfregaço periférico com eritrócitos microcíticos, células em forma de lágrima, microesferócitos, células em alvo, alguns fragmentos e uma grande quantidade de eritrócitos nucleados. A análise de hemoglobina revela quantidades diminuídas de Hb A e níveis de Hb F e HbA2 elevados, e pode também mostrar a presença de Hb E se a criança for heterozigota composta. Outros testes iniciais podem incluir: testes da função hepática (pode haver hiperbilirrubinemia leve a moderada, a maior parte não conjugada), raio-X de crânio e ossos longos e ultrassonografia abdominal. O teste genético pode ser útil para prever a gravidade do distúrbio. A tipagem do HLA pode ser solicitada pelo hematologista, se estiver a ser considerado o transplante de células-tronco.

Traço talassêmico beta

O diagnóstico pré-natal pode ter sido realizado em situações em que ambos os progenitores também têm o traço. Nessa situação, o rastreamento do neonato é normal. É importante manter o diagnóstico em mente, de modo a evitar testes adicionais e a possível terapia desnecessária para diagnósticos diferenciais, como a anemia ferropriva na infância ou na adolescência.

A maioria das pessoas com traço talassêmico beta é assintomática e não apresenta achados físicos anormais, com exceção de uma possível leve palidez. A origem étnica e a história familiar podem fornecer pistas para o diagnóstico. O hemograma completo revela uma anemia microcítica leve, com um volume eritrocitário quase normal, uma amplitude de distribuição do tamanho dos eritrócitos normal e contagens de leucócitos e plaquetas normais. A análise da hemoglobina revela principalmente Hb A, mas os níveis de HbA2 e HbF estão elevados. Estes testes e qualquer história são geralmente suficientes para chegar ao diagnóstico dessa condição. O teste genético não é necessário nesse momento, mas

pode ser necessário caso a pessoa planeje ter filhos com um parceiro que também tenha traços ou se houver alta suspeita de que este seja um portador silencioso.

Fatores de risco

Fortes

história familiar positiva

- O risco de talassemia beta maior, uma condição genética recessiva autossômica, é de 25% para cada gestação quando ambos os progenitores são heterozigotos para mutações de talassemia beta.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

país de origem ou ascendência (comum)

- As mutações no gene da globina beta ocorrem com alta frequência (>1%) em regiões incluindo o Mediterrâneo, Oriente Médio, norte da África, Índia e quase todo o Sudeste Asiático.[4]

história familiar (comum)

- Talassemia beta maior ou traço, necessidade de transfusões de sangue ou anemia, frequentemente refratária à terapia com ferro, em familiares.

assintomático (comum)

- Sinal de traço talassêmico beta.

Outros fatores de diagnóstico

letargia (comum)

- Altamente sugestiva de anemia moderada ou grave na talassemia beta maior e intermediária.

distensão abdominal (comum)

- Sintoma de talassemia beta maior e intermediária. Provocada pela hepatoesplenomegalia. Descrita pelos progenitores como progressiva. Pode ou não apresentar massas reais.

falha no ganho de peso (comum)

- Sintoma de talassemia beta maior e intermediária.

altura e peso baixos (comum)

- Ambos geralmente abaixo dos percentis esperados na talassemia beta maior e intermediária. Mais evidente em pessoas mais velhas não tratadas.

palidez (comum)

- Uma aparência amarelada e palidez variável da conjuntiva, leitos ungueais e membranas mucosas na talassemia beta maior e intermediária. Altamente sugestiva de anemia moderada ou grave.
- Pode ser leve no traço talassêmico beta.

alterações espinhais (comum)

- Frequentemente observadas nas síndromes de talassemia. Na talassemia beta maior, os pacientes podem ter osteopenia relacionada à sobrecarga de ferro. Na talassemia beta intermediária, há a persistência de eritropoiese, com expansão da medula óssea nos corpos vertebrais, tornando a espinha osteopênica e propensa à deformidade. Massas de tecido hematopoiético podem sair dos corpos vertebrais em pacientes com talassemia beta intermediária com hiperplasia extrema da medula óssea.

cabeça grande (comum)

- Uma cabeça grande com ossos frontal e parietal proeminentes é um sinal de talassemia beta maior e intermediária.

fácies de esquilo (comum)

- Sinal de talassemia beta maior e intermediária.

dentes desalinhados (comum)

- Sinal de talassemia beta maior e intermediária.

hepatoesplenomegalia (comum)

- Sinal de talassemia beta maior e intermediária. O grau varia de acordo com a idade no diagnóstico e a gravidade da anemia.

icterícia (comum)

- Sinal de talassemia beta maior e intermediária. Geralmente leve, mas pode estar mais evidente se for talassemia intermediária, ou se estiver associada à heterozigosidade de Hb E.
- As elevações crônicas da bilirrubina podem resultar em cálculos biliares, que pode ser outra característica da apresentação nesses indivíduos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado em todos os pacientes. • Grau variável de acordo com a idade no diagnóstico e o fenótipo clínico. Mais grave na talassemia beta maior diagnosticada em crianças mais velhas. • Geralmente, a contagem leucocitária pode estar um pouco elevada por causa da hiperplasia da medula óssea. • Todas as contagens sanguíneas podem estar diminuídas em pacientes com maiores graus de esplenomegalia em decorrência do hipersplenismo. 	anemia microcítica, contagens de leucócitos e plaquetas normais a elevadas pela hiperatividade hematopoiética generalizada, e diminuição de todos esses valores à medida que o baço aumenta

Exame	Resultado
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado em todos os pacientes. 	eritrócitos microcíticos, células em forma de lágrima, microesferócitos, células em alvo, alguns fragmentos, grande número de eritrócitos nucleados
contagem de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado em todos os pacientes. 	elevada (variável, de acordo com a intensidade)
análise de hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado em todos os pacientes. Pode ser solicitada por um generalista ou hematologista. A análise da hemoglobina como rastreamento em neonatos é padrão em muitos países com muitos recursos. Um padrão de Hb F e Hb E é sugestivo de um estado heterozigoto composto para talassemia beta de Hb E e o paciente provavelmente apresentará um fenótipo intermediário. 	talassemia beta maior: Hb A mínima a ausente, Hb F e HbA2 elevadas; talassemia beta intermediária: Hb A diminuída, Hb F e HbA2 elevadas; traço de talassemia beta: principalmente Hb A, Hb F e HbA2 elevadas
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Realizada em pacientes com talassemia beta maior e intermediária. Pode haver hiperbilirrubinemia leve a moderada, a maior parte não conjugada. Elevação variável, de acordo com a gravidade. 	bilirrubina total e não conjugada elevadas, lactato desidrogenase (LDH) elevada
radiografias simples do crânio <ul style="list-style-type: none"> Realizada em pacientes com talassemia beta maior e intermediária. Alargamento do espaço diploico, com aparência de "cabelo na extremidade". Deformidade facial e ausência de pneumatização dos seios nasais maxilares. 	alargamento do espaço diploico, deformidade facial
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Realizada em pacientes com talassemia beta maior e intermediária. O aumento em graus variáveis do fígado e do baço, dependendo da idade da criança e da gravidade da síndrome clínica. Em idosos com fenótipo intermediário (especialmente thal-Hb E), cálculos biliares ou sedimentos na vesícula biliar podem ser observados por causa da renovação aumentada de eritrócitos anormais. 	fígado e baço aumentados
radiografia simples de ossos longos <ul style="list-style-type: none"> Em idosos, com fenótipo intermediário, pode haver alargamento do espaço diploico, evidência de osteopenia e fraturas patológicas como consequência. 	alargamento do espaço diploico, evidência de osteopenia

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste genético <ul style="list-style-type: none"> Geralmente solicitada por um hematologista. 	confirma o diagnóstico e é útil para rastreamento futuro na família

Exame	Resultado
tipagem HLA (antígeno leucocitário humano) <ul style="list-style-type: none"> Se estiver a ser considerado o transplante de células-tronco. Geralmente solicitada por um hematologista. 	grau de compatibilidade entre o paciente e os irmãos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia diseritropoética congênita (ADC)	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças nos sinais e sintomas, mas é provável que não haja história familiar de talassemia, e a criança pode não ter a origem étnica observada na talassemia beta (Mediterrâneo, Sudeste Asiático, Oriente Médio). 	<ul style="list-style-type: none"> A anemia na anemia diseritropoética congênita é geralmente macrocítica, ao invés da anemia microcítica encontrada nas síndromes de talassemia beta clássicas. A análise de hemoglobina na anemia diseritropoética congênita pode mostrar Hb F elevada, mas a maior parte das hemoglobinas é a Hb A, ao passo que na talassemia beta maior ou intermediária há pouca ou nenhuma Hb A.
Deficiência de piruvato quinase (PK)	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente presente no período neonatal com hiperbilirrubinemia grave e prolongada. A anemia é profunda e a hepatoesplenomegalia e as alterações esqueléticas podem se desenvolver na primeira infância. A icterícia moderada está quase sempre presente. 	<ul style="list-style-type: none"> A anemia na deficiência de PK geralmente não é microcítica como na talassemia. O esfregaço periférico tem caracteristicamente um número muito grande de eritrócitos nucleados; essas células são pouco observadas na talassemia beta. A análise de hemoglobina na deficiência de PK mostra uma predominância de Hb A, enquanto na talassemia beta maior ou intermediária há pouca ou nenhuma Hb A.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia ferropriva leve	<ul style="list-style-type: none"> O quadro clínico do traço talassêmico beta é similar ao da anemia ferropriva leve. Os sintomas de anemia podem ser leves ou ausentes em ambas. Na anemia ferropriva, pode haver história/achado de sangramento (evidente ou oculta, geralmente crônica) e/ou uma história de dieta pobre em alimentos ricos em ferro. Caso contrário, o diagnóstico deve ser feito com base nos exames laboratoriais. 	<ul style="list-style-type: none"> No traço talassêmico beta, as saturações de transferrina e do ferro sérico em jejum são geralmente normais, enquanto ambas são baixas nos estados ferroprivos. Há uma anemia microcítica leve em ambas, mas a amplitude de distribuição do volume eritrocitário está geralmente elevada no estado ferroprivo.[17] O índice de Mentzer também foi usado para diferenciar as duas condições.[18] Um índice >13 é altamente sugestivo de anemia ferropriva. A análise da hemoglobina confirmará o diagnóstico de traço talassêmico beta.
Mutações no gene alfa (talassemia alfa maior, doença da hemoglobina H, hemoglobina Constant Spring)	<ul style="list-style-type: none"> A talassemia alfa maior normalmente manifesta-se como hidropisia fetal no nascimento ou pode ser diagnosticada no período intrauterino na ultrassonografia de rotina. Esses pacientes/famílias geralmente tem ascendência chinesa. A doença da hemoglobina H pode ter o mesmo quadro clínico que a talassemia beta intermediária, com anemia microcítica crônica moderada a grave, níveis elevados de bilirrubina e propensão para o desenvolvimento de cálculos biliares. A hemoglobina Constant Spring tem o mesmo fenótipo que na talassemia alfa maior. 	<ul style="list-style-type: none"> Os quadros clínicos da talassemia alfa maior e da hemoglobina Constant Spring são bem diferentes do quadro clínico da talassemia beta. A doença da hemoglobina H pode ser diferenciada com base na análise da hemoglobina, que mostrará alguma hemoglobina A e uma banda específica de hemoglobina H (tetrâmero de 4 cadeias de globina beta).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia hemolítica	<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta-se com desenvolvimento agudo ou subagudo de fadiga ou icterícia, podendo incluir ortostase e esplenomegalia leve. As causas comuns incluem autoanticorpos, medicamentos e malignidade subjacente. Se a evolução for insidiosa e a anemia persistente, o traço talassêmico beta ou talassemia beta intermediária podem ser considerados em pacientes de etnia apropriada. 	<ul style="list-style-type: none"> • O hemograma completo mostrará anemia normocítica com concentração de hemoglobina globular média (CHCM) elevada, ao passo que, na talassemia beta, a anemia é microcítica e a CHCM é baixa. O teste de antiglobulina direto (Coombs) é importante para diferenciar entre etiologias imunes e não imunes da hemólise. A análise de esfregaço de sangue periférico é importante para identificar a causa subjacente.
Anemia de doença crônica	<ul style="list-style-type: none"> • História de infecções aguda e crônica, distúrbios autoimunes, trauma e cirurgia importantes e doença crítica com achados do distúrbio subjacente no exame físico. Pode se considerar traço talassêmico beta nessas situações. 	<ul style="list-style-type: none"> • O grau de anemia é normalmente leve a moderado (Hb 80-110 g/L [8-11 g/dL]) e normocítico. As contagens de leucócitos, plaquetas e diferencial podem estar elevadas por causa da infecção ou inflamação associada. No traço talassêmico beta, a anemia é microcítica e a análise da hemoglobina é anormal com hemoglobina A2 elevada e também, frequentemente, a hemoglobina F.

Abordagem passo a passo do tratamento

Todos os pacientes com traço talassêmico beta, talassemia beta intermédia ou talassemia beta maior precisam de aconselhamento genético.

Traço talassêmico beta

Esses indivíduos geralmente são assintomáticos e não precisam de transfusões. Eles devem ser orientados a evitar a suplementação de ferro para anemia, a menos que realmente estejam com deficiência de ferro.

Talassemia beta intermediária

Geralmente, os pacientes com talassemia beta intermédia não precisam de transfusões regulares. Esses pacientes são classificados como portadores de talassemia não dependente de transfusão (TNDT) e são capazes de crescer e se desenvolver a uma velocidade quase normal, apesar da anemia. Entretanto, durante os períodos de estresse, como no perioperatório ou após uma doença ou infecção importante, a anemia pode se tornar grave e podem-se desenvolver sintomas. As transfusões podem ser administradas nesses momentos; a frequência dessas transfusões varia de uma pessoa para outra. A esplenomegalia é quase inevitável na talassemia beta intermédia e a esplenectomia poderá ser realizada.

Alguns pacientes com talassemia beta intermédia podem apresentar anemia profunda causada pela eritropoiese ineficiente, que pode levar a letargia, intolerância ao esforço e a mal-estar geral. A longo prazo, isso provocará retardo de crescimento e desenvolvimento bem como alterações na aparência e na compleição física. Isso pode incluir anormalidades ósseas do crânio, alterações esqueléticas e distensão abdominal por causa da hepatoesplenomegalia evidente. Esses pacientes podem precisar de transfusões regulares para tratar os sintomas e reduzir o risco de complicações; portanto, são considerados dependentes de transfusão e devem ser tratados de maneira similar aos pacientes com talassemia beta maior.

Os pacientes transfundidos devem receber monitoramento em relação à sobrecarga de ferro e quelação de ferro apropriada. Nos pacientes dependentes de transfusão, há indícios de que a normalização da carga de ferro total no organismo pode apresentar os benefícios adicionais de melhorar a tolerância à glicose e reduzir outros depósitos endócrinos de ferro.[19] [20] No entanto, são necessários estudos maiores para confirmar esses achados. O transplante de células-tronco é a única terapia curativa.

Talassemia beta maior

As transfusões de eritrócitos regulares e terapia quelante de ferro são a base do tratamento da talassemia beta maior.[21] As metas do tratamento são manter um nível de hemoglobina que permita um crescimento e desenvolvimento normais, sem danos aos órgãos pela hipóxia crônica e suprimir a eritropoiese ineficaz, que pode contribuir para alterações esqueléticas com um desfecho cosmético desfavorável. Para alcançar essas metas, o objetivo do tratamento deve ser manter o nível de hemoglobina acima de 100 g/L (10 g/dL) o tempo todo.[21] Se não tratada, a anemia grave decorrente de eritropoiese ineficiente, causaria insuficiência cardíaca e morte no primeiro ou segundo ano de vida.

Geralmente, os pacientes com talassemia beta maior iniciam a transfusão na infância, recebendo unidades separadas de concentrado de eritrócitos a cada 4 a 6 semanas. Quando tiverem 18 meses a 2 anos, essas crianças estarão em um esquema regular, recebendo transfusões de 1 unidade de

concentrado de eritrócitos a cada 3 a 4 semanas. A transfusão de 1 unidade de sangue continua até que o paciente pese de 35 a 40 kg e, depois, começa a receber 2 unidades a cada transfusão. Normalmente, os adultos recebem uma transfusão de 2 unidades a cada 2 a 3 semanas. Na ausência de uma terapia curativa mais definitiva, como transplante de células-tronco, esse esquema continua para o resto da vida. Em alguns centros, isso é feito em um ambiente ambulatorial e os concentrados de eritrócitos com redução de leucócitos são o produto de escolha.[22] A esplenomegalia geralmente se desenvolve em pacientes com talassemia beta maior e a esplenectomia poderá ser realizada.

Os pacientes que receberam transfusão devem receber monitoramento em relação à sobrecarga de ferro e quelação de ferro apropriada. Nos pacientes dependentes de transfusão, há indícios de que a normalização da carga de ferro total no organismo pode apresentar os benefícios adicionais de melhorar a tolerância à glicose e reduzir outros depósitos endócrinos de ferro.[19] [20] No entanto, são necessários estudos maiores para confirmar esses achados. O transplante de células-tronco é a única terapia curativa.

Desenvolvimento de sobrecarga de ferro

Na talassemia beta maior e intermédia, o acúmulo de ferro resulta, inevitavelmente, de uma combinação de absorção intestinal aumentada secundária à eritropoiese ineficaz (mais na intermédia) e do ferro derivado da transfusão de eritrócitos (mais na maior). Embora a sobrecarga férrica transfusional seja mais previsível, os pacientes não dependentes de transfusão também podem apresentar quantidades significativas de carga de ferro e devem ser monitorados minuciosamente.[23] O principal objetivo da terapia de quelação é prevenir o depósito excessivo de ferro tecidual, evitando, assim, danos de órgão e a morbidade e mortalidade resultantes. Níveis seguros de ferro nos tecidos podem ser mantidos quando há um equilíbrio entre a quantidade de ferro que entra no corpo e a que é removida.

Muitas variáveis são importantes na determinação da morbidade relacionada à carga de ferro aumentada no organismo. Elas incluem:

- Idade na qual a terapia de transfusão se iniciou
- Duração da terapia de transfusão
- Início e manutenção da quelação eficaz.

Os fatores de modificação adicionais incluem outros determinantes genéticos, o uso de bebidas alcoólicas, a hepatite viral coexistente e outros medicamentos que o paciente possa estar tomando. A interação complexa entre o distúrbio subjacente e esses fatores tem uma função importante em cada pessoa em relação à fisiopatologia da toxicidade do ferro.

Medição da carga de ferro no organismo

A meta da terapia para pacientes com sobrecarga de ferro transfusional é manter o equilíbrio de ferro em níveis baixos nos tecidos prevenindo, assim, o desenvolvimento de sobrecarga e suas complicações.[24] [25] A concentração hepática de ferro tem sido usada para avaliar a carga de ferro no organismo. Uma concentração hepática de ferro >7 mg Fe/g de peso seco está associada a um risco elevado de fibrose hepática, diabetes e outras complicações de sobrecarga de ferro.[26] Com base nesses dados, a manutenção da concentração hepática de ferro na "faixa ideal" de 3 a 7 mg Fe/g de peso seco deve minimizar a deposição de ferro nos locais de parênquima de não armazenamento e previne toxicidade significativa. Nos pacientes dependentes de transfusão, há indícios de que a normalização da carga de ferro total no organismo pode apresentar os benefícios adicionais de melhorar a tolerância à glicose e

reduzir outros depósitos endócrinos de ferro.[19] [20] No entanto, estudos maiores são necessários para confirmar esses achados.

Medições seriadas da concentração hepática de ferro ao longo do tempo são um meio preciso e confiável de monitoramento da progressão da carga de ferro e da eficácia da terapia de quelação. O aumento consistente nos níveis de ferritina sérica ou transfusões intermitentes em um volume que, provavelmente, exigirá quelação (por exemplo, 6 a 8 transfusões de 15 mL/kg cada) devem desencadear a avaliação por RNM da concentração hepática de ferro em R2 (1/T2) ou R2* (1/T2*).[27] [28] Recomenda-se precaução ao interpretar o nível de ferritina sérica, pois não é um indicador confiável da carga total de ferro no organismo ou como parâmetro de monitoramento da atividade do quelador.[29]

A correlação entre as concentrações de ferro hepática e cardíaca não é satisfatória, e a avaliação independente do ferro miocárdico é recomendada. Um substituto para a carga de ferro cardíaca, a T2* miocárdica (um parâmetro de relaxamento oriundo da falta de uniformidade do campo magnético local que está aumentada com a deposição de ferro), mostrou a correspondência com a função.[30] O limite de cardiopatia "grave" também foi reduzido para um valor de T2* de 8 msec, abaixo do qual há um risco muito alto para desenvolvimento de cardiopatia.

Alguns centros começaram a avaliar o ferro pancreático por técnicas de ressonância nuclear magnética (RNM) semelhantes. Entretanto, a correspondência com os níveis de ferro em outros tecidos não é confiável, e a recomendação padrão permanece a medição do ferro hepático e cardíaco.[25]

Terapia de quelação para sobrecarga de ferro

O organismo não é capaz de excretar a quantidade excessiva de ferro acumulada da decomposição dos eritrócitos da transfusão ou do aumento da absorção gastrointestinal de ferro; portanto, os agentes quelantes devem ser usados para ligar esse ferro em excesso e facilitar a sua excreção. O quelante ideal deve formar um complexo não carregado de alta afinidade 1:1 com ferro, ser capaz de quelar o ferro intracelular, ser eficaz por via oral com uma meia-vida longa, ter uma alta eficiência de quelante e baixo perfil de toxicidade e ser eficaz na remoção de ferro (e na prevenção da deposição) em todos os órgãos que possam ser afetados pelo uso prolongado. Tal quelante ainda não está disponível. Uma metanálise dos dados disponíveis sobre a terapia quelante de ferro foi inconclusiva em relação à escolha do quelante.[31]

A quelação deve ser considerada para pacientes com talassemia beta dependentes e não dependentes de transfusão quando a concentração hepática de ferro for >5 mg Fe/g de peso seco. Em pacientes que recebem transfusões de sangue regulares, o aumento da concentração hepática de ferro pode ser estimada com base no número total de transfusões, ou utilizando o seguinte cálculo: ingestão total de ferro na transfusão (isto é, volume total de eritrócitos puros concentrados transfundido [mL/kg] multiplicado pela [%] de hematócritos das unidades de eritrócitos transfundidos) dividido por 10.6.[32]

Em pacientes dependentes de transfusão, uma concentração hepática de ferro >5 mg Fe/g de peso seco geralmente é alcançada após 6 a 8 transfusões de eritrócitos a 15 mL/kg. Para crianças pequenas (que precisam de ferro para crescer e se desenvolver), a quelação não é usada até aos 2 anos de idade; nessa idade, elas devem fazer uma RNM para obter uma medição basal da concentração hepática de ferro. Crianças maiores devem fazer uma RNM para avaliar a concentração hepática de ferro após 9 a 12 transfusões de eritrócitos; nesse momento, a quelação poderá ser indicada.

Em pacientes não dependentes de transfusão, a taxa de carga de ferro é variável. Portanto, devem ser feitas medições periódicas de concentração hepática de ferro por RNM quando houver uma tendência

clara de aumento na carga de ferro, ou se o paciente recebeu transfusões de eritrócitos intermitentes em um volume que provavelmente exigirá quelação (por exemplo, após 6 a 8 transfusões de 15 mL/kg). A sobrecarga de ferro em pacientes não dependentes de transfusão é um processo cumulativo que ocorre muito mais tarde, comparado com pacientes dependentes de transfusão.

Três queladores são usados.[33]

- Desferroxamina: meia-vida curta (15 minutos), não absorvida por via oral; portanto, é administrada por infusão parenteral, com adesão variável. Os efeitos colaterais são relativamente leves, e esse é o agente de primeira escolha recomendado para a terapia de quelação.1[A]Evidence Modificações de dose podem ser necessárias. O monitoramento da toxicidade inclui uma avaliação oftálmica e um audiograma anuais.
- Deferasirox: a administração por via oral uma vez ao dia com uma meia-vida plasmática de 12 a 16 horas significa que o medicamento está presente na circulação durante todo o dia, permitindo a captação eficaz e constante de ferro. Em uma dose menor, a maioria dos pacientes não é capaz de alcançar um equilíbrio de ferro negativo, mas é capaz de manter cargas de ferro estáveis no organismo.2[A]Evidence Há um risco de toxicidade hepática e renal, especialmente em doses mais altas (≥ 30 mg/kg/dia). Os dados confirmam que esse quelador é eficaz na redução e na prevenção da carga de ferro cardíaca.[37] Um estudo prospectivo mostrou que o deferasirox é eficaz na redução da carga de ferro (conforme medido pela concentração hepática de ferro) em pacientes com talassemia não dependentes de transfusão (incluindo a talassemia beta intermédia).[38] Embora esse quelador somente esteja na prática clínica desde 2005, muitos hematologistas o utilizam como a forma primária de terapia de quelação de ferro, por apresentar segurança e perfil de eficácia bons, uma via de administração conveniente e, portanto, um potencial para melhor adesão.[39] [40] Duas formulações de deferasirox estão disponíveis: um comprimido dispersível que deve ser tomado com o estômago vazio; e um comprimido revestido por película e ingerido inteiro com uma refeição leve ou esmagado e misturado com a comida.
- Deferiprona: tem uma meia-vida curta (<2 horas) e deve ser tomado por via oral de 3 a 4 vezes ao dia. A excreção é feita pela urina. É menos eficaz que a desferroxamina na redução da concentração hepática de ferro, mas sugeriu-se ter maior eficácia na remoção do ferro miocárdico.3[B]Evidence Complicações idiossincráticas graves foram relatadas com o seu uso, incluindo neutropenia (até 5%) e agranulocitose (até 0.5%), o desenvolvimento de uma artropatia erosiva (5% a >20%) e o desenvolvimento de uma síndrome neurológica de retardo cerebelar e psicomotor. É indicado o monitoramento semanal para o desenvolvimento de neutropenia e de agranulocitose. A conclusão de uma revisão independente pela Cochrane Collaboration afirmou que "a deferiprona foi indicada para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia maior quando a desferroxamina for contraindicada ou inadequada".[42] Na prática clínica, deferiprona é usada como monoterapia em pacientes que não toleram nenhum outro quelante. A deferiprona pode ser usada em conjunto com desferroxamina ou deferasirox por pacientes com resposta insuficiente à monoterapia (particularmente aqueles com complicações de risco de vida decorrente da sobrecarga de ferro).

É importante ter uma boa adesão à terapia de quelação, pois a sobrecarga de ferro pode causar complicações cardiovasculares e endócrinas significativas. A importância de uma boa adesão foi enfatizada por uma metanálise de 18 estudos com pacientes dependentes de transfusão, que mostraram que a não adesão à terapia de quelação resulta em significativa morbidade cardíaca e endócrina e aumento do risco de morte por cardiopatia.[43]

O esquema de quelação pode precisar de ser intensificado se a carga de ferro for alta (por exemplo, após a adesão inadequada à terapia de quelação). É mais provável que isso ocorra em pacientes dependentes de transfusão, comparado com pacientes não dependentes de transfusão, em quem isso ocorre muito raramente.

Um esquema de intensificação deve ser iniciado quando:

1. A concentração hepática de ferro for de 8 a 15 mg Fe/g de peso seco ou a T2* for <20 mseg, sem cardiopatia clínica; ou
2. A concentração hepática de ferro for de >15 mg Fe/g de peso seco ou a T2* for <10 mseg, ou no início da cardiopatia clínica.

Para o esquema de intensificação somente, a desferroxamina deve ser fornecida por via subcutânea nas situações citadas em (1) acima ou por infusão intravenosa contínua em (2) acima.

Os pacientes com altas cargas de ferro por períodos prolongados apresentam alto risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. A quelação intensiva prolongada é necessária em tais casos, com melhora da função à medida que o ferro é removido do miocárdio.[\[44\]](#)

A vigilância dos sintomas e dos sinais de infecção é muito importante, especialmente em pacientes que se submeteram à esplenectomia. A terapia de quelação deve ser temporariamente suspensa se houver qualquer suspeita de doença bacteriana ou fúngica, até que ela seja corretamente tratada.

Transplante de células-tronco

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas é a única terapia atualmente disponível que oferece uma cura para a talassemia beta.[\[45\]](#)

O transplante de células-tronco é recomendado no início, antes de ocorrer muita deposição de ferro nos órgãos. Ele é essencialmente um procedimento eletivo e está associado a morbidade e mortalidade significativas. Vários fatores são considerados, incluindo a motivação dos progenitores e do paciente, a história de adesão terapêutica e a função dos órgãos antes do transplante. No momento atual, ele deve ser considerado para todos os pacientes com o fenótipo intermediário mais grave (dependência de transfusão, carga de ferro progressiva) com parente doador compatível e indicadores de prognóstico bons (classes 1 e 2 de Pesaro).

A classificação de Pesaro foi introduzida em 1990 e é baseada em 3 variáveis:

- Classe 1: grau de sobrecarga de ferro
- Classe 2: presença ou ausência de hepatomegalia
- Classe 3: presença ou ausência de fibrose na biópsia hepática.

Os doadores com compatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA) da mesma família são os mais frequentes provedores de células-tronco hematopoiéticas, apesar de, nos últimos anos, estarem sendo usadas fontes alternativas, incluindo os doadores compatíveis sem parentesco ou incompatíveis com parentesco[\[46\]](#) e sangue compatível do cordão umbilical com ou sem parentesco.[\[47\]](#) Os resultados foram genericamente superiores quando a medula óssea de irmãos compatíveis foi usada e, até hoje, essa é a fonte recomendada. Recentemente, os esquemas de condicionamento não ablativos também foram usados, com resultados inferiores, se comparados aos esquemas ablativos padrão.

A sobrevida geral sem talassemia beta é de 91% para a classe 1 e de 84% para a classe 2, com os da classe 3 tendo os desfechos significativamente piores.[\[48\]](#)

Esplenectomia

A esplenomegalia geralmente se desenvolve em pacientes com talassemia beta maior, como resultado de transfusões múltiplas, depósito de ferro e alguma eritropoiese extramedular ineficiente (especialmente em pacientes com transfusão inadequada). Isso geralmente resulta em hiperesplenismo, levando a um aumento na necessidade de transfusão secundário à sobrevida diminuída dos eritrócitos bem como a leucopenia e trombocitopenia. Com o aumento maciço, podem se desenvolver sintomas de distensão abdominal e dor no flanco. Apesar da falta de evidências de boa qualidade, a esplenectomia é recomendada para pacientes com grande frequência de transfusão de sangue (por exemplo, >200 mL/kg/ano de concentrado de eritrócitos).^{[21] [49] [22]} A esplenectomia resulta na redução da necessidade de transfusão, geralmente em 20% a 30% e, portanto, reduz a carga de ferro.

A esplenomegalia também é quase inevitável na talassemia beta intermédia, como um resultado da eritropoiese extramedular. Pode se desenvolver hiperesplenismo e a destruição dos eritrócitos pode provocar uma anemia profunda que precisa de transfusões. Apesar da falta de evidências de boa qualidade, a esplenectomia é recomendada neste cenário, pois pode reverter a pancitopenia e reduzir a necessidade de transfusões.^{[49] [50]}

A esplenectomia pode ser realizada laparoscopicamente se o baço não estiver marcadamente aumentado, mas pode ter de ser feita via laparotomia quando um aumento maciço estiver presente. Se houver cálculos biliares, a colecistectomia é recomendada simultaneamente. A esplenectomia parcial e a embolização da artéria esplênica não foram comprovadamente e consistentemente eficazes e, por isso, não são recomendadas.

Os pacientes que se submeteram à esplenectomia podem ter uma suscetibilidade aumentada a certas infecções bacterianas, especialmente pneumocócicas, e podem ter risco de desenvolvimento de tromboembolismo e hipertensão pulmonar, em parte como resultado da trombocitose que geralmente ocorre após o procedimento. A profilaxia com penicilina e a vacina contra pneumococos são recomendadas para todos os pacientes que se submeteram à esplenectomia.

A terapia de quelação deve ser temporariamente suspensa se houver qualquer suspeita de doença bacteriana ou fúngica, até que ela seja corretamente tratada.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
traço talassêmico beta		
	1a	aconselhamento genético + orientação sobre ferro
talassemia beta intermédia: não dependente de transfusão		
	1a	transfusão sanguínea em situações de anemia sintomática

Em curso		(resumo)
	adjunto	monitoramento + quelação de ferro
	mais	aconselhamento genético
talassemia beta intermédia: dependentes de transfusão		
	1a	transfusão regular
	mais	monitoramento + quelação de ferro
	mais	aconselhamento genético
	adjunto	esplenectomia
	adjunto	avaliação para transplante de células-tronco
talassemia beta maior		
	1a	transfusão regular
	mais	monitoramento + quelação de ferro
	mais	aconselhamento genético
	adjunto	esplenectomia
	adjunto	avaliação para transplante de células-tronco

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

traço talassêmico beta

- 1a aconselhamento genético + orientação sobre ferro**
- » Todos os pacientes com traço talassêmico beta precisam de aconselhamento genético.
 - » Geralmente, os pacientes com traço talassêmico beta são assintomáticos e não precisam de transfusões. Eles devem ser orientados a evitar a suplementação de ferro para anemia, a menos que realmente estejam com deficiência de ferro.

talassemia beta intermédia: não dependente de transfusão

- 1a transfusão sanguínea em situações de anemia sintomática**
- » Geralmente, os pacientes com talassemia beta intermédia não precisam de transfusões regulares (talassemia não dependente de transfusão). Eles são capazes de crescer e se desenvolver a uma velocidade quase normal, apesar da anemia.
 - » Ocasionalmente, os pacientes se tornam gravemente anêmicos e, como resultado, desenvolvem sintomas. Isso geralmente ocorre durante os períodos de maior estresse para o organismo, como no perioperatório ou durante uma doença ou infecção grave. Nessas ocasiões, pode ser necessário transfundir esses pacientes. Geralmente, o baço está aumentado, mas a esplenectomia é necessária somente quando o aumento for maciço.[51]

adjunto monitoramento + quelação de ferro

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

- » **deferasirox**: esquema inicial: 7-14 mg/kg por via oral (comprimido) uma vez ao dia, ou 10-20 mg/kg por via oral (suspensão) uma vez ao dia; esquema de intensificação: 14-28 mg/kg por via oral (comprimido) uma vez ao dia, ou 20-40 mg/kg por via oral (suspensão) uma vez ao dia

Em curso

O ajuste da dose é necessário em pacientes ingerindo sequestrantes de ácido biliar e algumas outras substâncias.

-ou-

OU

» **desferroxamina**: esquema inicial: 35-40 mg/kg/dia por infusão subcutânea administrados ao longo de 8-12 horas em 5-7 dias de cada semana; esquema de intensificação: 50 mg/kg/dia por infusão subcutânea/intravenosa administrados ao longo de 8-12 horas

Opções secundárias

» **deferiprona**: esquema inicial: 75 mg/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas; esquema de intensificação: 100 mg/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas

» A terapia de quelação deverá ser iniciada quando a concentração hepática de ferro for >5 mg Fe/g de peso seco.

» Mesmo na ausência de transfusões regulares, os pacientes com talassemia beta intermédia não dependentes de transfusão podem se tornar significativamente sobrecarregados com ferro devido ao aumento da absorção gastrointestinal de ferro, provocada pela eritropoiese ineficaz; no entanto, isso é um processo cumulativo que ocorre muito mais tarde, comparado com pacientes dependentes de transfusão. As complicações da sobrecarga de ferro são as mesmas, independentemente de como se desenvolvem. As transfusões intermitentes também contribuem para a sobrecarga de ferro.

» A taxa de carga de ferro é variável nesses pacientes; portanto, o monitoramento periódico da carga de ferro no organismo é essencial para que a terapia de quelação possa ser iniciada no momento adequado. O aumento consistente nos níveis de ferritina sérica ou transfusões intermitentes em um volume que, provavelmente, exigirá quelação (por exemplo, 6 a 8 transfusões de 15 mL/kg cada) devem desencadear a avaliação por RNM da concentração hepática de ferro em R2 (1/T2) ou R2* (1/T2*).^{[27] [28]} Recomenda-se precaução ao interpretar o nível de ferritina sérica, pois não é um indicador confiável da carga total de ferro no organismo ou como parâmetro de monitoramento da atividade do quelador.^[29]

Em curso

» Quando o paciente está recebendo terapia de quelação, recomenda-se fazer uma RNM anualmente ou antes de qualquer alteração no esquema de quelação.[23]

» A terapia de quelação com desferroxamina ou deferasirox deve ser considerada para pacientes com talassemia beta não dependentes de transfusão quando a concentração hepática de ferro for >5 mg Fe/g de peso seco. O deferasirox é particularmente eficaz na redução da carga de ferro em pacientes com talassemia beta intermédia não dependente de transfusão.[38] A quelação pode ser suspensa quando a concentração hepática de ferro for <3 mg Fe/g de peso seco (e reiniciada apenas quando for >5 mg Fe/g de peso seco).[23]

» Duas formulações de deferasirox estão disponíveis: um comprimido dispersível que deve ser tomado com o estômago vazio; e um comprimido revestido por película e ingerido inteiro com uma refeição leve ou esmagado e misturado com a comida.

» A monoterapia com deferiprona pode ser considerada somente em pacientes que não toleram desferroxamina ou deferasirox. Ela pode ser usada em conjunto com desferroxamina ou deferasirox por pacientes com resposta insuficiente à monoterapia (particularmente aqueles com complicações de risco de vida decorrente da sobrecarga de ferro); no entanto, os pacientes não dependentes de transfusão quase nunca precisam de terapia de quelação combinada.

» Embora seja rara em pacientes não dependentes de transfusão, a quelação pode precisar ser intensificada caso a carga de ferro seja alta, para prevenir a progressão de danos no coração, fígado e outros órgãos. A carga de ferro alta geralmente ocorre pela adesão inadequada ao regime de quelação. Os pacientes com altas cargas de ferro por períodos prolongados apresentam alto risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. A quelação intensiva prolongada é necessária em tais casos, com melhora da função à medida que o ferro é removido do miocárdio.[44]

» Um esquema de intensificação deve ser iniciado quando: (1) a concentração hepática de ferro for de 8 a 15 mg Fe/g de peso seco, ou T2* (um parâmetro de relaxamento oriundo da falta de uniformidade do campo magnético local, que está aumentado com a deposição de ferro) for <20 mseg, sem cardiopatia clínica; ou (2) a

Em curso

concentração hepática de ferro for >15 mg Fe/g de peso seco, ou T2* for <10 msec, ou houver surgimento da cardiopatia clínica.

» Para o esquema de intensificação somente, a desferroxamina deve ser fornecida por via subcutânea nas situações citadas em (1) acima ou por infusão intravenosa contínua em (2) acima.

» A vigilância dos sintomas e dos sinais de infecção é muito importante, especialmente em pacientes que se submeteram à esplenectomia. A terapia de quelação deve ser temporariamente suspensa se houver qualquer suspeita de doença bacteriana ou fúngica, até que ela seja corretamente tratada.

mais aconselhamento genético

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os indivíduos com talassemia beta intermédia devem receber aconselhamento genético.

**talassemia beta intermédia:
dependentes de transfusão**

1a transfusão regular

» Alguns pacientes com talassemia beta intermediária podem apresentar anemia profunda causada pela eritropoiese ineficiente, que pode levar à letargia, à intolerância a esforço e ao mal-estar geral. Em longo prazo, isso provocará deficiência de crescimento e desenvolvimento bem como alterações na aparência e na compleição física. Isso pode incluir anormalidades ósseas do crânio, alterações esqueléticas e distensão abdominal por causa da hepatoesplenomegalia evidente.

» Esses pacientes podem precisar de transfusões regulares para tratar os sintomas e reduzir o risco de complicações; portanto, são considerados dependentes de transfusão e devem ser tratados de maneira similar aos pacientes com talassemia beta maior.

mais monitoramento + quelação de ferro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **desferroxamina:** esquema inicial: 35-40 mg/kg/dia por infusão subcutânea administrados ao longo de 8-12 horas em 5-7 dias de cada

Em curso

semana; esquema de intensificação: 50 mg/kg/dia por infusão subcutânea/intravenosa administrados ao longo de 8-12 horas

OU

» **deferasirox**: esquema inicial: 7-14 mg/kg por via oral (comprimido) uma vez ao dia, ou 10-20 mg/kg por via oral (suspensão) uma vez ao dia; esquema de intensificação: 14-28 mg/kg por via oral (comprimido) uma vez ao dia, ou 20-40 mg/kg por via oral (suspensão) uma vez ao dia

O ajuste da dose é necessário em pacientes ingerindo sequestrantes de ácido biliar e algumas outras substâncias.

Opções secundárias

» **deferiprona**: esquema inicial: 75 mg/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas; esquema de intensificação: 100 mg/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **deferiprona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **desferroxamina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **deferasirox**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A terapia de quelação deverá ser iniciada quando a concentração hepática de ferro for >5 mg Fe/g de peso seco e as transfusões forem continuadas.

» Uma concentração hepática de ferro >5 mg Fe/g de peso seco geralmente é alcançada após 6 a 8 transfusões de eritrócitos a 15 mL/kg. Para crianças pequenas (que precisam de ferro para crescer e se desenvolver), a quelação não é usada até aos 2 anos de idade; nessa idade, elas devem fazer uma RNM para obter uma medição basal da concentração hepática de ferro. Crianças maiores devem fazer uma RNM para avaliar a concentração hepática de ferro após 9 a 12 transfusões de eritrócitos; nesse momento, a quelação pode estar indicada. A concentração hepática de ferro pode ser estimada utilizando o seguinte cálculo: ingestão total de ferro na transfusão (isto é, volume total

Em curso

de eritrócitos puros concentrados transfundido [mL/kg] multiplicado pela [%] de hematócritos das unidades de eritrócitos transfundidos) dividido por 10.6.[32]

» Uma metanálise de 18 estudos com pacientes com talassemia beta dependente de transfusão ressaltou a importância da adesão à terapia de quelação.[43] A análise mostrou que a não adesão resulta em uma morbidade cardíaca e endócrina significativa e no aumento do risco de morte por cardiopatia.

» Há indícios de que a normalização da carga de ferro total no organismo de pacientes dependentes de transfusão pode apresentar os benefícios adicionais de melhorar a tolerância à glicose e reduzir outros depósitos endócrinos de ferro.[19] [20] No entanto, estudos maiores são necessários para confirmar esses achados.

» A desferroxamina é o quelador de primeira escolha para pacientes que recebem transfusão regularmente.1[A]Evidence

» O deferasirox (com meia-vida plasmática de 12 a 16 horas) é uma alternativa à desferroxamina. Sua administração por via oral uma vez ao dia significa que o medicamento estará presente na circulação durante todo o dia, permitindo a captação eficaz e constante de ferro. Muitos hematologistas utilizam esse agente como a forma primária de terapia de quelação de ferro, por apresentar boa segurança e bom perfil de eficácia, uma via de administração conveniente e, portanto, um potencial para melhor adesão.[39] [40]

» Duas formulações de deferasirox estão disponíveis: um comprimido dispersível que deve ser tomado com o estômago vazio; e um comprimido revestido por película e ingerido inteiro com uma refeição leve ou esmagado e misturado com a comida.

» Deferiprona pode ser considerada em pacientes que não toleram desferroxamina ou deferasirox.

» A quelação pode precisar ser intensificada caso a carga de ferro seja alta, para prevenir a progressão de danos no coração, fígado e outros órgãos. A carga de ferro alta geralmente ocorre pela adesão inadequada ao regime de quelação. Os pacientes com altas cargas de ferro por períodos prolongados apresentam alto risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. A quelação intensiva prolongada

Em curso

é necessária em tais casos, com melhora da função à medida que o ferro é removido do miocárdio.[44]

» Um esquema de intensificação deve ser iniciado quando: (1) a concentração hepática de ferro for de 8 a 15 mg Fe/g de peso seco, ou a T2* for de <20 msec, sem cardiopatia clínica; ou (2) a concentração hepática de ferro for >15 mg Fe/g de peso seco, ou a T2* for de <10 msec, ou ocorrer cardiopatia clínica.

» Para o esquema de intensificação somente, a desferroxamina deve ser fornecida por via subcutânea nas situações citadas em (1) acima ou por infusão intravenosa contínua em (2) acima.

» Em pacientes com complicações de risco de vida decorrentes da sobrecarga de ferro, a deferiprona pode ser usada em conjunto com desferroxamina ou deferasirox para intensificar a quelação.

» A vigilância dos sintomas e dos sinais de infecção é muito importante, especialmente em pacientes que se submeteram à esplenectomia. A terapia de quelação deve ser temporariamente suspensa se houver qualquer suspeita de doença bacteriana ou fúngica, até que ela seja corretamente tratada.

mais aconselhamento genético

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os indivíduos com talassemia beta intermédia devem receber aconselhamento genético.

adjunto esplenectomia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A esplenomegalia também é quase inevitável na talassemia beta intermédia, como um resultado da eritropoiese extramedular. Pode se desenvolver hiperesplenismo e a destruição dos eritrócitos pode provocar uma anemia profunda que precisa de transfusões. Apesar da falta de evidências de boa qualidade, a esplenectomia é recomendada neste cenário, pois pode reverter a pancitopenia e reduzir a necessidade de transfusões.[49] [50]

» A esplenectomia pode ser realizada laparoscopicamente se o baço não estiver marcadamente aumentado, mas pode ter de ser feita via laparotomia quando um aumento

Em curso

maciço estiver presente. Se houver cálculos biliares, a colecistectomia é recomendada simultaneamente. A esplenectomia parcial e a embolização da artéria esplênica não foram comprovadamente e consistentemente eficazes e, por isso, não são recomendadas.

» Os pacientes que se submeteram à esplenectomia podem ter uma suscetibilidade aumentada a certas infecções bacterianas, especialmente pneumocócicas, e podem ter risco de desenvolvimento de tromboembolismo e hipertensão pulmonar, em parte como resultado da trombocitose que geralmente ocorre após o procedimento. A profilaxia com penicilina e a vacina contra pneumococos são recomendadas para todos os pacientes que se submeteram à esplenectomia.

» A terapia de quelação deve ser temporariamente suspensa se houver qualquer suspeita de doença bacteriana ou fúngica, até que ela seja corretamente tratada.

adjunto

avaliação para transplante de células-tronco

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas é a única terapia atualmente disponível que oferece uma cura para a talassemia beta.[45]

» O transplante de células-tronco é recomendado no início, antes de ocorrer muita deposição de ferro nos órgãos. Ele é essencialmente um procedimento eletivo e está associado a morbidade e mortalidade significativas. Vários fatores são considerados, incluindo a motivação dos progenitores e do paciente, a história de adesão terapêutica e a função dos órgãos antes do transplante. No momento atual, ele deve ser considerado para todos os pacientes com o fenótipo intermediário mais grave (dependência de transfusão, carga de ferro progressiva) com parente doador compatível e indicadores de prognóstico bons (classes 1 e 2 de Pesaro).

» É provável que, futuramente, com esquemas de condicionamento menos tóxicos e a profilaxia eficaz da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), uma redução na morbidade possa permitir um uso mais amplo dessa modalidade de tratamento.

talassemia beta maior

Em curso

1a transfusão regular

» As transfusões de eritrócitos regulares e terapia quelante de ferro são a base do tratamento da talassemia beta maior.

» As metas do tratamento são manter um nível de hemoglobina que permita um crescimento e desenvolvimento normais, sem danos aos órgãos pela hipóxia crônica e suprimir a eritropoiese ineficaz, que pode contribuir para alterações esqueléticas com um desfecho cosmético desfavorável. Se não tratada, a anemia grave decorrente de eritropoiese ineficiente, causaria insuficiência cardíaca e morte no primeiro ou segundo ano de vida.

» Para alcançar essas metas, o objetivo do tratamento deve ser manter o nível de hemoglobina acima de 100 g/L (10 g/dL) o tempo todo.[22] Na prática, isso é alcançado por transfusões de 10 a 15 mL/kg de concentrado de eritrócitos em intervalos de 2 a 4 semanas, durante a infância. Quando a criança chegar à idade adulta, o esquema é de 2 unidades de eritrócitos a cada 3 a 4 semanas. A maioria dos pacientes desenvolverá hiperesplenismo nesse esquema, geralmente aos 8 a 10 anos de idade, resultando no aumento dos requisitos de transfusão, por causa da sobrevida diminuída das células transfundidas. Quando as necessidades de transfusão ultrapassarem 200 mL/kg/ano, normalmente recomenda-se a esplenectomia, pois isso pode reduzir eficazmente a necessidade de transfusão em até 20% a 30%.[22] [21]

» Também é necessário o monitoramento da carga de ferro no organismo, da eficácia de quelação e do desenvolvimento de complicações relacionadas à sobrecarga de ferro.

mais monitoramento + quelação de ferro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **desferroxamina**: esquema inicial: 35-40 mg/kg/dia por infusão subcutânea administrados ao longo de 8-12 horas em 5-7 dias de cada semana; esquema de intensificação: 50 mg/kg/dia por infusão subcutânea/intravenosa administrados ao longo de 8-12 horas

OU

Em curso

» **deferasirox**: esquema inicial: 7-14 mg/kg por via oral (comprimido) uma vez ao dia, ou 10-20 mg/kg por via oral (suspensão) uma vez ao dia; esquema de intensificação: 14-28 mg/kg por via oral (comprimido) uma vez ao dia, ou 20-40 mg/kg por via oral (suspensão) uma vez ao dia
O ajuste da dose é necessário em pacientes ingerindo sequestrantes de ácido biliar e algumas outras substâncias.

Opções secundárias

» **deferiprona**: esquema inicial: 75 mg/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas; esquema de intensificação: 100 mg/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **deferiprona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **desferroxamina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **deferasirox**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A terapia de quelação deverá ser iniciada quando a concentração hepática de ferro for >5 mg Fe/g de peso seco e as transfusões forem continuadas.

» Uma concentração hepática de ferro >5 mg Fe/g de peso seco geralmente é alcançada após 6 a 8 transfusões de eritrócitos a 15 mL/kg. Para crianças pequenas (que precisam de ferro para crescer e se desenvolver), a quelação não é usada até aos 2 anos de idade; nessa idade, elas devem fazer uma RNM para obter uma medição basal da concentração hepática de ferro. Crianças maiores devem fazer uma RNM para avaliar a concentração hepática de ferro após 9 a 12 transfusões de eritrócitos; nesse momento, a quelação pode estar indicada. A concentração hepática de ferro pode ser estimada utilizando o seguinte cálculo: ingestão total de ferro na transfusão (isto é, volume total de eritrócitos puros concentrados transfundido [mL/kg] multiplicado pela [%] de hematócritos das unidades de eritrócitos transfundidos) dividido por 10.6.[32]

» Os pacientes com talassemia beta maior devem continuar com a quelação, enquanto

Em curso

receberem transfusões e, às vezes, após o transplante, para manter a carga de ferro no organismo abaixo do limite para desenvolvimento de complicações.[52]

» Uma metanálise de 18 estudos com pacientes com talassemia beta dependente de transfusão ressaltou a importância da adesão à terapia de quelação.[43] A análise mostrou que a não adesão resulta em uma morbidade cardíaca e endócrina significativa e no aumento do risco de morte por cardiopatia.

» Há indícios de que a normalização da carga de ferro total no organismo de pacientes dependentes de transfusão pode apresentar os benefícios adicionais de melhorar a tolerância à glicose e reduzir outros depósitos endócrinos de ferro.[19] [20] No entanto, estudos maiores são necessários para confirmar esses achados.

» A desferroxamina é o quelador de primeira escolha para pacientes que recebem transfusão regularmente.1[A]Evidence

» O deferassirox (com meia-vida plasmática de 12 a 16 horas) é uma alternativa à desferroxamina. Sua administração por via oral uma vez ao dia significa que o medicamento estará presente na circulação durante todo o dia, permitindo a captação eficaz e constante de ferro. Muitos hematologistas utilizam esse agente como a forma primária de terapia de quelação de ferro, por apresentar boa segurança e bom perfil de eficácia, uma via de administração conveniente e, portanto, um potencial para melhor adesão.[39] [40]

» Duas formulações de deferassirox estão disponíveis: um comprimido dispersível que deve ser tomado com o estômago vazio; e um comprimido revestido por película e ingerido inteiro com uma refeição leve ou esmagado e misturado com a comida.

» Deferiprona pode ser considerada em pacientes que não toleram desferroxamina ou deferassirox.

» A quelação pode precisar ser intensificada caso a carga de ferro seja alta, para prevenir a progressão de danos no coração, fígado e outros órgãos. A carga de ferro alta geralmente ocorre pela adesão inadequada ao regime de quelação. Os pacientes com altas cargas de ferro por períodos prolongados apresentam alto risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. A quelação intensiva prolongada

Em curso

é necessária em tais casos, com melhora da função à medida que o ferro é removido do miocárdio.[44]

» Um esquema de intensificação deve ser iniciado quando: (1) a concentração hepática de ferro for de 8 a 15 mg Fe/g de peso seco, ou a T2* for de <20 msec, sem cardiopatia clínica; ou (2) a concentração hepática de ferro for >15 mg Fe/g de peso seco, ou a T2* for de <10 msec, ou ocorrer cardiopatia clínica.

» Para o esquema de intensificação somente, a desferroxamina deve ser fornecida por via subcutânea nas situações citadas em (1) acima ou por infusão intravenosa contínua em (2) acima.

» Em pacientes com complicações de risco de vida decorrentes da sobrecarga de ferro, a deferiprona pode ser usada em conjunto com desferroxamina ou deferasirox para intensificar a quelação.

» A vigilância dos sintomas e dos sinais de infecção é muito importante, especialmente em pacientes que se submeteram à esplenectomia. A terapia de quelação deve ser temporariamente suspensa se houver qualquer suspeita de doença bacteriana ou fúngica, até que ela seja corretamente tratada.

mais aconselhamento genético

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os indivíduos com talassemia beta maior devem receber aconselhamento genético.

adjunto esplenectomia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A esplenomegalia geralmente se desenvolve em pacientes com talassemia beta maior, como resultado de transfusões múltiplas, depósito de ferro e alguma eritropoiese extramedular ineficiente (especialmente em pacientes com transfusão inadequada). Isso geralmente resulta em hiperesplenismo, levando a um aumento na necessidade de transfusão secundário à sobrevida diminuída dos eritrócitos bem como à leucopenia e trombocitopenia. Com o aumento maciço, podem se desenvolver os sintomas de distensão abdominal e dor no flanco.

» Apesar da falta de evidências de boa qualidade, a esplenectomia é recomendada para pacientes com grande frequência de

Em curso

transfusão de sangue (por exemplo, >200 mL/kg/ano de eritrócitos concentrados).^{[21] [49] [22]} Isso resulta na redução da necessidade de transfusão, geralmente em 20% a 30% e, portanto, reduz a carga de ferro.

» A esplenectomia pode ser realizada laparoscopicamente se o baço não estiver marcadamente aumentado, mas pode ter de ser feita via laparotomia quando um aumento maciço estiver presente. Se houver cálculos biliares, a colecistectomia é recomendada simultaneamente. A esplenectomia parcial e a embolização da artéria esplênica não foram comprovadamente e consistentemente eficazes e, por isso, não são recomendadas.

» Os pacientes que se submeteram à esplenectomia podem ter uma suscetibilidade aumentada a certas infecções bacterianas, especialmente pneumocócicas, e podem ter risco de desenvolvimento de tromboembolismo e hipertensão pulmonar, em parte como resultado da trombocitose que geralmente ocorre após o procedimento. A profilaxia com penicilina e a vacina contra pneumococos são recomendadas para todos os pacientes que se submeteram à esplenectomia.

» A terapia de quelação deve ser temporariamente suspensa se houver qualquer suspeita de doença bacteriana ou fúngica, até que ela seja corretamente tratada.

adjunto

avaliação para transplante de células-tronco

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas é a única terapia atualmente disponível que oferece uma cura para a talassemia beta.^[45]

» Ele é essencialmente um procedimento eletivo e está associado a morbidade e mortalidade significativas. No momento atual, ele deve ser considerado para os pacientes com parente doador compatível e indicadores de prognóstico bons (classes 1 e 2 de Pesaro).

» É provável que, futuramente, com esquemas de condicionamento menos tóxicos e a profilaxia eficaz da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), uma redução na morbidade possa permitir um uso mais amplo dessa modalidade de tratamento.

Novidades

Terapia gênica

A eficácia da transferência do gene da globina usando vetores lentivirais foi demonstrada em camundongos com mutações de globina beta humana.[53] [54] [55] Nesses experimentos, a expressão foi estável e razoavelmente bem sustentada, mesmo com baixas doses de vetor. Entretanto, vários problemas foram identificados, incluindo a instabilidade do vetor, a expressão variável e o potencial de mutagênese insercional.[56] [57] Um ensaio clínico em humanos usando o vetor autoinativado LentiGlobin está sendo conduzido.[58] As abordagens propostas incluem a correção da expressão do transgene da globina e a interferência do ácido ribonucleico (RNA).[59] a transferência do gene da globina por recombinação homóloga,[60] [61] a transferência do gene da hepcidina (HAMP) para reduzir a absorção de ferro intestinal[62] e o uso da terapia (gênica) antisense RNAm.[63] Estudos estão em andamento.

Estimulação da produção de hemoglobina F

A hidroxiureia pode elevar os níveis de hemoglobina em pacientes com talassemias não dependentes de transfusão, inclusive talassemia beta intermédia e talassemia beta Hb E,[64] mas não há evidências sólidas de que a hidroxiureia tem algum efeito sobre a redução da necessidade de transfusões nesses pacientes. Ficou comprovado que azacitidina, hidroxiureia (hidroxicarbamida), eritropoetina, derivados do butirato ou hemina, como agentes únicos ou combinados são eficazes em pacientes com talassemia beta intermédia com eritropoese adequada.[51] [65]

A activina prende os agentes para promover eritropoese eficaz

O luspatercept (ACE 536) é uma proteína de fusão recombinante contendo um domínio extracelular modificado do receptor da activina tipo IIB (ActRIIB). Ele liga ao GDF11 e outros ligantes, inibe a sinalização de Smad 2/3, e promove diferenciação eritroide de estágio tardio, melhorando a eritropoese ineficiente. Está em andamento um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de luspatercept em pacientes com talassemia beta (que precisam de transfusão regular).[66]

Recomendações

Monitoramento

Carga de ferro:

- O aumento consistente nos níveis de ferritina sérica ou transfusões intermitentes em um volume que, provavelmente, exigirá quelação (por exemplo, 6 a 8 transfusões de 15 mL/kg cada) devem desencadear a avaliação por RNM em R2 (1/T2) ou R2* (1/T2*) da concentração hepática de ferro.[27] [28] Recomenda-se precaução ao interpretar o nível de ferritina sérica, pois não é um indicador confiável da carga total de ferro no organismo ou como parâmetro de monitoramento da atividade do quelante[29]
- RNM cardíaca em T2* anualmente.

Cardiovasculares:

- RNM para avaliação da função (ecocardiografia com Doppler do tecido, se a RNM não for possível) anualmente
- Monitoramento com Holter anualmente.

Hepatobiliar:

- Monitoramento dos níveis de bilirrubina e de aspartato transaminase/alanina aminotransferase (AST/ALT) em cada transfusão, se estiver tomando deferasirox ou se a infecção por vírus da hepatite B ou C estiver ativa; menos frequentemente, se estiver tomando desferroxamina
- Sorologia para vírus da hepatite B e hepatite C anualmente.

Renal:

- Ureia e creatinina sérica em cada transfusão, se estiver tomando desferroxamina ou deferasirox
- Urinálise para proteinúria, um efeito tóxico do deferasirox.

Endócrina:

- Funções tireoidiana e paratireoide anualmente
- Densidade óssea anualmente
- Tolerância à glicose anualmente
- Hormônio do crescimento humano (HCH), função testicular e ovariana com base na idade e na indicação clínica.

Outros:

- Sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV) anualmente
- Visão e audição anualmente, se estiver tomando desferroxamina
- Função pulmonar a cada 2 anos.

Instruções ao paciente

Para os progenitores:

- A importância da educação, da adesão à quelação de ferro e o monitoramento da carga de ferro e das complicações devem ser levados muito a sério. O aconselhamento genético é fortemente

recomendado para progenitores com risco e nas futuras gestações em famílias que têm crianças com talassemia beta maior ou intermediária.

Para os pacientes:

- A educação e a participação em grupos de apoio são incentivadas. Deve-se enfatizar a importância da quelação de ferro e do monitoramento regular. A atividade física regular e uma dieta com quantidades apropriadas de cálcio e vitamina D devem ser encorajadas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações trombóticas	longo prazo	média
Com o aumento da expectativa de vida, as complicações trombóticas estão mais frequentes, especialmente em pacientes com talassemia intermediária.[78]		
complicações musculoesqueléticas	longo prazo	baixa
A sobrecarga de ferro pode causar artropatia devido ao depósito direto de ferro nas articulações. A osteopenia ou osteoporose pode ocorrer como resultado de vários fatores, como genética (por exemplo, polimorfismo no gene CO-LIA 1), hiperplasia da medula óssea e disfunção endócrina (isto é, secundária à sobrecarga de ferro).[74] [75] A suplementação de bifosfonato e sulfato de zinco foi associada ao aumento da densidade mineral óssea quando usada em pacientes com talassemia beta.[75] [76]		
complicações cutâneas associadas à sobrecarga de ferro	longo prazo	baixa
Podem ocorrer pigmentação e bronzeamento pela deposição direta de ferro.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações endócrinas associadas à sobrecarga de ferro	variável	alta
<p>A hipófise anterior é a mais frequentemente envolvida, resultando em crescimento lento, maturação sexual tardia e, frequentemente, infertilidade como resultado direto da deposição de ferro nas gônadas.[72] [73]</p> <p>As ilhotas pancreáticas também são suscetíveis aos efeitos tóxicos do ferro. A deficiência na secreção de insulina e a tolerância anormal à glicose geralmente precedem o desenvolvimento de diabetes insulino dependente (tipo 1) e podem ocorrer em pacientes com alta carga de ferro, em qualquer idade.</p> <p>Os pacientes devem ser acompanhados regularmente por um endocrinologista, por causa da propensão a todas essas complicações.</p> <p>Homens mais velhos podem apresentar disfunção no desempenho sexual e as mulheres podem desenvolver amenorreia secundária relacionada a deposição gonadal de ferro e a distúrbios na secreção de hormônios sexuais. A disfunção tireoidiana, apesar de incomum, também pode se manifestar em qualquer idade. A disfunção na paratireoide pode resultar em osteopenia ou osteoporose, sobretudo em pacientes com uma sobrecarga mais intensa de ferro.[74] [75] Em pacientes com talassemia beta, a suplementação de bifosfonato e sulfato de zinco está associada ao aumento da densidade mineral óssea.[75] [76]</p>		
reações transfusionais	variável	média
<p>Podem ser febre, alergias ou hemólise.</p> <p>Probabilidade variável, dependendo dos protocolos do banco de sangue e de transfusão. Geralmente, baixa a muito baixa, nos países desenvolvidos, e alta, em países em desenvolvimento.</p>		
infecção adquirida na transfusão	variável	média
<p>A transmissão de patógenos relacionados à transfusão, incluindo bactérias, vírus (vírus da imunodeficiência humana [HIV], vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, parvovírus, citomegalovírus [CMV]) e parasitas (malária).</p> <p>Os pacientes que adquiriram hepatite C na transfusão devem ser acompanhados por um hepatologista. Os dados sugerem que, apesar de a necessidade de transfusão ser bastante aumentada durante a terapia com ribavirina, é possível instituir um tratamento bem-sucedido em um subconjunto destes pacientes.[69] [70]</p> <p>Probabilidade variável, dependendo dos protocolos do banco de sangue e de transfusão (incluindo o rastreamento de doadores e testes de hemoderivados). Geralmente, baixa a muito baixa, nos países desenvolvidos, e alta, em países em desenvolvimento.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
aloimunização	variável	média
<p>Probabilidade variável, dependendo dos protocolos do banco de sangue e de transfusão. Geralmente, baixa a muito baixa, nos países desenvolvidos, e alta, em países em desenvolvimento.</p> <p>Prevenível até certo ponto, com compatibilidade limitada do fenótipo dos hemoderivados na transfusão, ou programas para limitar o número de exposições do doador (usando um perfil definido de doadores para pacientes específicos).</p>		
complicações cardiovasculares associadas à sobrecarga de ferro	variável	média
<p>Arritmias (taquicardias supraventriculares ou ventriculares, batimentos prematuros ventriculares e atriais, bloqueio cardíaco e fibrilação atrial) e disfunção contrátil levando à insuficiência cardíaca congestiva são possíveis complicações associadas à sobrecarga de ferro. Elas podem ser observadas com o aumento da gravidade da carga de ferro. Frequentemente, as arritmias assintomáticas são observadas somente no monitoramento por Holter. O monitoramento separado do ferro cardíaco por ressonância nuclear magnética (RNM) e a avaliação regular por um cardiologista são altamente recomendados.[71]</p>		
risco de infecção/complicações da esplenectomia	variável	média
<p>Os pacientes que se submeteram à esplenectomia podem ter uma suscetibilidade aumentada a certas infecções bacterianas, especialmente pneumocócicas, e podem ter risco de desenvolvimento de tromboembolismo e hipertensão pulmonar, em parte como resultado da trombocitose que geralmente ocorre após o procedimento. A profilaxia com penicilina e a vacina contra pneumococos são recomendadas para todos os pacientes que se submeteram à esplenectomia.</p>		
cálculos biliares	variável	média
<p>O desenvolvimento de cálculos biliares pode ser mais comum na talassemia beta intermediária que na talassemia beta maior.</p>		
hipertensão pulmonar	variável	média
<p>O desenvolvimento de hipertensão pulmonar pode ser mais comum na talassemia beta intermediária que na talassemia beta maior.[77]</p>		
compressão da medula	variável	média
<p>Complicações adicionais incluem o desenvolvimento de massas extramedulares de tecido eritropoiético, especialmente relacionadas à coluna espinal. Essas massas podem causar efeitos de pressão na medula espinal e nas estruturas intratorácicas e intra-abdominais.</p>		
úlceras da perna	variável	média
<p>As úlceras na perna podem se desenvolver como resultado da anemia e hipóxia crônicas, sendo um problema especialmente incômodo e crônico.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
gota	variável	média
O pseudoxantoma elástico e a gota secundária também podem se desenvolver com maior frequência na talassemia beta intermediária.[51]		
crise aplástica	variável	média
As crises aplásticas relacionadas à infecção pelo parvovírus B19 podem se desenvolver em pacientes com talassemia beta intermediária que não receberam transfusão e apresentam alta renovação de eritrócitos e baixa capacidade de reserva na medula. Isso pode precisar de suporte transfusional, mas é geralmente autolimitado.		
complicações hepatobiliares associadas à sobrecarga de ferro	variável	baixa
Com sobrecarga leve a moderada, o fígado não está aumentado e a função é normal. No entanto, a hepatomegalia e a disfunção hepática com icterícia podem ser observadas quando a sobrecarga é grave. A carga progressiva leva à fibrose com cicatrização, regeneração micronodular e progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular.[67]		

Prognóstico

Traço talassêmico beta

Nenhuma diferença na expectativa de vida normal.

Talassemia beta intermediária

Pode ter alterações cosméticas significativas na aparência, potencialmente interferindo na qualidade de vida. Terá sobrecarga de ferro em grau variável e a morbidade pode depender do manejo dessa complicação. A co-hereditariedade de outras mutações, como as da hemocromatose hereditária, síndrome de Gilbert ou síndromes trombolíticas, pode modificar a morbidade desta condição.[51] As complicações relacionadas à sobrecarga de ferro transfusional, que podem se manifestar em pacientes que recebem transfusões múltiplas, são similares às da talassemia beta maior.

Talassemia beta maior

Se não tratada, a talassemia beta maior é geralmente fatal nos primeiros poucos anos de vida, sendo a morte resultante de insuficiência cardíaca secundária à anemia grave. As transfusões regulares permitem uma qualidade de vida e sobrevida evidentemente melhoradas; a sobrevida varia de acordo com a década de nascimento da pessoa. Com as melhoras na transfusão e nas práticas de quelação, a sobrevida melhorou dramaticamente nas últimas 3 a 4 décadas; em pessoas nascidas nos últimos 20 anos aproximadamente, a sobrevida esperada é quase normal, se o tratamento for correto.[67] A causa principal de morte ainda é a insuficiência cardíaca, que resulta da cardiomiopatia grave induzida por ferro em pacientes com quelação insuficiente. Outras complicações (por exemplo, risco de infecção/complicações da esplenectomia) provocam morbidade significativa.[68]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK

Publicado por: UK Thalassaemia Society

Última publicação em:
2016

Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia, 3rd edition

Publicado por: Thalassaemia International Federation

Última publicação em:
2014

Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia

Publicado por: Thalassaemia International Federation

Última publicação em:
2013

América do Norte

Guidelines for diagnosis and management of beta-thalassemia intermedia

Publicado por: Pediatric Hematology and Oncology

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK

Publicado por: UK Thalassaemia Society

Última publicação em:
2016

Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia, 3rd edition

Publicado por: Thalassaemia International Federation

Última publicação em:
2014

Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia

Publicado por: Thalassaemia International Federation

Última publicação em:
2013

Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major

Publicado por: Society for the Study of Thalassemia and Hemoglobinopathies

Última publicação em:
2008

América do Norte

Guidelines for diagnosis and management of beta-thalassemia intermedia

Publicado por: Pediatric Hematology and Oncology

Última publicação em:
2014

América Latina

Guidelines on beta-thalassemia major - regular blood transfusion therapy

Publicado por: Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy, and Cell Therapy

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [CDC: facts about thalassemia](#) (*external link*)
-

Nível de evidência

1. Prevenção da sobrecarga de ferro: há evidências de alta qualidade de que a deferoxamina (desferroxamina), usada regularmente na dose apropriada, seja um quelante eficaz que pode manter um equilíbrio de ferro em pacientes com talassemia beta que passam por transfusões regulares.[\[34\]](#)
[\[35\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Prevenção da sobrecarga de ferro: há evidências de alta qualidade de que o deferassirox na dose aprovada seja um quelante eficaz e que pode manter um paciente em equilíbrio de ferro. Entretanto, ele não é capaz de alcançar o equilíbrio de ferro negativo nessa dose, apesar de que, em altas doses, seja possível alcançar isso com sucesso em pacientes com uma alta carga de ferro no organismo.[\[36\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Prevenção da sobrecarga de ferro: há evidências de qualidade moderada de que a deferiprona possa ser mais eficaz que a deferoxamina (desferroxamina) na remoção do ferro do coração de pacientes com talassemia beta que passam por transfusões regulares.[\[41\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012;379:373-383.
- Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, et al., eds. *The molecular basis of blood diseases*. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1994:157-205.
- Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev*. 2002;16:81-85.
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, et al. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2011;152:512-523.
- Porter JB. Optimizing iron chelation strategies in beta-thalassaemia major. *Blood Rev*. 2009;23(suppl 1):S3-S7.
- Cunningham MJ. Update on thalassemia: clinical care and complications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:215-227.

Referências

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012;379:373-383.
2. Thein SL. Beta-thalassaemia prototype of a single gene disorder with multiple phenotypes. *Int J Hematol*. 2002;76(suppl 2):96-104.
3. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc*. 1925;37:29-30.
4. Livingstone FB. Frequency of hemoglobin variants. New York, NY: Oxford University Press; 1985.
5. Weatherall DJ. Common genetic disorders of the red cell and the "malaria hypothesis". *Ann Trop Med Parasitol*. 1987;81:539-548.
6. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to plasmodium falciparum. *Nature*. 1977;270:171-173.
7. Brockelman CR, Wongsattayanont B, Tan-ariya P, et al. Thalassemic erythrocytes inhibit in vitro growth of plasmodium falciparum. *J Clin Microbiol*. 1987;25:56-60. [Texto completo](#)
8. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001;79:704-712. [Texto completo](#)
9. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;850:251-269.

10. Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of beta-thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Rev Hematol*. 2010;3:103-117.
11. Fu XH, Liu DP, Liang CC. Chromatin structure and transcriptional regulation of the beta-globin locus. *Exp Cell Res*. 2002;278:1-11.
12. Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, et al., eds. *The molecular basis of blood diseases*. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1994:157-205.
13. Thein SL. Dominant beta thalassaemia: molecular basis and pathophysiology. *Br J Haematol*. 1992;80:273-277.
14. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Genotype-phenotype correlations in beta-thalassemias. *Blood Rev*. 1994;8:1-12.
15. Gardenghi S, Grady RW, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in beta-thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:1089-1107.
16. Galanello R. Recent advances in the molecular understanding of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev*. 2012;26(suppl 1):S7-S11.
17. Novak RW. Red blood cell distribution width in pediatric microcytic anemias. *Pediatrics*. 1987;80:251-254.
18. Mentzer WC Jr. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*. 1973;1:882.
19. Berdoukas V, Farmaki K, Wood JC, et al. Iron chelation in thalassemia: time to reconsider our comfort zones. *Expert Rev Hematol*. 2011;4:17-26.
20. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2010;148:466-475. [Texto completo](#)
21. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al; Thalassaemia International Federation. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd ed. 2014. <http://www.thalassaemia.org.cy/> (last accessed 8 July 2017). [Texto completo](#)
22. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol*. 1995;32:262-268.
23. Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, et al. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol*. 2013;88:409-415. [Texto completo](#)
24. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol*. 2004;124:697-711.
25. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:183-190.

26. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997;89:739-761. [Erratum in: *Blood*. 1997;89:2621.] [Texto completo](#)
27. Gandon Y, Olivieri D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004 Jan 31;363(9406):357-62.
28. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105:855-861. [Texto completo](#)
29. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2000;110:971-977.
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;22:2171-2179. [Texto completo](#)
31. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, et al. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;47:166-175.
32. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 2000;343:327-331.
33. Sheth S. Iron chelation: an update. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:179-185.
34. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994;331:567-573. [Texto completo](#)
35. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (8):CD004450. [Texto completo](#)
36. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006;107:3455-3462. [Texto completo](#)
37. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy of deferiasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood*. 2010;115:2364-2371.
38. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferiasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120:970-977. [Texto completo](#)
39. Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, et al. Deferiasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD007476. [Texto completo](#)
40. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Iron chelation with deferiasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 2011;118:884-893. [Erratum in: *Blood*. 2011;118:5060.] [Texto completo](#)

41. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738-3744. [Texto completo](#)
42. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004839. [Texto completo](#)
43. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion*. 2007;47:1919-1929.
44. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000;95:1229-1236. [Texto completo](#)
45. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev*. 2002;16:81-85.
46. Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:815-821. [Texto completo](#)
47. Kanathezath B, Walters MC. Umbilical cord blood transplantation for thalassemia major. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:1165-1177.
48. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. New approach to bone marrow transplantation in thalassemia. *Haematologica*. 1990;75(suppl 5):111-121.
49. Easow Mathew M, Sharma A, Aravindakshan R. Splenectomy for people with thalassaemia major or intermedia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD010517. [Texto completo](#)
50. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2013. [Texto completo](#)
51. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, et al. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2011;152:512-523.
52. Porter JB. Optimizing iron chelation strategies in beta-thalassaemia major. *Blood Rev*. 2009;23(suppl 1):S3-S7.
53. May C, Rivella S, Callegari J, et al. Therapeutic haemoglobin synthesis in beta-thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human beta-globin. *Nature*. 2000;406:82-86.
54. May C, Rivella S, Chadburn A, et al. Successful treatment of murine beta-thalassemia intermedia by transfer of the human beta-globin gene. *Blood*. 2002;99:1902-1908. [Texto completo](#)
55. Malik P, Arumugam PI, Yee JK, et al. Successful correction of the human Cooley's anemia beta-thalassemia major phenotype using a lentiviral vector flanked by the chicken hypersensitive site 4 chromatin insulator. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:238-249.

56. Persons DA. The challenge of obtaining therapeutic levels of genetically modified hematopoietic stem cells in beta-thalassemia patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:69-74.
57. Yannaki E, Emery DW, Stamatoyannopoulos G. Gene therapy for beta-thalassaemia: the continuing challenge. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:e31.
58. Bank A, Dorazio R, Leboulch P. A phase I/II clinical trial of beta-globin gene therapy for beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:308-316.
59. Samakoglu S, Lisowski L, Budak-Alpdogan T, et al. A genetic strategy to treat sickle cell anemia by coregulating globin transgene expression and RNA interference. *Nat Biotechnol.* 2006;24:89-94.
60. Chang JC, Ye L, Kan YW. Correction of the sickle cell mutation in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:1036-1040. [Texto completo](#)
61. Wu LC, Sun CW, Ryan TM, et al. Correction of sickle cell disease by homologous recombination in embryonic stem cells. *Blood.* 2006;108:1183-1188. [Texto completo](#)
62. Gardenghi S, Ramos P, Follenzi A, et al. Hfe and Hfe in iron overload in beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:221-225.
63. Suwanmanee T, Sierakowska H, Lacerra G, et al. Restoration of human beta-globin gene expression in murine and human IVS2-654 thalassemic erythroid cells by free uptake of antisense oligonucleotides. *Mol Pharmacol.* 2002;62:545-553. [Texto completo](#)
64. Foong WC, Ho JJ, Loh CK, et al. Hydroxyurea for reducing blood transfusion in non-transfusion dependent beta thalassaemias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(10):CD011579. [Texto completo](#)
65. Wilber A, Nienhuis AW, Persons DA. Transcriptional regulation of fetal to adult hemoglobin switching: new therapeutic opportunities. *Blood.* 2011;117:3945-3953. [Texto completo](#)
66. ClinicalTrials.gov. An efficacy and safety study of luspatercept (ACE-536) versus placebo in adults who require regular red blood cell transfusions due to beta (β) thalassemia (BELIEVE). July 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 6 September 2017). [Texto completo](#)
67. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-47.
68. Cunningham MJ. Update on thalassemia: clinical care and complications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24:215-227.
69. Alavian S-MT. Treatment of chronic hepatitis C in polytransfused thalassaemic patients: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2010;17:236-244.
70. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood.* 2010;116:2875-2883. [Texto completo](#)

71. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail*. 2010;3:451-458. [Texto completo](#)
72. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, et al. Endocrine complications in patients with thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5:642-648.
73. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:61-68.
74. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with beta thalassemia major. *Bone*. 2011;48:425-432.
75. Bhardwaj A, Swe KM, Sinha NK, et al. Treatment for osteoporosis in people with β -thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(3):CD010429. [Texto completo](#)
76. Skordis N, Toumba M. Bone disease in thalassaemia major: recent advances in pathogenesis and clinical aspects. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;8(suppl 2):300-306.
77. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation*. 2011;123:1227-1232.
78. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, et al. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:231-236.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Sujit Sheth, MD

Professor of Clinical Pediatrics

Weill-Cornell Medical College, New York, NY

DIVULGAÇÕES: SS is a consultant for Novartis Pharmaceuticals, makers of Desferal (deferoxamine), Exjade (deferasirox) and Jadenu (deferasirox); for Apopharma, maker of Ferriprox (deferiprone); and for Celgene, which is conducting trials with Luspatercept. SS is also an author of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Christoph Pechlaner, MD

Associate Professor of Medicine

Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

DIVULGAÇÕES: CP declares that he has no competing interests.

Michael R. Jeng, MD

Associate Professor

Pediatric Hematology & Oncology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA

DIVULGAÇÕES: MRJ declares that he has no competing interests.