

CAPÍTULO 5

TALASSEMIAS

Maria Eugênia Scanavachi Tonon

Lívia Figueiredo de Araújo

Maria Clara Tavares Xavier

Gérsika Bitencourt Santos

INTRODUÇÃO

A talassemia é um grave problema de saúde pública, afetando aproximadamente 1 a 5% da população mundial. Esta é uma hemoglobinopatia hereditária, genética e quantitativa, provocada por uma série de mutações diversas que resultam em uma produção insuficiente de uma ou mais cadeias de hemoglobina (Hb). Isso resulta na formação de agregados instáveis nas células eritróides, promovendo a destruição precoce das células vermelhas do sangue, resultando em fenótipos que podem variar de graves a clinicamente silenciosos. Essa patologia pode ser classificada principalmente em alfa e beta, as quais se dividem em menor, maior ou intermedia (TAHER *et al.*, 2018).

No Brasil, a β-talassemia, marcada pela redução ou eliminação da síntese da cadeia β-globina, é a forma mais comum, especialmente devido à miscigenação das populações de ascendência mediterrânea e africana. As mutações mais frequentes são HBB:c.118C>T (Gln40Stop) e HBB:c.92+6T>C (Martino, 2020). Segundo dados de 2024, disponibilizados pela Lei de Acesso à Informação, 1.222 pessoas estão registradas como portadoras de beta-talassemia no Brasil, independentemente da classificação e idade (BRAGA, 2024).

As alfa-talassemias, caracterizadas por deleções nos genes da globina, são o segundo tipo mais comum. A mutação mais comum é -α3.7, encontrada tanto em genótipos homozigotos quanto heterozigotos. A prevalência do portador silencioso de alfa-talassemia na população brasileira varia de 10% a 20%, com uma frequência de 1% a 3% para o traço alfa-talassemia. Entre os indivíduos afrodescendentes, essa frequência pode ultrapassar de 20% a 25% (BRAGA, 2024).

Dante desse cenário, reforça-se a importância da triagem neonatal para a identificação e registro de indivíduos portadores da doença. A detecção precoce é essencial para iniciar medidas terapêuticas adequadas e possibilitar o aconselhamento genético para casais em risco, contribuindo para a prevenção de futuras gestações afetadas. Essas intervenções têm o potencial de reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade associadas à talassemia, tanto para a mãe quanto para o neonato (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

BASES GENÉTICAS

Como mencionado, a beta-talassemia é a alteração mais prevalente no Brasil, sendo resultado de mutações que afetam todas as etapas da produção da proteína beta-globina, localizada no cromossomo 11. Essas mutações envolvem processos como transcrição, tradução e estabilidade da produção de beta-globina. A beta-talassemia é dividida em três formas clínicas: beta-talassemia maior, beta-talassemia intermediária e beta-talassemia menor ou heterozigoto para a beta-talassemia (SHAFIQUE, F. *et al.*, 2021).

A variante mais grave é a beta-talassemia maior, a qual ocorre quando um indivíduo herda duas mutações diferentes que comprometem a síntese da cadeia beta-globina, podendo estas ser β^0 ou β^+ em ambas as cadeias. Porém, também pode ser gerado o estado heterozigoto composto (β^+ e β^0), que causará a doença da mesma forma. Na variante β^0 homozigota, a hemoglobina A (Hb A) está ausente, além de um aumento significativo de hemoglobina fetal (Hb F), juntamente com quantidades variáveis de hemoglobina A2 (Hb A2). Em indivíduos com beta-talassemia homozigota para β^+ , a concentração de Hb A é variável, a Hb F está aumentada e dividida de maneira heterogênea entre os eritrócitos, enquanto os níveis de Hb A2 podem ser normais, reduzidos ou elevados (PEREIRA *et al.*, 2023).

Ao passo que a forma intermediária é caracterizada por um espectro variável de gravidade, dependendo das mutações genéticas específicas envolvidas, resultando em uma diversidade de apresentações clínicas. Já a beta-talassemia menor é a forma mais branda, na qual os indivíduos são frequentemente assintomáticos, embora possam apresentar uma leve anemia (WAGNER *et al.*, 2005).

Diferentemente da talassemia beta que foi descrita pela primeira vez em 1925, a primeira descrição da talassemia alfa ocorre na década de 1950, quando Rigas e Gouttas, ao examinarem indivíduos com um quadro laboratorial sugestivo de talassemia beta, notaram que alguns apresentavam níveis normais de hemoglobinas A2 e fetal, além da presença de uma hemoglobina que migrava mais rápido que a hemoglobina A. Através de novas técnicas biológicas, foi possível verificar que, em pessoas saudáveis, as células diplóides contêm quatro genes codificantes para as cadeias alfa da hemoglobina, localizados no cromossomo 16 (dois em cada cromossomo 16) (ZAGO MA *et al.*, 1981).

As variantes da talassemia alfa estão geralmente relacionadas à deficiência desses genes. As condições clínicas são determinadas pelo número de genes afetados, e incluem: portador silencioso (com um gene alfa afetado); talassemia alfa heterozigota (com dois genes alfa afetados); doença de hemoglobina H (com três genes alfa afetados); e síndrome de hidropsia fetal por hemoglobina Bart's (com os quatro genes alfa afetados) (ZAGO MA *et al.*, 1981).

Discorrendo detalhadamente sobre cada uma das formas, afirma-se que a alfa-talassemia menor é uma condição assintomática que resulta da deleção de um dos genes da α -globina. Normalmente, essa variação não causa sintomas ou sinais de anemia, sendo que o indivíduo é classificado como portador silencioso, visto que não apresenta alterações significativas na produção de hemoglobina, não necessitando tratamento, mas a condição é difícil de ser diagnosticada apenas por exames hematológicos padrão. Em contrapartida, a alfa-talassemia maior ocorre com a ausência completa do gene alfa, gerando a hemoglobina Bart's, uma hemoglobina defeituosa, a qual é formada por quatro cadeias de gama-globina. (LEE *et al.*, 2010). A maioria dos indivíduos afetados por essa condição não sobrevive ou falece poucas horas após o nascimento. Casos de alfa-talassemia maior, com as quatro deleções genéticas, são raramente diagnosticados no útero, especialmente em famílias com histórico da doença na infância (SHAFIQUE, F. *et al.*, 2021).

As circunstâncias apresentadas evidenciam a complexidade genética das talassemias, que se caracterizam por mutações e deleções dos genes encarregados da produção das globinas alfa e beta. Tais anormalidades acarretam diversas manifestações clínicas, desde portadores assintomáticos até formas graves e fatais da doença (SHAFIQUE, F. *et al.*, 2021).

FISIOPATOLOGIA

A talassemia é um complexo de diversos distúrbios hereditários da hemoglobina, entender seus mecanismos fisiopatológicos é imprescindível para identificar sua causa, desenvolver métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. Ademais, não há como compreender as talassemias sem entender a função da hemoglobina, a qual é uma metaloproteína encontrada nos glóbulos vermelhos de todos os vertebrados e em alguns invertebrados, funcionando como um veículo de transporte de oxigênio (O₂) (BURMESTER E HANKEL, 2014). No sangue, a hemoglobina configura-se como transportadora de O₂ que leva-o dos pulmões para os tecidos do corpo. Ao chegar aos tecidos, ela libera o O₂, que é então utilizado na respiração aeróbica para produzir ATPs e sustentar os processos metabólicos de um organismo (ZHAO *et al.*, 2019).

Em relação a sua composição, essa metaloproteína é constituída por um anel heme contendo ferro e quatro cadeias de globina: duas cadeias alfa e duas não-alfa. A composição dessas quatro cadeias de globina determina o tipo de hemoglobina. A hemoglobina fetal (HbF) é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias gama ($\alpha 2\gamma 2$), enquanto a hemoglobina adulta A (HbA) é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias beta ($\alpha 2\beta 2$). Já a hemoglobina A2 (HbA2) é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias delta ($\alpha 2\delta 2$). Ao nascer, a HbF corresponde a aproximadamente 80% da hemoglobina total, enquanto a HbA representa cerca de 20%. A transição da síntese de globina gama (HbF) para a síntese de globina beta (HbA) começa antes do nascimento. Por volta dos seis meses de idade, a maior parte da hemoglobina no sangue de bebês saudáveis já é HbA, com uma pequena quantidade de HbA2 e níveis insignificantes de HbF (MUNCIE HL *et al.*, 2009).

Com base nisso, observa-se que a beta-talassemia é uma condição caracterizada pela produção reduzida das cadeias de globina beta, que geralmente são estruturalmente normais. As causas da beta-talassemia são mutações genéticas que afetam quase todos os aspectos da expressão do gene da globina beta, incluindo a transcrição e a tradução, resultando em uma produção reduzida ou ausente de globina beta. Esses defeitos genéticos podem levar a uma variação na produção de globina beta, com déficits leves ou ausência total (FONSECA *et al.* 2013).

Nesse tipo de talassemia, não há alteração na produção de cadeias de globina alfa, resultando no acúmulo de globina alfa livre nas células precursoras eritróides. Devido a incapacidade das cadeias de globina alfa de formar tetrâmeros viáveis, elas se acumulam nos precursores das células vermelhas na medula óssea, gerando corpos de inclusão que causam danos oxidativos à membrana celular. Com isso, ocorre uma eritropoiese ineficaz e hemólise nas células vermelhas maduras, causando uma anemia grave. A hipóxia tecidual desencadeia a produção de eritropoietina, levando à expansão da medula óssea eritróide e à esplenomegalia, complicações as quais serão melhores descritas nas manifestações clínicas (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

Por sua vez, a talassemia alfa apresenta um mecanismo fisiopatológico diferente. Na ausência das cadeias alfa, há produção excessiva das cadeias gama ou beta, que formam hemoglobinas como Hb Bart's e Hb H, respectivamente. Diferentemente da hemoglobina normal, essas variações deficientes não se acumulam na medula óssea, razão pela qual a eritropoiese tende a ser mais viável do que na beta-talassemia. Contudo, tanto a Hb H quanto a Hb Bart's são instáveis e se acumulam nos eritrócitos ao longo do tempo, formando corpos de inclusão que ficam retidos no baço e em outras partes da microcirculação, o que reduz a sobrevivência dessas hemácias. Além disso, essas hemoglobinas possuem alta afinidade pelo oxigênio, o que prejudica a liberação deste nos tecidos, uma vez que, sem as cadeias alfa, não ocorre a interação heme-heme, resultando em curvas de dissociação do oxigênio semelhantes às da mioglobina (TAHER *et al.*, 2018).

Desse modo, em consequência da deleção dos genes que controlam a produção das cadeias alfas no cromossomo 16, pode-se obter algumas variações: o portador silencioso da talassemia alfa (caracterizado pela deleção de um gene), assintomático e com achados hematológicos normais; a talassemia menor (caracterizada pela deleção de dois genes que leva ao traço de talassemia alfa), que pode causar microcitose, mas geralmente sem anemia significativa; a doença da HbH (caracterizada pela deleção de três genes), resultando em uma anemia microcítica, hemólise e esplenomegalia; e por fim a talassemia alfa maior (caracterizada pela deleção de quatro genes, resultando na produção de Hb Bart's), que frequentemente leva à hidropsia fetal e é fatal (MUNCIE HL, *et al.*, 2009).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das talassemias envolvem uma variedade de sintomas, que variam de imperceptível até síndrome fatal no útero. A gravidade dos sintomas vai estar diretamente relacionada com a quantidade de genes afetados. Os portadores do traço talassêmico alfa e beta talassemia menor vão cursar a doença praticamente assintomáticos, resultando em microcitose e anemia hipocrômica leve (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Se a síntese das cadeias beta for menos severamente reduzida, ocorre a talassemia beta intermedia. Esses indivíduos apresentam menor gravidade de sintomas, além de não necessitar de transfusões contínuas para sobreviver, os portadores vão apresentar uma anemia moderada (Hb de 6-10 g/dL). No caso da beta talassemia podem ocorrer deformidades ósseas e osteoporose e em ambas, forma alfa e beta, podem ocorrer icterícia, esplenomegalia, hipocromia, microcitose e em alguns casos poiquilocitose e atraso no crescimento (MUNCIE HL, *et al.*, 2009).

Se a síntese de ambos os genes for severamente reduzida ou ausente, ocorre a talassemia beta maior. Indivíduos com talassemia beta maior quase nunca apresentam sintomas ao nascer devido à presença de HbF, mas os sintomas começam a se desenvolver por volta dos seis meses de idade quando a síntese de hemoglobina fetal diminui, entretanto a mudança para a hemoglobina adulta não pode ocorrer devido à redução da síntese das cadeias de beta-globina para se juntar às cadeias de alfa-globina (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

O principal determinante da gravidade da beta-talassemia é a extensão do desequilíbrio entre as cadeias de alfa-globina e não-alfa-globina, que é principalmente determinada pelos defeitos moleculares nos genes beta. Qualquer fator capaz de reduzir o desequilíbrio entre as cadeias de alfa-globina e não-alfa-globina em um indivíduo com genes beta afetados pode ter um efeito benéfico sobre o quadro clínico (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

Os modificadores mais importantes na gravidade da doença são a co-herança da alfa-talassemia, que resulta na redução da produção de cadeias alfa, ou um determinante genético capaz de sustentar uma produção contínua de cadeias gama na vida adulta, causada por mutações pontuais nos promotores G-gamma ou A-gamma (-158 C3T G-gamma; -196 C3T A-gamma) (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

Ao investigar os portadores da beta-talassemia maior, observa-se que esses apresentam anemia grave (Hb 3-5 g/dL), fadiga, irritabilidade, atraso no crescimento, respostas imunológicas prejudicadas, hepatoesplenomegalia, disfunção endócrina, expansão da medula óssea, deformidade óssea e litíase biliar, em consequência da hemólise crônica. Devido ao grande número de transfusões e ao aumento de absorção de ferro pelo intestino, pode ocorrer também um acúmulo de ferro em órgãos e tecidos, o que acarretará em disfunção orgânica e morte celular (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Para compreender melhor esse mecanismo foram desenvolvidos estudos que demonstraram como a hipóxia e a eritropoiese ineficaz mediem o aumento da absorção de ferro na talassemia. A absorção aumentada de ferro em pacientes não transfundidos com talassemia intermedia pode ser de 5 a 10 vezes o normal (0,1 mg/kg/dia), sendo principalmente depositado nos hepatócitos. As transfusões sanguíneas regulares são a principal causa da sobrecarga de ferro (0,3–0,5 mg/kg/dia), que é depositada principalmente nos macrófagos em pacientes com talassemia maior (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

No entanto, quando a capacidade de armazenamento de ferro pelo macrófagos é excedida, a transferrina se satura e o ferro não ligado à transferrina aparece no plasma. Esse ferro é absorvido em excesso pelas células através de mecanismos de captação descontrolada, como os canais de cálcio e zinco. A sobrecarga de ferro nos tecidos resulta em doenças hepáticas induzidas por ferro, complicações endócrinas e, inevitavelmente, a morte devido à miocardiopatia induzida por ferro, se não tratada (AYDINOK Y., *et al.*, 2012).

Além disso, a beta talassemia maior, tem sido associada a alterações ósseas marcantes em crianças, dentre as complicações se destacam a osteopenia e a osteoporose. No estudo realizado por El Nashar *et al.*, (2017) foi reportado que pacientes com talassemia apresentam uma redução acentuada nos níveis de cálcio e aumento nos níveis de fósforo e fosfatase alcalina quando comparados a indivíduos controle. Os autores deste estudo também demonstraram que a osteopenia é a complicações mais comum em pacientes com beta talassemia maior e está relacionada principalmente a função defeituosa da glândula paratireoide e deposição excessiva de ferro em vários órgãos do corpo (RIBEIRO *et al.*, 2023).

Outra alteração importante em crianças com essa patologia são as dislipidemias. De acordo com o estudo desenvolvido com Sherief *et al.* (2017), crianças portadoras dessa variante da talassemia têm maiores chances de apresentar redução de HDL-colesterol e aumento de triglicerídeos. Ademais, tais alterações no perfil lipídico foram fortemente relacionadas com o tamanho médio da camada íntima da artéria carótida dos pacientes

analisados. Desse modo, foi observado que danos causados ao fígado devido a sobrecarga de ferro, além de liberação de citocinas e geração de estresse oxidativo podem ser os principais mecanismos relacionados com o surgimento de dislipidemias em crianças com beta talassemia maior (RIBEIRO *et al.*, 2023).

Além disso, pode-se afirmar que alterações cardíacas são as complicações mais sérias relacionadas a essa vertente da talassemia, dentre elas estão pericardite, miocardite, insuficiência cardíaca e arritmias, porém em estudos desenvolvidos com o tratamento de queilação adequado a pericardite e miocardite se tornam mais raras (RIBEIRO *et al.*, 2023). A disfunção renal também pode ocorrer em crianças com talassemia maior, estando relacionada principalmente a anemia e hipóxia crônica, sobrecarga de ferro e toxicidade de quelantes. Esses indivíduos apresentam altas concentrações de creatinina sérica e nitrogênio ureico, possivelmente devido à maior deposição de ferro nos rins. (RIBEIRO *et al.*, 2023)

Apesar de toda a gravidade gerada pela talassemia beta maior, a forma severa da talassemia alfa é ainda mais devastadora visto que é incompatível com a vida, causando morte intra-uterina (RIBEIRO *et al.*, 2023).

DIAGNÓSTICO

Até os anos de 1990, muitas pessoas vinham a óbito durante a infância ou na adolescência devido às complicações das talassemias mais graves como infecções ou insuficiências cardíacas devido ao depósito de ferro no miocárdio. Com o advento do teste do pezinho, o qual tornou-se obrigatório a partir de 1992 e foi incluído no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 2001, facilitou o manejo da doença em recém-nascidos com o diagnóstico precoce, garantindo um melhor acompanhamento da evolução (PARREIRA *et al.*, 2024).

O Teste do Pezinho, reconhecido como uma das mais importantes ferramentas de triagem neonatal, é essencial para a detecção precoce de diversas doenças graves que não apresentam sintomas imediatos após o nascimento da doença e seu tratamento. Todos os recém-nascidos devem ser submetidos ao teste do pezinho, idealmente entre o terceiro e o quinto dia de vida. Este período é estratégico, pois permite que a maioria das doenças rastreadas pelo teste seja detectada de forma eficaz (ORLANDO *et al.*, 2019).

A sensibilidade do teste do pezinho para a detecção de talassemias varia conforme o tipo específico da doença. No caso da β -talassemia menor, o teste do pezinho tradicional não é eficaz para sua identificação. Isso ocorre porque essa condição geralmente não apresenta alterações significativas nos marcadores analisados durante a triagem neonatal, tornando-se uma das limitações para o diagnóstico das talassemias (SANTANA *et al.*, 2024).

Entretanto, formas mais graves da doença, como a β -talassemia maior, podem ser detectadas pelo teste do pezinho devido às alterações hematológicas mais pronunciadas presentes desde o período neonatal. Contudo, a sensibilidade exata do teste para essas formas não é claramente estabelecida (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Para iniciar o diagnóstico da doença, é feito um hemograma que levanta a suspeita, tanto pelo baixo nível de hemoglobina quanto pelo tamanho das hemácias, menores que o normal. O diagnóstico laboratorial é realizado a partir do quarto mês de vida, pois a taxa de hemoglobina total e fetal já está menor (ROSENFELD LG, et al., 2019; HAMERSCHLAK N, et al., 2013). No entanto, a comprovação exige o estudo da hemoglobina, através da eletroforese/HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance) e também, por análise molecular onde se investiga mutações nos genes HbA1 e HbA2, caracterizado por síntese diminuída das cadeias globínicas, este exame é capaz de identificar deleções/duplicações nos genes da hemoglobina pela técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), fechando assim o diagnóstico da talassemia. (PARREIRA et al., 2024)

Assim como foi visto, o hemograma levanta a suspeita devido aos valores reduzidos do VCM (volume corpuscular médio) e HCM (hemoglobina corpuscular média). Para fazer uma interpretação correta desses marcadores é requisitada a dosagem do ferro, visto que a deficiência desse elemento é a causadora da microcitose e hipocromia. Nos portadores de beta talassemia, por exemplo, o VCM e o HCM apresentam concentrações demasiadamente reduzidas, ao passo que em indivíduos portadores de alfa talassemia apresentam uma redução leve a moderada (MARTINHO E POLAINAS, et al., 2017). Para confirmar a deficiência de ferro característica da patologia são feitos os exames de dosagem de ferritina sérica e o índice de saturação da transferrina. De modo que assim que esse quadro for detectado, deve ser iniciada a suplementação adequada, repetir os exames hematológicos após a terapêutica empregada e só após dar seguimento com o diagnóstico definitivo de talassemia (MARTINHO E POLAINAS, et al., 2017).

Ao analisar as concentrações de hemoglobina, afirma-se que na beta talassemia há um aumento da concentração relativa da Hb A2 associada a uma diminuição da Hb A. Os valores de Hb A2 em portadores de beta talassemia podem variar entre 3,6 e 7%; representando um aumento de quase 4% em relação às concentrações de Hb A2 em indivíduos saudáveis os valores de Hb A2 entre 3,2 e 3,6% são considerados valores limite e é necessário realizar mais análises antes de determinar o diagnóstico. Como mencionado anteriormente, através da dosagem dessas hemoglobinas é possível fazer o diagnóstico da beta talassemia, uma vez que valores de Hb A2 superiores a 4% tem uma sensibilidade de aproximadamente 100% e uma especificidade de 90% para o diagnóstico. Consagrando, a quantificação de Hb A2 como o método mais decisivo para o diagnóstico dessa variante (MARTINHO E POLAINAS, et al., 2017).

Em relação aos portadores de alfa talassemia, nota-se a presença de hemácias normais ou levemente microcíticas e os valores de Hb A2 e Hb F dentro dos valores normais. No período neonatal, podem ser detectados níveis ligeiros de Hb de Bart (1-3%). Quanto aos portadores do genótipo aa/- e a-/a-, ambos relacionadas a alfa talassemia menor, apresentam índices hematológicos idênticos, sendo necessário realizar uma análise molecular para determinar qual é a mutação presente e avaliar qual é o risco de um casal poder conceber uma criança com hidropisia fetal de Bart (MARTINHO E POLAINAS, *et al.*, 2017).

Figura 1: Fluxograma com o procedimento para diagnosticar talassemias (MARTINHO E POLAINAS, *et al.*, 2017).

TRATAMENTO

O principal e o mais conhecido tratamento das talassemias é a transfusão sanguínea. Dentro desse contexto há uma divisão: a talassemia dependente de transfusão (TDT), que é a forma clinicamente mais grave, sendo uma condição em que os pacientes não conseguem sintetizar hemoglobina (Hb) adequada para sobreviver sem transfusão de sangue e a talassemia não dependente de transfusão (TNDT), que é a condição na qual os pacientes não requerem transfusões regulares ao longo da vida. Eles podem requerer transfusões esporádicas ou frequentes em situações clínicas específicas e geralmente por períodos definidos (gravidez, cirurgia e infecção) (CANÇADO, 2024).

Os pacientes com talassemia beta maior são um exemplo de TDT, por isso necessitam frequentemente de transfusões de sangue regulares, que tem como objetivo atuar na inibição da eritropoiese ineficaz, reduzir o desbalanço das cadeias alfa e beta e aumentar a hemoglobina, melhorando assim a anemia crônica e a qualidade de vida (VERÍSSIMO, 2024).

No entanto, em razão das transfusões recorrentes, ocorre acúmulo de ferro no organismo, sendo extremamente prejudicial devido às consequências anteriormente mencionadas no tópico das manifestações clínicas. Devido a isso, é necessário combinar o tratamento com o uso de quelantes de ferro, substâncias capazes de sequestrar e excretar o excesso de ferro, com a dose determinada pela quantificação de ferritina (SHAFIQUE F, *et al.*, 2021).

A abordagem clássica do quelante de ferro é a terapia com deferoxamina, usada pelo paciente nos primeiros anos de tratamento, administrada por via subcutânea por 10 horas contínuas com o auxílio de bomba de infusão (NEUFELD EJ, 2006). Após a liberação da deferoxamina, foi liberado o deferiprone em 2004 e começou a ser utilizado pelo SUS em 2006. Seu meio de administração é via oral, adotando um intervalo de oito em oito horas, com boa capacidade de eliminação do excesso de ferro em nosso organismo pela

urina. E, por último, ocorreu a liberação do deferasirox que começou a ser utilizado pelo SUS em 2009, possui administração via oral com dose única por dia (ABRASTA, 2023).

Ademais, relacionado ao tratamento das beta-hemoglobinopatias, atualmente existem dois tratamentos que apresentam elevados índices de cura que são o transplante de medula óssea (TMO) e a terapia genética. Inicialmente, discorrendo sobre o TMO, é importante compreender que esse procedimento se trata da coleta de células troncos hematopoiéticas, as quais podem ser obtidas diretamente da medula óssea, pelo sangue periférico após um ciclo de quimioterapia e a estimulação das células com G-CSF, um medicamento que possui fator estimulador de colônias de granulócitos ou também a partir da coleta de sangue do cordão umbilical. Este doador pode ser autogênico, singêntico ou alogênico, sendo, respectivamente, células hematopoiéticas do próprio doador, de um irmão gêmeo ou de um doador histocompatível, ou seja, que apresente os mesmos HLA, podendo ser um doador aparentado ou não aparentado (THEYAB A, *et al.*, 2021).

Do mesmo modo, outra alternativa curativa é a terapia genética, que é caracterizada pela adição de um gene terapêutico, podendo ser o gene da beta ou γ -globina. Entretanto, devido a necessidade de haver elevadas quantidades de genes mutados ou o desenvolvimento potencial de alterações mutagênicas não benéficas devido ao padrão semi-aleatório da integração dos genes terapêuticos, há alguns empecilhos como o alto custo, o julgamento ético acerca do desrespeito sobre as leis de seleção natural e por ser uma terapia ainda em fase experimental (PASCHOUDI K, *et al.*, 2023).

Em relação ao tratamento das talassemias alfa e beta não dependentes de transfusão (TNDT), a necessidade transfusional desses pacientes vai depender da mutação apresentada, das associações com outras hemoglobinas e das características clínicas e laboratoriais de cada indivíduo. Importante atentar-se para a aloimunização, uma reação imunológica desencadeada pelo organismo ao ser exposto a抗ígenos reconhecidos como “não próprios”, que poderá ser mais frequente devido ao início tardio de transfusão. A esplenectomia e a gravidez também são fatores de risco para a imunização (LOBO *et al.*, 2024).

Ademais, em pacientes com TNDT, há atualmente medicações que agem na eritropoiese ineficaz, que têm demonstrado resultados promissores. Os ligantes da via do TGF- β , luspatercepte e sotatercepte, demonstraram melhora dos níveis de hemoglobina em pacientes com TNDT. Os inibidores de ferroportina levaram, em modelos animais de TNDT, a redução na produção de radicais livres de oxigênio e a melhora da anemia e da eritropoiese ineficaz através da redução significativa da precipitação da α -globina nas hemácias, além de diminuírem o acúmulo hepático de ferro. O vamifepore, um inibidor da ferroportina, demonstrou melhora da anemia, da eritropoiese ineficaz e da homeostase do ferro em modelos animais de talassemia com e sem transfusões associadas. Porém, estudos em humanos são necessários para identificar o impacto clínico dos inibidores de ferroportina (CAMPOS *et al.*, 2024).

Além das intervenções médicas, o manejo da talassemia exige uma abordagem multidisciplinar que inclui suporte psicossocial, nutricional e educacional, tanto para os pacientes quanto para suas famílias. Este suporte é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e para ajudá-los a lidar com os desafios físicos e emocionais da doença, garantindo também um melhor prognóstico (COSTA et al, 2024).

Desse modo, nota-se como o prognóstico está relacionado à precocidade da intervenção e adesão do paciente ao tratamento, bem como os benefícios associados à detecção precoce feita pelo teste do pezinho. Através da triagem ofertada de forma gratuita pelo SUS já durante os primeiros dias de vida, é possível evitar maiores danos ao recém-nascido e contribui com a diminuição da mortalidade infantil (COSTA et al, 2024).

PERGUNTAS

- 1) Explique as diferenças entre a alfa-talassemia menor e a alfa-talassemia maior, abordando a fisiopatologia de ambas e os impactos clínicos para os pacientes.
- 2) Com base na fisiopatologia da beta-talassemia, explique como o acúmulo de globina alfa nas células precursoras eritróides leva à anemia e suas consequências clínicas, como a esplenomegalia.
- 3) Quais são as principais manifestações clínicas observadas em pacientes com talassemia beta maior?
 - a) Microcitose e anemia hipocrômica leve
 - b) Anemia grave, fadiga, irritabilidade e hepatoesplenomegalia
 - c) Atraso no crescimento e dislipidemias
 - d) Osteoporose e deformidades ósseas
- 4) Qual é a principal causa da sobrecarga de ferro nos pacientes com talassemia maior?
 - a) Hipoxia crônica
 - b) Uso excessivo de quelantes de ferro
 - c) Transfusões sanguíneas regulares
 - d) Aumento da absorção de ferro devido à anemia
- 5) Qual é a sensibilidade do teste do pezinho para a detecção de talassemias, particularmente para a β-talassemia maior?
 - a) 100% de sensibilidade para todas as formas de talassemia
 - b) Baixa sensibilidade para a β-talassemia maior
 - c) Alta sensibilidade apenas para a β-talassemia menor
 - d) Sensibilidade de 50% para a β-talassemia maior