

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ORIENTAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS TALASSEMIAS BETA

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ORIENTAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO DAS

Talassemias Beta

1ª edição atualizada

Brasília – DF
2016



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática

ORIENTAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO DAS

Talassemias Beta

1ª edição atualizada



Brasília – DF
2016

2016 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição atualizada – 2016 – 6.500 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTERIO DA SAUDE

Secretaria de Atenção a Saúde

Departamento de Atenção Especializada e Temática

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados

SAF Sul, Trecho 2, Edifício Premium, torre 2, sala 202

CEP: 70070-600 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-6152

Site: www.saude.gov.br

E-mail: sangue@saude.gov.br

Coordenação:

João Paulo Baccara Araújo – CGSH/DAET/SAS

Silma Maria Alves de Melo – CGSH/DAET/SAS

Elaboração de texto:

Aderson da Silva Araújo – Fundação Hemope/PE

Ana Cristina Silva Pinto – Hemocentro de Ribeirão Preto/SP

Carmen Cunha Mello Rodrigues – Centro Infantil Boldrini de Campinas/SP

Carolina Oliveira de Almeida Pereira – Hemocentro de Ribeirão Preto/SP

Claudia Regina Bonini Domingos – Universidade Estadual Paulista UNESP/SP

Denise Bousfield da Silva – Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis/SC

Eliana Litsuko Tomimatsu Shimauti – Universidade Estadual de Maringá/PR

Fabrizio Biscaro Pereira – Hemocentro da Unicamp/SP

Gilza das Mercês Silva Marques – CGSH/DAET/SAS/MS

Isabeth Fonseca Estevão – Universidade Federal de São Carlos/SP

Juliano Lara Fernandes – Instituto de Ensino e Pesquisa Jose Michel Kalaf/SP

Kleber Yotsumoto Fertrin – Hemocentro da Unicamp/SP

Luciana Aparecida Luvezuti Gonçalves – Hemocentro de Ribeirão Preto/SP

Marcela Ganzella Sisdelli – Hemocentro de Ribeirão Preto/SP

Mônica Pinheiro de Almeida Verissimo – Centro Infantil Boldrini de Campinas/SP

Sandra Antonia Fanucci Moraes de Almeida – Centro Infantil Boldrini, Campinas/SP

Sandra Regina Loggetto – Centro de Hematologia de São Paulo/SP

Silma Maria Alves de Melo – CGSH/DAET/SAS/MS

Vânia Lúcia de Lima Melo – Fundação Hemoam/AM

Viviani de Lourdes Rosa Pessoa – Fundação Hemorio/RJ

Revisão Técnica:

Gilza das Mercês Silva Marques – CGSH/DAET/SAS/MS

Mônica Pinheiro de Almeida Verissimo – CGSH/DAET/SAS/MS

Sandra Regina Loggetto – CGSH/DAET/SAS/MS

Silma Maria Alves de Melo – CGSH/DAET/SAS/MS

Normalização:

Daniela Ferreira Barros da Silva – Editora MS/CGDI

Capa, projeto gráfico e diagramação:

Fabiano Bastos

Apoio financeiro:

Universidade Federal de Minas Gerais

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática.

Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 1. ed., atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

184 p. : il.

ISBN 978-85-334-2358-9

1. Talassemia beta. 2. Talassemia alfa. 3. Hemoglobinopatias. I. Título.

CDU 612.1

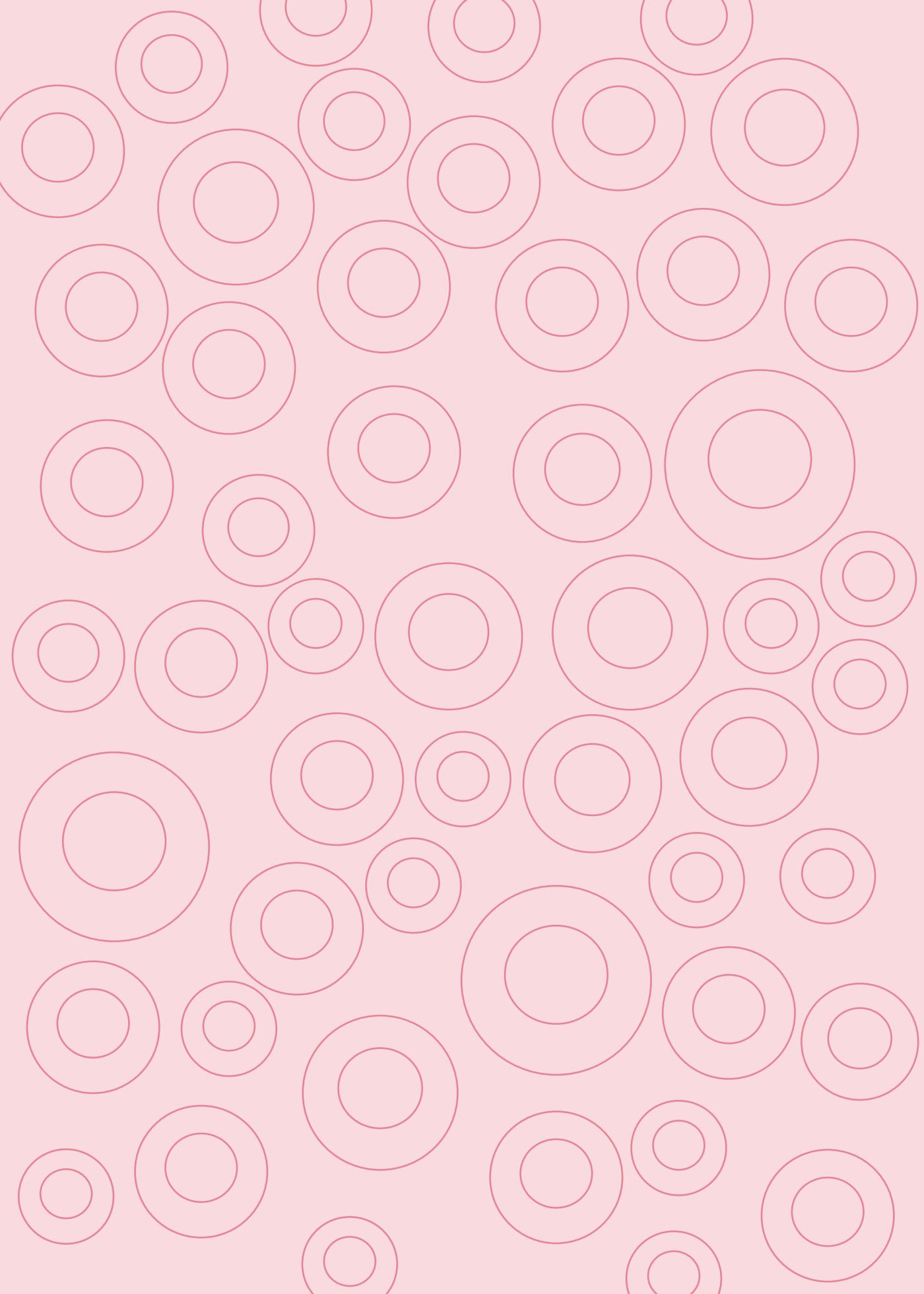
Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2016/0341

Título para indexação:

Guidelines for the diagnosis and treatment of beta thalassemia

Sumário

Introdução	5
Talassemia beta: da síntese da hemoglobina ao diagnóstico clínico e molecular	11
Terapia transfusional em pessoas com talassemia maior	29
Tratamento da sobrecarga de ferro	37
Complicações cardiovasculares	51
Complicações hepáticas: o fígado na talassemia	61
Complicações endócrinas na talassemia beta	67
Complicações renais	85
Síndromes talassêmicas: indicações de esplenectomia	93
Infecções relevantes em pessoas com talassemia beta maior	97
Talassemia beta maior e emergências médicas	105
Talassemia beta intermediária	115
Transplante de células-tronco hematopoiéticas em pessoas com talassemia maior	131
Modulação da hemoglobina fetal para o tratamento da talassemia	135
Terapia gênica	139
Cuidados de enfermagem na talassemia beta	143
Psicologia: programa multiprofissional da talassemia	155
Qualidade de vida	161
Adesão ao tratamento	165
Ambulatório de transição	171
Endereços importantes	175
Equipe técnica	181



Introdução

*Aderson da Silva Araújo¹
Denise Bousfield da Silva²
Gilza das Mercês Silva Marques³
Silma Maria Alves de Melo⁴*

Talassemias são hemoglobinopatias quantitativas, hereditárias, genéticas, decorrentes de mutações, na maioria dos casos, nos genes das globinas alfa ou beta, que promovem a redução ou a ausência de síntese de uma ou mais cadeias de globina formadoras da hemoglobina. O resultado dessas alterações moleculares ocasiona desequilíbrio na produção das cadeias de globina, tendo como maior consequência a eritropoese ineficaz. Apresentam enorme variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, de acordo com a cadeia afetada e com o grau de desequilíbrio na produção quantitativa. São classificadas de acordo com a cadeia polipeptídica afetada, sendo as mais frequentes as talassemias do tipo alfa e as do tipo beta.

O primeiro relato científico da talassemia do tipo beta homozigota foi realizado por um pediatra americano, o Dr. Thomas B. Cooley, que juntamente com sua colega Pearl Lee descreveu, em 1925, os achados hematológicos e clínicos efetuados em quatro crianças que apresentavam anemia grave com aumento do baço e deformidades dos ossos da face e do crânio. Destacaram um fato importante: as crianças tinham origem ancestral da região do mar Mediterrâneo, por serem de descendências italiana e grega. A partir desse relato, essa síndrome foi denominada por anemia de Cooley & Lee, mas constantemente referida apenas como anemia de Cooley. Alguns anos depois, devido à alta prevalência de relatos similares, principalmente na Itália e na Grécia, e também no Líbano, Tunísia e Argélia, esses casos de anemias graves passaram a ser conhecidos como Anemia do Mediterrâneo. Mais tarde, durante o Congresso Internacional de Hematologia de 1940, um grupo de cientistas optou pelo termo **talassemia major**, onde, em grego, “**thalassa**” significa mar, e “**aima**”, doença do sangue. A adjetivação da gravidade inicialmente foi

¹ Médico hematologista da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco/Hemope; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

² Médica hematologista e cancerologista pediátrica; mestre em Ciências da Saúde; docente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Santa Catarina; coordenadora do Serviço de Oncohematologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis/SC; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

³ Fonoaudióloga, especialista em Gestão em Saúde; analista técnica de Políticas Sociais/Área de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

⁴ Bióloga, mestre e doutora em Genética; responsável pela Área de Assessoramento Técnico às Talassemias e coordenadora da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

caracterizada pela palavra **major**, que significa maior. Posteriormente, com o aprofundamento dos estudos genéticos, passou-se a conhecer melhor as formas de transmissões hereditárias e os defeitos dos genes, e a forma grave foi denominada de talassemia beta homozigota; a talassemia **minor** ou menor, de heterozigota; e a talassemia intermédia ou intermediária foi definida por uma classificação muito mais clínica do que genética ou laboratorial.

As mutações genéticas para talassemia beta são oriundas, também, do Oriente Médio, da Índia, da Ásia Central, do Sul da China, do Extremo Oriente e do Norte da África, tendo chegado ao Brasil devido aos movimentos imigratórios, principalmente dos italianos e dos gregos.

A talassemia alfa abrange quatro apresentações clínicas: portador silencioso (sem manifestações), traço talassêmico alfa (anemia discreta e microcitose), doença da hemoglobina H (de anemia moderada a grave) e síndrome da hidropsia fetal da hemoglobina Bart's (anemia muito grave e incompatível com a vida). Mutações genéticas para talassemia alfa podem ser encontradas nos países do Mar Mediterrâneo, no Sudeste da Ásia, na África e na Índia, tendo chegado ao Brasil por causa da imigração dos povos oriundos desses países.

Já a talassemia beta, tema central deste manual, abrange três apresentações clínicas: talassemia beta menor/traço talassêmico beta (anemia leve), talassemia beta intermediária (de anemia leve a grave, podendo necessitar de transfusões de hemácias de forma esporádica ou crônica) e talassemia beta maior (anemia grave que necessita de transfusões de hemácias a cada 2 a 4 semanas desde os primeiros meses de vida).

O Ministério da Saúde, atento às demandas dos profissionais de saúde e das pessoas com talassemia, instituiu em 2012 uma comissão de assessoramento técnico denominada CAT-Talasseмииs, sob a responsabilidade da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção à Saúde (CGSH/DAET/SAS). A Área de Assessoramento Técnico às Talasseмииs (ATT) é responsável por promover a implantação e a implementação de ações no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para as pessoas com talassemia, em parceria com os municípios e os estados da União, enquanto a CAT-Talasseмииs, composta por profissionais de saúde especialistas e representantes de usuários, contribui com a CGSH e a assessora tecnicamente na execução de ações e atividades definidas no Planejamento Estratégico, com a elaboração de pareceres, recomendações, manuais, protocolos, diretrizes clínicas, condutas e rotinas que deem sustentabilidade, segurança e resolutividade ao desenvolvimento dessas ações.

O SUS é formado por ações e serviços de saúde prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais da administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público, com participação

complementar da iniciativa privada. O SUS baseia-se nos princípios doutrinários de universalidade, equidade e integralidade, incorporando novas tecnologias e com especialização dos saberes para o cuidado em saúde da população:

- ▶ Universalidade: o acesso às ações e aos serviços deve ser garantido a todas as pessoas, independentemente de sua raça e cor, ocupação ou outras características sociais ou pessoais.
- ▶ Equidade: objetiva diminuir desigualdades, tratar igualmente todos os usuários e investir mais onde a carência é maior.
- ▶ Integralidade: entendida como um conjunto articulado e contínuo das ações e dos serviços preventivos e curativos, individuais e coletivos, exigidos para cada caso.

Para realizar a prestação integral da assistência, o SUS incentiva a formação de equipes multiprofissionais e multidisciplinares capacitadas e qualificadas para incentivar a educação permanente, o aperfeiçoamento profissional e melhorias na qualidade do atendimento e da assistência prestada. A fim de superar a fragmentação da atenção e da gestão e aperfeiçoar o funcionamento político-institucional do SUS, com vistas a assegurar ao usuário o conjunto de ações e serviços de que ele necessita com efetividade e eficiência, o SUS tem trabalhado com a estratégia de redes de atenção.

Talassemias nas redes de atenção à saúde

A Rede de Atenção à Saúde (RAS) é definida como arranjos organizativos de ações e serviços de saúde, de diferentes densidades tecnológicas, que – integrados por meio de sistemas de apoio técnico, logístico e de gestão – buscam garantir a integralidade do cuidado. O objetivo da RAS é promover a integração sistêmica, de ações e serviços de saúde com provisão de atenção contínua, integral, de qualidade, responsável e humanizada, bem como incrementar o desempenho do sistema em termos de acesso, equidade, eficácia clínica e sanitária e eficiência econômica.

A atenção básica é o contato preferencial dos usuários com o SUS e as RAS, sendo orientada pelos princípios da universalidade, da acessibilidade, da coordenação do cuidado, do vínculo, da longitudinalidade, da integralidade, da responsabilização, da humanização, da equidade e da participação social. Além disso, tem a Estratégia de Saúde da Família (ESF) como o centro ordenador dos serviços de saúde para os demais níveis de atenção. Esse nível deve estar qualificado para atender e resolver os principais problemas que demandam serviços de saúde. Aquilo que não for resolvido deverá ser referenciado aos serviços de média e alta complexidade. Nesses serviços estão os centros de

especialidades e os hospitais de referência que agregam maior densidade tecnológica, respectivamente.

No contexto da alta complexidade, o SUS conta com um Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados (Sinasan), composto por: a) órgãos gestores nos três níveis de governo (União, estados e municípios); b) serviços de hemoterapia habilitados à execução de captação e triagem de candidatos à doação, coleta, processamento, seleção, controle e garantia da qualidade, estocagem, distribuição de sangue, de seus componentes e hemoderivados; e c) centros de produção de hemoderivados e de quaisquer produtos industrializados a partir de sangue venoso e placentário ou outros obtidos por novas tecnologias, indicados para o diagnóstico, a prevenção e o tratamento.

A Rede Nacional de Serviços de Hemoterapia e Hematologia (Hemorrede) é coordenada pela CGSH/DAET/SAS/MS e tem como norteadora a Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados. Por meio da Hemorrede e de outros serviços de assistência hematológica e hemoterápica, as pessoas com talassemia devem contar com equipes multidisciplinares e multiprofissionais. No tocante às doenças crônicas, como é o caso das talassemias, o resultado do trabalho em saúde depende da compreensão da pessoa com a doença durante toda a vida. Dificuldades de acesso ao tratamento podem gerar descontinuidades de cuidados e de autocuidado, perda de vínculo com profissionais e serviços de saúde, induzindo perdas de adesão a tratamentos e baixa satisfação pessoal, resultando em qualidade de vida insatisfatória, com consequente impacto na sobrevida.

No Brasil, estima-se que, em algumas regiões, 1,5% da população caucasóide seja portadora da talassemia beta menor. Essa prevalência resulta da imigração de italianos, gregos, árabes, portugueses, sírios, libaneses, entre outros, na formação da população brasileira, sobretudo no Sul e Sudeste do País.

No período entre 2013 e 2015, a CGSH/DAET/SAS/MS, com o auxílio dos membros da CAT-Talassemias, realizou levantamento do número de pessoas com as formas graves de talassemia nos serviços de assistência hematológica e hemoterápica. Os dados coletados demonstram o diagnóstico de situação das talassemias no Brasil. Entre o total de 593 pessoas, 305 (51,4%) possuem talassemia beta maior; 256 (43,2%), talassemia beta intermediária; e 32 (5,4%) possuem doença de hemoglobina H (talassemia alfa). Por ordem decrescente, os maiores números de pessoas com talassemia beta grave (maior e intermediária) foram evidenciados nas regiões Sudeste (60%), Nordeste (17%), Sul (10,4%), Centro-Oeste (7,3%) e Norte (5,3%).

Acredita-se que esses números estejam subestimados, uma vez que a Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê cerca de 1.000 pessoas com essas síndromes talassêmicas no nosso País.

As pessoas com talassemia necessitam de um diagnóstico precoce para que sejam convenientemente cuidadas. Com a garantia da qualidade transfusional, com os exames para a detecção da sobrecarga de ferro, com os quelantes de ferro, com a tecnologia da ressonância nuclear magnética para diagnóstico e controle da quelação de ferro e com equipes multiprofissionais e multidisciplinares qualificadas e atuantes, a sobrevivência e a qualidade de vida das pessoas com talassemias podem melhorar muito no Brasil.

Esta publicação é um importante instrumento para uniformizar condutas para as pessoas com talassemia e subsidiar os profissionais de saúde na promoção, na prevenção, no tratamento e na reabilitação da saúde.

Bibliografia

BONINI-DOMINGOS, C. R. **Prevenção das hemoglobinopatias no Brasil: diversidade genética e metodologia laboratorial**. 1993. 138 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. **Sistema Único de Saúde: princípios e conquistas**. Brasília, 2000. 44 p.

JÁPASSU, H. **Interdisciplinaridade e patologia do saber**. Rio de Janeiro: Imago, 1976. 220 p.

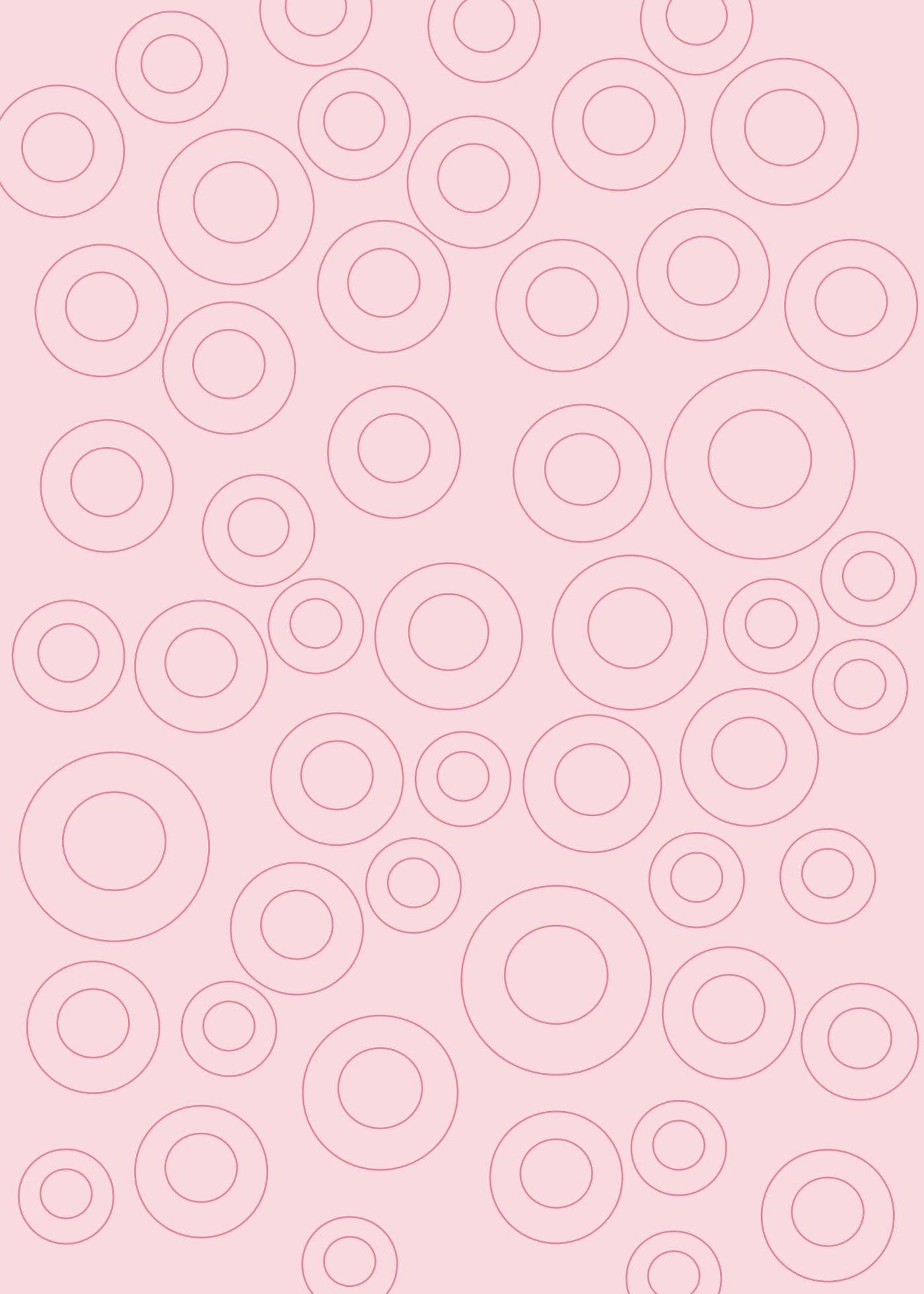
LIMA, A. O. **Métodos de laboratório aplicados à clínica: técnica e interpretação**. 8. ed. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2001.

OLIVEIRA, M. R. A. A. **Hematologia básica: fisiopatologia e estudo laboratorial**. 3. ed. São Paulo: Ed. Luana, 2003. p. 360.

PINHEIRO, R.; MATTOS, R. A. **Construção da integralidade: cotidiano, saberes e práticas em saúde**. Rio de Janeiro: UERJ/IMS; ABRASCO, 2003.

SANTOS, G. I. C. L.; CARVALHO, L. Lei 8.080/90. In: SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: comentários à Lei Orgânica da Saúde. 2. ed. São Paulo: Ed. Hucitec, 1995. Cap. 1. p. 47-219.

WEATHERALL, D. J. Fortnightly review: the thalassaemias. **BMJ**, [S.l.], v. 314, p.1675-1678, 1997.



Talassemia beta: da síntese da hemoglobina ao diagnóstico clínico e molecular

*Claudia Regina Bonini Domingos⁵
Eliana Litsuko Tomimatsu Shimauti⁶
Denise Bousfield da Silva⁷*

Síntese e Ontogenia das Hemoglobinas

A hemoglobina (Hb) é uma proteína de estrutura globular e quaternária com peso molecular de 64.000 daltons, tendo como principal função o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos. Adicionalmente, participa do transporte de gás carbônico no sentido inverso. Quimicamente, ela é composta pela conjugação do grupo prostético contendo ferro (denominado de heme) à cadeia polipeptídica de globina.

As quatro cadeias polipeptídicas ou globínicas que representam a fração proteica da molécula de Hb são constituídas por um total de 574 aminoácidos. Cada molécula de hemoglobina é formada por dois pares de subunidades idênticas, as cadeias de globina, que são nomeados com letras do alfabeto grego e pertencem a dois grupos: a cadeia de globina tipo alfa, que compreende as globinas alfa (α) e zeta (ζ), com 141 aminoácidos cada; e a cadeia de globina tipo beta, que compreende as globinas beta (b), delta (d), gama (g) e épsilon (e), com 146 aminoácidos cada. As combinações entre as cadeias do tipo alfa com as do tipo beta originam diferentes moléculas de Hb, conforme o pareamento estabelecido no decorrer das distintas fases de desenvolvimento humano, desde o embrionário até a fase pós-natal. De forma geral, as hemoglobinas normais sintetizadas após o nascimento ficam assim representadas, conforme

⁵ Professora assistente doutora; bióloga, mestre e doutora em Genética/Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/UNESP/Campus de São José do Rio Preto/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

⁶ Professora adjunta; farmacêutica-bioquímica; mestre em Ciências Biológicas e doutora em Genética/Universidade Estadual de Maringá/PR; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

⁷ Médica hematologista e cancerologista pediátrica; mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); docente do Departamento de Pediatria da UFSC; coordenadora do Serviço de Oncohematologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis/SC; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

a composição de suas cadeias: Hb A (alfa2 beta2), Hb A₂ (alfa2 delta2) e Hb Fetal (alfa2 gama2).

As cadeias do tipo alfa são elaboradas por genes específicos localizados no braço curto do cromossomo 16, em uma região de aproximadamente 25 Kb. No complexo gênico alfa existem dois genes estruturais, denominados de alfa 1 (α_1) e alfa 2 (α_2), separados por aproximadamente 3 Kb e que expressam as globinas alfa, as quais permanecem em atividade durante toda a vida do indivíduo. Como eles participam da composição de quase todas as hemoglobinas, o ritmo normal de síntese desses dois genes alfa é bastante elevado. Outros genes pertencentes a este complexo gênico são os genes zeta (ζ^2), de expressão somente na fase embrionária, e os pseudogenes zeta e alfa ($5' - \zeta_2 - \psi\zeta_1 - \alpha_1 - \psi\alpha_2 - \alpha_2 - \alpha_1 - \theta - 3'$). Pseudogenes são genes que possuem sequência homóloga à sequência dos genes estruturais ativos, mas que não podem ser traduzidos em uma proteína funcional. Tornaram-se inativos por meio de mutações que inibem uma ou várias fases da expressão gênica.

As cadeias do tipo beta são produzidas por genes localizados no braço curto do cromossomo 11 em uma região de aproximadamente 50 Kb, incluindo cinco genes funcionais e um pseudogene beta ($5' - \epsilon - \zeta\gamma - \psi\beta - \delta - \beta - 3'$), na mesma ordem em que são ativados durante as fases do desenvolvimento humano. Os genes épsilon são expressos na fase embrionária, enquanto os genes gama-alanina ($\zeta\gamma$) e gama-glicina ($\zeta\gamma$) são característicos do período fetal. Os genes beta e delta globina são atuantes a partir de uma fase do período fetal e se expressam em toda sua plenitude no período pós-nascimento.

Cada gene estrutural da globina humana possui três éxons (sequências que codificam a globina) e duas sequências não codificadoras denominadas íntrons, que são transcritos nas células eritroides. O ácido ribonucleico (RNA) heterogêneo ou transcrito primário tem tamanho de duas a três vezes maior que o RNA mensageiro (RNAm). De maneira semelhante ao que ocorre em outras proteínas, o transcrito primário é modificado em suas extremidades (regiões promotoras) 5' e 3', até chegar à forma original de RNAm funcional. Essas modificações incluem o processo de "*splicing*", em que os íntrons são retirados e os éxons unidos, em que ocorre a formação do capuz metilado na extremidade 5' por adição de um ácido guanílico metilado e, por fim, se dá a formação da cauda de poli-A na extremidade 3', com a adição de uma série de ácidos adenílicos. O capuz 5' metilado é importante para a formação do complexo RNA-ribossomo, o qual controla a iniciação da síntese da cadeia polipeptídica e protege o RNAm contra o ataque de endonucleases na extremidade 5', mantendo sua estabilidade. A cauda de poli-A, na extremidade 3', é importante para o transporte do RNAm do núcleo para o citoplasma e para a sua estabilidade.

O processo de “*splicing*” é fundamental para a formação do RNAm final, que será traduzido na globina específica. Esse processo ocorre devido ao reconhecimento (entre os íntrons e os éxons) de “sequências consensus”, como as sequências do par das bases G-U na posição 5’ e do A-G na extremidade 3’ dos íntrons. Uma notável característica do RNAm da globina é sua excepcional estabilidade sob condições de intensa síntese, o que contribui para que os reticulócitos continuem a sintetizar a hemoglobina por vários dias após a perda do núcleo.

Todos os RNAm da globina apresentam cauda de poli-A e capuz metilado nas extremidades 3’ e 5’, respectivamente. Para a globina beta, por exemplo, existem 53 nucleotídeos antes do códon de iniciação AUG e 132 entre o códon de terminalização UAA e a cauda de poli-A. Assim, embora a cadeia beta tenha 146 aminoácidos (que requerem 438 nucleotídeos), o RNAm para a globina beta tem aproximadamente entre 650 a 750 nucleotídeos, dependendo do tamanho da cauda de poli-A, que varia com a idade do RNAm (as maiores são encontradas em RNAm recém-sintetizados e as menores são isoladas de reticulócitos mais antigos). Há alguns indícios de que o capuz metilado seja necessário para uma eficiente tradução do RNAm da globina. Mutações nas regiões de “*splicing*” e em outras regiões não traduzidas acarretam fenótipos talassêmicos por ação de novos sítios com diminuição ou adição de segmentos extras, além de provocar a instabilidade do RNAm processado.

A síntese de hemoglobinas é determinada por um sistema complexo de regulação. É específica dos tecidos eritroides, modifica-se ao longo do desenvolvimento ontogenético do indivíduo e também durante o processo de maturação eritrocitária. Ocorre ainda a coordenação da síntese das duas subunidades globínicas codificadas em cromossomos diferentes. Os mecanismos que controlam essa regulação não são totalmente conhecidos e estudos de expressão controlada realizados em camundongos transgênicos têm esclarecido algumas dúvidas relacionadas à regulação desses genes globínicos.

As funções das hemoglobinas são marcantes desde os primeiros dias de gestação, adaptando-se ao constante desenvolvimento do embrião e do feto, até que se estabilizam por volta dos seis meses após o nascimento. A primeira hemoglobina embrionária sintetizada é a Hb Gower 1, que predomina nas quatro semanas iniciais. Até a décima segunda semana, estão presentes as Hb Portland e Hb Gower 2.

Ainda no período embrionário, inicia-se a síntese de Hb Fetal (HbF), substituindo gradativamente as hemoglobinas embrionárias e atingindo a sua plenitude por volta do terceiro mês de gestação. A Hb A começa a ser sintetizada a partir da décima semana, mantendo-se em níveis não superiores a 10% na trigésima semana. Logo após o nascimento, as Hb F e Hb A apresentam concentrações próximas de 80% e 20%, respectivamente, e suas sínteses se

invertem rapidamente até que se estabilizam, em média, no sexto mês de vida pós-natal. A Hb A₂ tem sua síntese iniciada no final do período fetal e também se estabiliza no sexto mês após o nascimento. Assim, aproximadamente a partir do sexto mês pós-natal, em condições normais, a Hb A é predominante (96% a 98%), seguida de Hb A₂ (2,5% a 3,5%) e de Hb F (0 a 1%). O desequilíbrio gerado pelo defeito na síntese de uma ou mais cadeias polipeptídicas da Hb dificulta o processo de eritropoese e causa hemoglobinizacão deficiente dos eritroblastos na medula óssea. Essas alteracões expressam-se no sangue periférico, com aspecto citomorfológico eritrocitário anormal e anemia de intensidade variável, conforme o tipo de talassemia.

Nas talassemias, geralmente a estrutura primária da Hb é normal, diferenciando-se das hemoglobinas variantes pelo fato de que estas são formadas por uma cadeia de globina estruturalmente anômala.

Além da importância médica como o grupo de desordem genética monogênica mais comum na população mundial, em especial nas áreas de alta prevalência de malária, as talassemias proporcionam uma variedade de modelos de ocorrência natural para o estudo de regulacão da síntese das hemoglobinas, do seu desenvolvimento genético e da sua relacão antropológica.

As talassemias são classificadas de acordo com a cadeia polipeptídica afetada, sendo as mais frequentes as talassemias do tipo alfa e as do tipo beta. Também são descritas as talassemias do tipo delta, delta-beta e gama-delta-beta, porém são muito raros estes tipos de talassemia.

Talassemias do tipo beta

A maioria das talassemias pode ser caracterizada, laboratorialmente, por meio de dados hematológicos, eletroforese de hemoglobina e quantificacão de Hb A₂ e Hb F. A síntese de cadeias globínicas (adotada para os casos que apresentam dificuldades nas análises tradicionais) e a determinacão molecular (altamente específica) permitem a caracterizacão dos diferentes haplótipos.

A talassemia alfa envolve quatro aspectos clínicos, conforme a alteracão genética advinda do cromossomo 16: portador silencioso (sem manifestacões), traço talassêmico alfa (anemia leve), doenca da hemoglobina H (de anemia moderada a grave) e síndrome da hidropsia fetal da hemoglobina Bart's (anemia muito grave e incompatível com a vida).

A talassemia beta abrange três apresentacões clínicas, conforme a alteracão genética ocorrida no cromossomo 11: talassemia beta menor/traço talassêmico beta (anemia leve), talassemia beta intermediária (de anemia leve a grave, podendo necessitar de transfusões de sangue de maneira esporádica ou

crônica) e talassemia beta maior (anemia grave, necessitando de transfusões de sangue a cada 2 a 4 semanas desde os primeiros meses de vida).

Talassemia beta menor/traço talassêmico beta

É caracterizada geneticamente pela herança de um único gene mutante. Nas formas beta zero e beta mais, a redução da taxa de síntese da globina beta é menor, mas é o suficiente para causar discreto grau de anemia microcítica e hipocrômica, com aumento de resistência osmótica das hemácias. São indistinguíveis por exames laboratoriais de rotina. Entretanto, com a utilização de técnicas de síntese de cadeias ou de biologia molecular com sondas de ácido desoxirribonucleico (DNA), podem-se diferenciar esses heterozigotos.

Muitas vezes, a talassemia beta menor/traço talassêmico beta é mal diagnosticada e as pessoas são tratadas inadequadamente, como se apresentassem anemia por deficiência de ferro. Embora níveis de HbA₂ acima de 3,5% sejam considerados como valor de corte para o diagnóstico da talassemia beta menor, uma HbA₂ de 4% é geralmente considerada um limiar mais seguro para este diagnóstico. Valores de HbA₂ entre 3,5 a 4% podem ser encontrados pelo próprio desvio-padrão ou por artefatos técnicos durante a realização do exame e a pessoa pode não ser portadora da talassemia beta menor. Na ausência de hipocromia e microcitose, HbA₂ entre 3,5 a 4% pode ser um caso de portador silencioso de traço alfa talassemia.

Laboratorialmente, as formas de talassemia beta mais ou beta zero caracterizam-se: a) pelo aumento de Hb A₂; b) por alterações morfológicas das hemácias identificadas, especialmente por microcitose e hipocromia, podendo ou não estar associadas a dacriócitos, codócitos e pontilhados basófilos; c) pelo volume corpuscular médio (VCM) de moderado a acentuadamente baixo, desproporcional à anemia; d) pela hemoglobina corpuscular média (HCM) diminuída; e) pela concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) de normal a discretamente diminuída; f) por *red cell distribution width* (RDW) normal ou discretamente elevado; g) por reticulócitos em torno de 2% a 5%; e h) por Hb total acima de 10 g/dL em crianças, em torno de 10,1 g/dL a 12,0 g/dL para as mulheres e 10,5 g/dL a 14,5 g/dL para os homens. A Hb F pode estar normal ou discretamente aumentada. A resistência globular osmótica pode estar aumentada e o perfil do ferro pode estar normal. O grau de redução dos valores de VCM está diretamente relacionado ao tipo de mutação, ou seja, talassemia beta mais (β^+ talassemia) ou beta zero (β^0 talassemia). A forma beta zero apresenta valores de VCM mais baixos do que os da beta mais. Para heterozigotos, a análise de VCM é um parâmetro usado para rápida identificação de mutantes em populações com grande diversidade mutacional, podendo

ser utilizada em diagnóstico pré-natal. Duas hipóteses são propostas para se tentar explicar essa correlação:

- ▶ VCM é uma característica fenotípica diretamente relacionada ao genótipo, podendo servir de guia para priorizar mutações quando são testados heterozigotos para algumas mutações específicas.
- ▶ Muitos fatores, no entanto, podem influenciar as taxas de VCM. Por isso, as causas de sua diminuição devem ser pesquisadas para que se possa correlacionar VCM com haplótipo para talassemia beta. Os níveis de ácido fólico e vitamina B12 plasmática apresentam-se dentro dos limites normais em pessoas beta heterozigotas.

As manifestações clínicas, quando presentes, variam entre os diferentes grupos étnicos e, entre elas, podemos citar astenia, cansaço e palidez cutânea.

Talassemia beta maior

Conhecida também como anemia de Cooley, em reconhecimento ao dr. Thomas B. Cooley, que fez a primeira descrição médica da doença (em 1925), é o resultado do estado homozigoto tanto do tipo beta mais (β^+ -talassemia) quanto do tipo beta zero (β^0 -talassemia) ou, em casos mais raros, de um componente heterozigoto de β^0/β^+ -talassemia, que refletem a redução ou a ausência de síntese das cadeias beta.

As mutações denominadas de talassemia β^0 resultam na ausência total de produção destas cadeias. Pessoas homozigotas ou duplo heterozigotas para os genes mutantes desta talassemia não formam cadeias beta e, assim, são incapazes de produzir a Hb A. Por outro lado, as mutações da β^+ -talassemia resultam na síntese reduzida, porém detectável, dessas cadeias. Indivíduos homozigotos ou duplo-heterozigotos para genes da β^+ -talassemia são capazes de produzir alguma HbA e são, geralmente, menos gravemente afetados do que os homozigotos para genes β^0 -talassemia. Esta é uma das formas de compreender e de antever a variação de gravidade da doença.

A ausência ou deficiência acentuada na produção de cadeias beta causa anemia grave, intensa microcitose e hipocromia, cursando com algum grau de hemólise, icterícia, hepatoesplenomegalia progressiva e alterações ósseas generalizadas. Estas alterações decorrem da intensa hiperplasia eritroide na medula óssea em resposta ao processo hemolítico intramedular (especialmente no baço) e à intensa eritropoese ineficaz.

A anemia em crianças afetadas pela talassemia beta homozigota manifesta-se no primeiro ano de vida (período em que a produção de cadeias beta se estabiliza) e tais crianças passam a depender de transfusões sanguíneas desde os

primeiros meses de vida. O tratamento das talassemias dependentes de transfusão baseia-se em três pilares: transfusão de hemácias fenotipadas e filtradas, quelação eficaz de ferro e adesão ao tratamento.

Até os anos de 1990, muitas das pessoas afetadas morriam na infância ou na adolescência. Nos últimos 15 anos, as pessoas com talassemia maior podem alcançar a idade adulta conforme a atenção médica e a terapêutica recebidas. Destaca-se, porém, que as principais causas de óbito eram infecções ou insuficiência cardíaca, esta última devido à deposição de ferro no miocárdio. A sobrecarga de ferro é decorrente do excesso de ferro recebido pelas múltiplas transfusões sanguíneas e do aumento de absorção intestinal do ferro da dieta alimentar. Os tratamentos com transfusões crônicas de hemácias, terapia quelante de ferro e adequação da quelação de ferro (em função do resultado da ressonância nuclear magnética para quantificar o ferro tecidual) reduziram em 71% a mortalidade por sobrecarga de ferro.

O padrão de hemoglobinas nas pessoas com talassemia beta maior é variável, caracterizando-se pelo aumento de Hb F, com concentrações que variam de 60% a 90%. As taxas da Hb A₂ podem estar normais ou elevadas e a Hb A aparece somente nos casos de deficiência parcial da síntese de cadeias beta. Geralmente a Hb total encontra-se entre 3,0 e 7,0 g/dL. Por isso, para garantir a sobrevivência dessas pessoas, é necessário o tratamento contínuo que consiste em transfusões sanguíneas regulares, que mantêm um nível de hemoglobina adequado e diminuem a atividade da medula óssea, e no uso de quelantes do ferro, que auxiliam a eliminação do excesso desse metal no organismo.

As alterações da morfologia das hemácias vistas no esfregaço sanguíneo são muito intensas e expressam-se por microcitose, hipocromia, codócitos, esquizócitos, dacriócitos, pontilhados basófilos, em associação com numerosos eritroblastos. A policromasia discreta, os esferócitos e o corpúsculo de Howell Jolly também estão presentes. Já VCM, HCM e CHCM estão diminuídos e o RDW está elevado. Os reticulócitos estão em torno de 5% a 15% e a contagem de plaquetas é usualmente normal. Pode ser observada pancitopenia na presença de hiperesplenismo.

Em relação ao *status* de ferro, observa-se elevação do ferro sérico, da saturação de transferrina e da ferritina sérica. Observa-se, ainda, aumento da bilirrubina indireta e da desidrogenase láctica. Os níveis de haptoglobina encontram-se reduzidos, enquanto que os de ácido fólico, vitamina B12 e piridoxina são usualmente normais. Entretanto, esses indivíduos podem desenvolver deficiência de ácido fólico devido à alta taxa de *turnover* celular. O nível sérico do zinco é baixo por razões desconhecidas. O nível sérico e leucocitário do ácido ascórbico está reduzido, possivelmente como resultado do catabolismo acelerado, em

decorrência da sobrecarga de ferro. O nível sérico de vitamina E está algumas vezes baixo, talvez pelas mesmas razões.

O mielograma revela uma medula óssea com intensa hiperplasia eritroide e presença de eritroblastos frequentemente megaloblásticos, o que reflete o suprimento limitado do folato e de outros nutrientes. Os progenitores eritroides mais maduros são menos abundantes, refletindo a eritropoiese ineficaz. Pode ser observada a presença de inclusões de alfa globina. Não é necessária coleta de mielograma para se concluir o caso pelo diagnóstico de talassemia beta maior.

As crianças que não recebem tratamento adequado desenvolvem o quadro clínico típico da talassemia beta maior, que inclui, além da anemia grave, deformidades ósseas (devidas à hiperplasia medular), hepatoesplenomegalia, pigmentação marrom da pele (pelo depósito de ferro), distúrbios cardíacos (que culminam com falência cardíaca quando em adultos jovens), distúrbios endócrinos na adolescência (como atraso no crescimento e na maturação sexual, diabete melito, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo), infecções recorrentes (em caso de esplenectomia, sobrecarga de ferro, uso de Desferroxamina) e deficiência de ácido fólico. Por isso, para garantir a sobrevivência dessas crianças, é necessário um tratamento contínuo, que consiste em transfusões sanguíneas regulares que mantenham um nível de Hb adequado e diminuam a atividade da medula óssea, além do uso de quelantes do ferro, para ajudar a eliminar o excesso desse metal no organismo.

O modo de herança das talassemias, assim como de outras alterações genéticas da Hb, é autossômico e o termo dominante ou recessivo é difícil de ser aplicado, porque alguns heterozigotos apresentam claros distúrbios clínicos, ao passo que outros não. No entanto, a talassemia beta é considerada herança autossômica recessiva, porque são necessários dois genes mutantes da globina beta para produzir o fenótipo clinicamente detectável. No entanto, formas dominantes de talassemia beta têm sido identificadas, as quais resultam em fenótipos de talassemia maior para pessoas com um único gene alterado.

Talassemia beta intermediária

As formas clínicas são resultantes de diferentes interações genéticas, sendo que as pessoas com essa herança podem apresentar um quadro clínico mais ameno que o da talassemia beta maior.

A Hb em torno de 7 g/dL é o nível geralmente utilizado como ponto de corte entre a talassemia beta intermediária e a talassemia beta maior. No esfregaço sanguíneo, mostra alterações morfológicas eritrocitárias similares às da talassemia beta menor, porém de leve a moderada. Os reticulócitos estão em torno

de 3% a 10% e os eritroblastos circulantes, quando presentes, estão em quantidade discreta. A quantidade de Hb F é considerável (entre 10% a 50%, mas pode chegar a 100%) e a Hb A₂ está acima de 4%. A concentração de Hb A é variável. A talassemia beta intermediária pode decorrer da interação das talassemias alfa e beta, com redução concomitante de ambas as cadeias globínicas, o que diminui o número de cadeias desemparelhadas e propicia uma redução na taxa de destruição das hemácias em comparação com as formas graves de talassemias. A talassemia beta intermediária pode decorrer, também, de causa associada a outras mutações, como co-herança com talassemia alfa, persistência hereditária da hemoglobina fetal (PHHF), $\delta\beta$ -talassemia e polimorfismo *Xmn I*.

Pelo seu amplo espectro clínico, apresenta desde anemia leve até a necessidade transfusional, mas que não requer regime transfusional durante, pelo menos, os primeiros anos de vida. Geralmente, as pessoas são capazes de sobreviver à segunda década de vida sem terapia transfusional crônica, mas em algum momento da vida poderão ter deformidades ósseas, osteoporose progressiva com fraturas, úlceras de perna, hiperesplenismo, deficiência de folato, trombose, hipertensão arterial pulmonar, entre outras complicações. Existem indicações precisas para o início da transfusão crônica na talassemia beta intermediária nos mesmos moldes da talassemia beta maior, que são crescimento inadequado, atraso puberal, anemia importante, deformidades ósseas ou hematopoiese extramedular, cardiopatia, hipertensão pulmonar e esplenomegalia progressiva.

Outras síndromes da talassemia beta

As síndromes da talassemia beta ainda podem ser classificadas em:

- ▶ Talassemia beta associada a outras Hb anômalas:
 - HbS/talassemia beta: clinicamente semelhante à doença falciforme;
 - HbC/talassemia beta: assintomática ou anemia e esplenomegalia;
 - HbE/talassemia beta: o quadro clínico pode ser leve (15% dos casos são assintomáticos), moderadamente grave (na maioria dos casos, com clínica semelhante à clínica da talassemia intermediária) ou grave (com clínica semelhante à clínica da talassemia maior).
- ▶ PHHF e talassemia beta: de caso assintomático à clínica de talassemia intermediária.
- ▶ Formas autossômicas dominantes: envolvem casos de pacientes heterozigotos para beta talassemia dominante, com fenótipo de talassemia maior em pacientes heterozigotos. As Hb instáveis se precipitam e causam hematopoiese ineficaz.

- ▶ Talassemia beta associada com outras manifestações:
 - Talassemia beta-tricotiodistrofia;
 - Trombocitopenia ligada ao X com talassemia.

Fisiopatologia da talassemia beta

As talassemias do tipo beta constituem um grupo de alterações genéticas da síntese de Hb extremamente diverso e que resulta na diminuição das cadeias de globina beta. Clinicamente, há grande variabilidade com relação a sintomas e manifestações e essas condições são resultantes de fatores genéticos e adquiridos. A variabilidade clínica e hematológica sugere heterogeneidade genética, que é confirmada atualmente pelo conjunto de mutações e alterações gênicas que originam as talassemias do tipo beta, podendo ser classificadas por análise de DNA.

Nas talassemias beta, o excesso de cadeias alfa pode combinar-se com cadeias delta e gama, contribuindo para o aumento das Hb A₂ e Hb F, respectivamente. Esses índices alterados são importantes ferramentas para o diagnóstico das talassemias beta. Deve-se salientar, no entanto, que o mecanismo gerador dessas afecções muitas vezes interfere na síntese de cadeia gama, podendo envolver também o gene da cadeia delta (nas talassemias delta-beta), quando então permanecem inalterados ou diminuídos os níveis de Hb F e/ou Hb A₂. A porcentagem de Hb A₂, porém, apresenta-se elevada em cerca de 95% dos casos de talassemia beta.

As variações quantitativas na síntese da cadeia globínica beta e, conseqüentemente, na síntese da Hb A e das cadeias alfa livres são responsáveis, em parte, pela variabilidade clínica. A taxa normal de síntese de cadeias alfa resulta no seu acúmulo nos glóbulos vermelhos durante a eritropoiese. Entretanto, estas cadeias se tornam insolúveis, instáveis e não formam tetrâmeros entre si. Sua precipitação dentro das células danifica a membrana, destruindo prematuramente os glóbulos vermelhos e provocando anemia. Na tentativa de equilibrar essa perda, a eritropoese é aumentada na medula óssea, mas grande parte do processo é ineficaz e os glóbulos vermelhos são destruídos ainda na sua fase de desenvolvimento, sem que tenham sido liberados para a circulação periférica.

A causa exata da destruição acelerada intramedular de células eritroides e a curta vida dos glóbulos vermelhos periféricos não estão, totalmente, esclarecidas. Apesar disso, há hipóteses de que as cadeias alfa livres possam acumular-se nas talassemias beta e exercer efeito prejudicial sobre a membrana do glóbulo, modificando sua permeabilidade e elasticidade. As mitocôndrias de eritroblastos ficam carregadas de ferro e existe a possibilidade de que esse fato afete a atividade do trifosfato de adenosina (ATP), promovendo destruição

intramedular. A presença de Hb oxidada associada às proteínas de membrana compromete a estabilidade do glóbulo por meio de um “estresse oxidativo”, desempenhando importante papel na hemólise dessas células. Os mecanismos que facilitam a oxidação via formação de radicais livres são multifatoriais e resultam da presença de cadeias livres, de alto conteúdo intracelular de ferro e de baixa concentração de Hb normal nos glóbulos.

O desequilíbrio da síntese de cadeias globínicas que se verifica nas talassemias possibilita que os glóbulos vermelhos apresentem um aumento de superfície em relação ao volume da célula e também aumento na rigidez da membrana. Em meio hipertônico, os glóbulos de pessoas com talassemia diferem significativamente dos glóbulos daquelas pessoas que não a têm, o que sugere que a rigidez do glóbulo é influenciada não somente pela viscosidade citoplasmática determinada pela concentração de Hb na célula, mas também pela interação entre as cadeias livres e a membrana. Esse processo, obviamente, é diferente quando se considera o tipo de talassemia (alfa ou beta), pois a diferença fisiopatológica dessas formas de talassemias pode estar relacionada ao tipo de cadeias livres na célula.

O excesso de cadeias alfa livres na talassemia beta não se acumula totalmente no citoplasma e na membrana da célula, sendo removido de alguma forma. Algumas hipóteses para essa remoção são levantadas, tais como um processo rápido de troca entre as cadeias recém-sintetizadas e as já existentes ou alterações no retículo endoplasmático dos reticulócitos. Este retículo endoplasmático estaria sobrecarregado com o excesso de cadeias alfa retiradas do citoplasma, propiciando a alteração progressiva de suas propriedades físico-químicas. Com o tempo, o retículo endoplasmático desapareceria da célula e, com ele, as cadeias alfa livres excedentes. E, por fim, outro processo de remoção seria a digestão proteolítica do excesso de cadeias alfa na talassemia beta.

Base molecular da talassemia beta

A análise dos haplótipos do gene da globina beta e a determinação dos sítios polimórficos têm sido úteis para o estudo da epidemiologia dos genes globínicos mutantes com relações antropológicas, delineando os efeitos epistáticos nas doenças genéticas desses genes.

Mais de 400 pontos de mutação causando talassemia beta foram bem caracterizados, resultando na deficiência de cadeias beta, que varia de mínima (alelos beta mais - β^+) à ausência completa (alelos beta zero - β^0). Heterozigotos, incluindo os portadores de alelos beta mais e beta zero, são clinicamente assintomáticos, ao passo que os homozigotos ou portadores de componentes heterozigotos associados apresentam sintomas evidentes (acompanhados de quadros hematológicos muito alterados) e são dependentes de transfusão.

Variações de ordem clínica e hematológica são observadas conforme a origem racial do portador.

Grande parte das talassemias beta é determinada por mutações que afetam um pequeno número de pares de bases e interferem na transcrição, no processamento, no transporte, na estabilidade e na tradução do RNAm, ocorrendo também casos de variantes de cadeias polipeptídicas, entre as quais podemos citar:

- ▶ Mutações que afetam a transcrição: concentram-se na substituição de nucleotídeos no “Tata box” e nas sequências CACACC distal e proximal, todos na região promotora 5 do gene beta. Estão geralmente associadas a fenótipos moderados com início de transcrição reduzido. Variações étnicas dos fenótipos são observadas e provavelmente são influenciadas pela presença ou ausência de um nucleotídeo na região promotora. A amplificação gênica por reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser útil não só para o diagnóstico das talassemias, mas também para estudos de expressão gênica em termos transcricionais, pois fornece taxas de RNAm específico dez vezes maiores do que o normal.
- ▶ Mutantes que alteram o RNAm: as mutações que afetam a estabilidade do RNAm podem estar tanto em alterações no capuz da extremidade 5 quanto na região de clivagem do RNAm e no sinal de poliadenilação AATAAA da extremidade 3. As mutações no capuz que alteram o primeiro resíduo afetam a função do RNAm, reduzindo a transcrição e retardando o processo de formação do capuz, alterando dessa forma a estabilidade do RNAm. Do mesmo modo, mutações na extremidade 3 reduzem acentuadamente a clivagem do RNAm, produzindo moléculas mais longas e instáveis. Metodologias para a determinação das taxas de RNAm fornecem novas e simplificadas formas de diagnóstico para as síndromes talassêmicas e a avaliação da expressão gênica em termos transcricionais.
- ▶ Mutações que afetam a tradução: a talassemia beta pode ser também originada por mutações sem sentido (que formam códons de terminalização na região codificadora, interrompendo a tradução) e por mutações de sentido errôneo (originando códons para aminoácidos alternativos, como, por exemplo, a Hb beta-Indianápolis e a Hb beta-Showa-Yakishyi, com alterações nos aminoácidos 112 e 110, respectivamente). Essas cadeias são degradadas logo após a síntese devido à sua grande instabilidade, acarretando um estado muito similar ao produzido por redução de cadeias beta. Sete dos 91 alelos afetam a tradução do RNAm da globina, sendo tanto em relação às sequências sem sentido que determinam a tradução quanto em inserções, deleções e mutações “de novo”.

- ▶ Deleções que produzem talassemia beta: tem sido observado grande número de deleções que afetam o gene beta da globina. Muitas envolvem os genes delta e beta simultaneamente, como em alguns casos de PHHF e talassemia delta-beta. A deleção mais comum remove 619 pares de bases do íntron 2, do éxon 3 e da sequência 3 do gene beta. Outras possuem particular interesse porque deixam o gene beta intacto e sua expressão silenciosa, mas são raras.

A diferenciação das talassemias é complexa, considerando-se o amplo espectro de variações das manifestações clínicas, dos diferentes alelos afetados e a associação destes com outras hemoglobinopatias. De modo geral, a classificação inicial, segundo o tipo de cadeia afetada, pode atualmente ser designada pelos tipos de alterações genéticas que as originou, sendo caracterizadas molecularmente por centenas de subtipos de talassemias.

Os mecanismos que determinam as talassemias podem ser agrupados em dois tipos: os que se relacionam às mutações nas porções codificadoras e os relacionados às alterações em regiões não codificadoras, mas de importância na expressão gênica. As mutações que condicionam o fenótipo talassêmico são muitas e interferem na produção de globina em nível de transcrição, processamento do RNAm, tradução ou mesmo após a tradução da cadeia afetada.

À medida que novas técnicas de análises foram tornando-se disponíveis, um número crescente dessas diferentes alterações pôde ser identificado: deleções gênicas, mutações em regiões promotoras, mutações que afetam o processamento do RNAm, mutações no sítio de poliadenilação, mutações no códon de iniciação, mutações que determinam a terminação prematura (por mutações geradoras de códons que não codificam qualquer aminoácido ou que alteram a matriz de leitura), mutações no códon de terminalização e as geradoras de globinas altamente instáveis.

Diagnóstico laboratorial

As hemoglobinas diferenciam-se entre si por possuírem características físico-químicas e mobilidades eletroforéticas distintas.

A eletroforese qualitativa e quantitativa de Hb é utilizada como método de triagem para detecção das hemoglobinopatias. A eletroforese qualitativa em pH alcalino (pH 8,6), realizada em acetato de celulose, separa as hemoglobinas normais Hb A, Hb F e Hb A₂ das variantes mais comuns Hb S e Hb C. Apesar de ser um teste simples, rápido e com baixo custo, apresenta limitações, pois não permite a separação das hemoglobinas variantes que migram juntas com Hb S e Hb C. As variantes que apresentam a mesma mobilidade da Hb S são a Hb D, a Hb G e a Hb Lepore. As variantes que comigram com a Hb C são a

Hb E e a Hb O-Arab. Para esses casos, é necessário utilizar a eletroforese em pH ácido em ágar-fosfato. Neste sistema eletroforético, as Hb D, E e a G têm mobilidades idênticas à da Hb A, enquanto a Hb O-Arab migra entre Hb A e Hb S e as Hb S e Hb C se separam da Hb A. Desse modo, o emprego de eletroforese alcalina em acetato de celulose, associado ao sistema de eletroforese ácida em ágar fosfato, permite a identificação definitiva das Hb S, Hb C, Hb E e Hb O-Arab.

A focalização isoeétrica é um método com maior capacidade de resolução que a eletroforese de Hb em acetato de celulose e tem sido aplicada também para triagem e diagnóstico das hemoglobinopatias, embora seja um método mais trabalhoso e demorado. Esse método consiste na utilização de um suporte com gradiente de pH pré-estabelecido e as mobilidades das frações hemoglobínicas são baseadas no seu ponto isoeletrico, o que permite a separação de pontos isoeletricos de diferença de 0,001 unidades de pH. Assim, as hemoglobinopatias são mais bem caracterizadas em pH entre 6 e 8. Tal método tem a vantagem de separar a Hb D da Hb S e a Hb C da Hb E e da Hb O-Arab.

A cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC) é considerada como a técnica de escolha para pesquisa de hemoglobinas variantes e para quantificação da concentração da Hb A2, da Hb A e da Hb F. Esse método permite caracterizar as variantes estruturais de globina beta, como a Hb S, Hb C, Hb E, Hb D-Los Angeles e Hb O-Arab, bem como a variante da cadeia alfa, Hb G-Philadelphia, além de detectar as síndromes talassêmicas e PHHF. Existem outras técnicas disponíveis que também permitem a quantificação da Hb A2, como espectrofotometria, densitometria e utilização de microcolunas. A Hb F pode ser quantificada também por eletroforese capilar e método de desnaturação alcalina.

Caso o diagnóstico permaneça indefinido, realiza-se a fase reversa da HPLC para separação das cadeias de globinas. Esta técnica é útil para a identificação das anormalidades das cadeias alfa, beta ou gama, bem como para a quantificação das cadeias da Hb F nos casos com Hb Fetal elevada, auxiliando assim no diagnóstico de diferentes tipos de PHHF e da talassemia delta-beta.

A eletroforese baseada no sistema de capilaridade é comparável ao obtido pela HPLC. A vantagem desse método é a capacidade de migrar oito canais simultaneamente, permitindo assim o processamento de múltiplas amostras na taxa de 34 amostras por hora.

A etapa final para identificação das hemoglobinas variantes ou incomuns consiste dos métodos de biologia molecular realizados por meio de reação em cadeia de polimerase (PCR) e sequenciamento de DNA.

A PCR permite amplificar milhões de vezes um fragmento específico de DNA. É uma técnica extremamente sensível, mas exige determinados cuidados para se evitar que um pequeno número de cópias de DNA contaminante possa causar resultados falso-positivos. A sensibilidade desta técnica pode ser aumentada se for utilizada uma segunda etapa de amplificação a partir do produto de um primeiro ciclo, denominada de *nested* PCR. Nessa segunda etapa, utilizam-se oligonucleotídeos que flanqueiem a porção mais interna daquela originalmente complementar aos oligonucleotídeos usados no primeiro ciclo.

A análise do DNA está indicada quando a suspeita de hemoglobinopatias não for confirmada pelos testes específicos e nos casos em que há necessidade de confirmação da hemoglobinopatia para orientação genética e/ou aconselhamento genético.

O diagnóstico pré-natal é baseado no teste de DNA e pode ser realizado durante o primeiro trimestre de gestação obtido em amostras da vilosidade coriônica (tipicamente com 10 a 12 semanas de gestação) ou nas células do fluido amniótico obtidas pela amniocentese (tipicamente após 15 semanas de gestação). O teste genético pré-natal pode ser indicado para o casal que possui grande chance de ter um recém-nascido com hemoglobinopatia e que entenda os riscos e benefícios do procedimento, após ter recebido o aconselhamento genético e/ou a orientação genética.

Bibliografia

ADAMS, J. G.; COLEMAN, M. B. Structural hemoglobin variants that produce the phenotype of thalassemia. **Seminars in Hematology**, [S.l.], v. 27, n. 3, p. 229-238, 1990.

AHMED, S. et al. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 347, n. 15, p. 1162-1168, 2002.

BANK, A. Understanding globin regulation in beta-thalassemia: it's as simple as alpha, beta, gamma, delta. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 115, n. 6, p. 1470-1473, 2005.

CAPPELLINI, M. D. et al. Coagulation and splenectomy: an overview. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.l.], v. 1054, p. 317-324, 2005.

_____ et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 111, n. 2, p. 467-473, 2000.

CHUI, D. H.; FUCHAROEN, S.; CHAN, V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. **Blood**, [S.l.], v. 101, n. 3, p. 791-800, 2003.

CLARK, B. E.; THEIN, S. L. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. **Clinical & Laboratory Haematology**, [S.l.], v. 26, n. 3, p. 159-176, 2004.

COLEMAN, W. B.; TSONGALIS, G. J. **Molecular Diagnostics**: for the Clinical Laboratorian. 2nd ed. Totowa: Human Press, 2006. 567 p.

FORGET, B. G. Thalassemia syndromes. In: HOFFMAN, R. et al. (Ed.). **Hematology**: basic principles and practice. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. p. 485-510.

_____; PEARSON, H. A. Hemoglobin synthesis and the thalassemias. In: HANDIN, R. I.; LUX, S. E.; STOESEL, T. P. (Ed.). **Blood**: principles and practice of hematology. Philadelphia: JB Lippincott, 1995. p. 1525-1590.

GALANELLO, R.; ORIGA, R. Beta-thalassemia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [S.l.], v. 5, p. 11, 2010. doi: 10.1186/1750-1172-5-11.

KUTLAR, F. Diagnostic approach to hemoglobinopathies. **Hemoglobin**, [S.l.], v. 31, n. 2, p. 243-250, 2007.

LAFFERTY, J. D. et al. Prevalence of thalassemia in patients with microcytosis referred for hemoglobinopathy investigation in Ontario: a prospective cohort study. **American Journal of Clinical Pathology**, [S.l.], v. 127, n. 2, p. 192-196, 2007.

MODELL, B.; DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. **Bulletin of the World Health Organization**, [S.l.], v. 86, n. 6, p. 480-487, 2008.

MONNI, G. et al. Changes in the approach for invasive prenatal diagnosis in 35,127 cases at a single center from 1977 to 2004. **Fetal Diagnosis and Therapy**, [S.l.], v. 21, n. 4, p. 348-354, 2006.

NIENHUIS, A. W.; NATHAN, D. G. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β -Thalassemia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S.l.], v. 2, n. 12, p. a011726, 2013.

OLD, J. et al. **Prevention of Thalassemias and other Haemoglobin Disorders**: v. 2: Laboratory Protocol. 2nd ed. Nicosia: Thalassemia International Federation, 2012. 184 p.

OLIVIERI, N. F. The beta-thalassemias. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 341, n. 2, p. 99-109, 1999.

ORKIN, S. H.; NATHAN, D. G. The Thalassemias. In: NATHAN, D. G. et al. (Ed.). **Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood**. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003. 842 p.

RACHMILEWITZ, E. A.; GIARDINA, P. J. How I treat thalassemia. **Blood**, [S.l.], v. 118, n. 13, p. 3479-3488, 2011.

SCHECHTER, A. N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. **Blood**, [S.l.], v. 112, n. 10, p. 3927-3938, 2008.

STEINBERG, M. H.; BENZ JUNIOR, E. J. Pathobiology of the human erythrocyte and its hemoglobins. In: HOFFMAN, R. et al. (Ed.). **Hematology**: basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 356-366.

STEPHENS, A. D. et al. ICSH recommendations for assessing automated high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis equipment for the quantitation of HbA2. **International Journal of Laboratory Hematology**, [S.l.], v. 37, n. 5, p. 577-582, Oct. 2015.

TAHER, A. et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. **Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 96, n. 4, p. 488-491, 2006.

TAHER, A. T. et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 8, n. 10, p. 2152-2158, 2010.

THEIN, S. L. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 124, n. 3, p. 264-274, 2004.

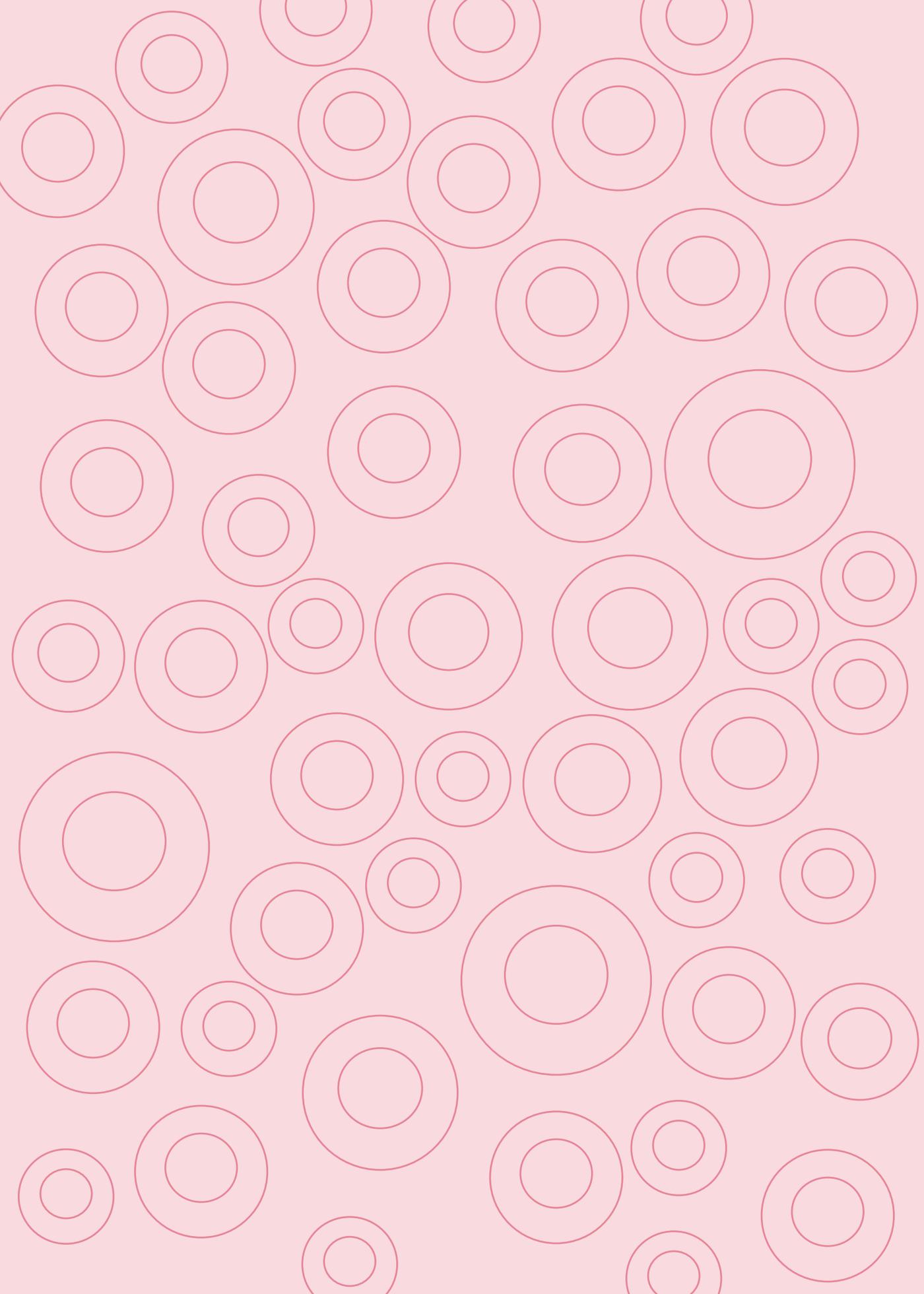
_____. The Molecular Basis of β -Thalassemia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S.l.], v. 3, n. 5, p. a011700, 2013.

TRENT, R. J. Diagnosis of the haemoglobinopathies. **Clinical Biochemist Reviews**, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 27-38, 2006.

URBINATI, F.; MADIGAN, C.; MALIK, P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part II: thalassaemias. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, [S.l.], v. 8, n. 10, p. 1-26, 2006.

VICHINSKY, E. P. Clinical Manifestations of α -Thalassemia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S.l.], v. 3, n. 5, p. a011742, May 2013. doi: 10.1101/cshperspect.a011742.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Genes and human disease**. Monogenic diseases. Thalassaemia. Disponível em: <<http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>>. [S.l.], c2015. Acesso em: 21 set. 2015.



Terapia transfusional em pessoas com talassemia maior

Mônica Pinheiro de Almeida Verissimo⁸

A terapia transfusional está em constante evolução nestes últimos anos, por meio de um número cada vez maior de incrementos tecnológicos que permitem a melhoria na qualidade do ciclo do sangue, como, por exemplo:

- ▶ Centrífugas refrigeradas que facilitam a separação de componentes.
- ▶ Uso de bolsas plásticas e tubos que permitem a integridade do sistema de coleta de sangue, minimizando o risco de contaminação bacteriana.
- ▶ Introdução de equipamentos de separação por fluxo contínuo e automatizados (aféreses) que promovem a separação de hemocomponentes, o que minimiza a exposição com menor número de doadores.

Assim, este constante desenvolvimento na produção de hemocomponentes exige que outras áreas interligadas passem também a ter papel fundamental, como o aprimoramento na seleção de doadores de sangue, o constante desenvolvimento de técnicas sorológicas de triagem laboratorial e a implantação de técnicas de imuno-hematologia tanto para os pacientes quanto para os doadores de sangue, de forma a minimizar ou evitar os efeitos adversos relacionados às transfusões sanguíneas.

Nas síndromes talassêmicas, as transfusões de sangue de forma regular são um dos pilares do tratamento e devem proporcionar adequado transporte de oxigênio aos tecidos, vida média e recuperação satisfatória da hemoglobina e, conseqüentemente, um nível de hemoglobina que propicie crescimento e desenvolvimento às pessoas com talassemias, por meio do processamento e da estocagem de sangue com qualidade.

Assim, os objetivos da terapia transfusional são a correção da anemia, a supressão da eritropoese e a inibição da absorção do ferro gastrointestinal. Situações estas que podem ocorrer naqueles pacientes não transfundidos como conseqüência de uma eritropoese aumentada, mas inefetiva.

⁸ Médica hematologista e hemoterapeuta pediátrica do Centro Infantil Boldrini, de Campinas/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

Deve-se iniciar a terapia transfusional após a confirmação do diagnóstico laboratorial de talassemia maior, além de outros critérios, conforme estabelecido pela diretriz da Federação Internacional de Talassemia (TIF), a saber:

- ▶ Se Hb < 7,0 g/dL em duas ocasiões diferentes (intervalo maior do que duas semanas). Devem ser excluídas todas as outras causas que podem ter contribuído para tal queda, tais como: infecções virais, deficiência de ácido fólico, co-herança de deficiência de G6PD ou perda sanguínea.
- ▶ Se Hb > 7,0 g/dL, com o paciente apresentando mudanças faciais, crescimento comprometido, fraturas ou hematopoese extramedular. Deve-se lembrar que o início da transfusão regular não deve ser baseado apenas no grau de anemia, mas no monitoramento criterioso por um período de tempo, no qual devem ser observados a severidade da eritropoese ineficaz, o crescimento e o desenvolvimento, a qualidade de vida, bem como a coexistência de complicações clínicas.

O grupo britânico e o grupo americano recomendam ainda iniciar transfusão quando houver complicações clínicas, tais como: esplenomegalia maciça, doença cardíaca, hipertensão pulmonar ou mesmo comprometimento da qualidade de vida (situações mais frequentes na talassemia intermediária).

A transfusão regular se iniciará, em geral, nos primeiros dois anos de vida nas formas talassêmicas genótípicas mais graves. Nas formas mais leves, as transfusões podem ocorrer de forma esporádica nas primeiras décadas de vida e depois podem evoluir para um regime regular de transfusão, dependendo da queda de Hb ou de complicações clínicas que possam se desenvolver. Deve-se lembrar que o início tardio das transfusões pode predispor o paciente ao aparecimento de aloanticorpos ou autoanticorpos, dificultando o rendimento transfusional.

A Hb pré-transfusional deve ser mantida entre 9,5 a 10 g/dL, com intervalo transfusional entre 2 a 5 semanas, conforme as necessidades individuais de cada pessoa. Este regime transfusional permite atividade física normal, promove o crescimento adequado, inibe a atividade eritropoética da medula e minimiza o acúmulo de ferro transfusional.

Se houver doença cardíaca ou outras condições (como, por exemplo, não supressão da eritropoese ineficaz expressada pela presença de hematopoese extramedular ou esplenomegalia), deve-se manter Hb pré entre 11 e 12 g/dL. Alguns pacientes com dor em região lombar (*back pain*) próximo ao período da transfusão podem precisar manter também Hb pré mais alta.

A Hb média alvo deve ser de 12 g/dL. A Hb pós-transfusional será entre 14 e 15 g/dL.

A quantidade de sangue a ser transfundido depende de vários fatores, tais como: peso do paciente, Hb alvo a ser atingida e hematócrito da bolsa de sangue. Existem gráficos e fórmulas apropriados para se calcular a quantidade de concentrado de hemácias a ser transfundido. Um exemplo é o cálculo utilizado por Davies e publicado na *Transfusion* em 2007, apresentado da seguinte forma: **peso (kg) x incremento em Hb (g/dL) x 3 / Ht da bolsa de concentrado de hemácias**. De forma geral, a quantidade não deve exceder de 15 a 20 ml/kg, com velocidade máxima de infusão de 5 ml/kg/h, para se evitar o aumento rápido da volemia sanguínea. Se a Hb for menor do que 5 g/dL e/ou na presença de falência cardíaca, pequenas alíquotas de concentrado de hemácias (5 ml/kg) devem ser infundidas lentamente, de forma a prevenir sobrecarga volêmica, até que a Hb atinja 9 g/dL.

Para se monitorar a efetividade transfusional, alguns índices devem ser relatados e armazenados a cada transfusão, tais como Hb pré e pós-transfusional, hematócrito e quantidade da unidade que foi transfundida, queda diária de hemoglobina e intervalo transfusional. Estas medidas fornecem subsídios para calcular a necessidade transfusional anual e a oferta de ferro transfusional, medidas fundamentais para o adequado monitoramento da transfusão e da terapia quelante nestes pacientes.

A **necessidade transfusional anual** é a quantidade média anual de volume sanguíneo recebido pelo paciente, calculada por meio do **número de transfusões, multiplicado pelo volume recebido e dividido pelo peso corporal**. A necessidade transfusional nos pacientes não esplenectomizados é mais alta do que nos pacientes esplenectomizados (ao redor de 30%).

Saber a necessidade transfusional anual de cada paciente é fundamental para identificar mudanças que podem corresponder ao hiperesplenismo ou à presença de hemólise secundária a anticorpos.

Em relação ao hiperesplenismo, vale a pena salientar que uma necessidade transfusional de mais de 200 ml/kg/ano de hemácias puras acarreta a realização de esplenectomia como uma das estratégias para reduzir a sobrecarga de ferro transfusional.

Em relação aos cuidados com a pessoa que inicia o regime de transfusão regular, temos de vaciná-la contra as hepatites A e B (se a idade for adequada) e realizar a tipagem sanguínea completa do paciente para os sistemas ABO, RH, Kell, Kidd e Duffy. Atualmente, podemos também disponibilizar a genotipagem eritrocitária para estes pacientes, promovendo maior qualidade transfusional principalmente para aqueles pacientes que não tiveram sua fenotipagem estendida realizada no diagnóstico.

O concentrado de hemácias a ser transfundido deve ser compatível com os sistemas ABO, RH e Kell, pelo menos, mas recomenda-se que se ofereça a compatibilidade para a fenotipagem estendida, de forma a reduzir a possibilidade de aloimunização. Sabe-se que a aloimunização pode ser mais frequente após a esplenectomia; então, a atenção dos profissionais deve ser redobrada para os pacientes submetidos a tal procedimento.

O uso de filtro deleucocitário reduz a incidência de reação transfusional febril não hemolítica e a aloimunização.

A reação transfusional febril não hemolítica tem sua incidência drasticamente reduzida devido ao uso sistemático de filtros deleucocitários. De preferência, deve-se usar filtro de pré-estocagem, pois o controle de redução dos leucócitos é melhor e há menor quantidade de citocinas produzidas. Ocorre também fagocitose de bactérias, que podem estar na bolsa de sangue coletado. Diagnóstico diferencial deve ser feito com reação hemolítica aguda ou contaminação bacteriana.

A reação hemolítica transfusional aguda ocorre por hemólise intravascular das hemácias incompatíveis transfundidas devido à presença de anticorpos pré-formados na circulação do paciente. Anticorpos estes ativadores de complementos presentes no plasma do receptor contra determinado antígeno eritrocitário presente nas hemácias do doador. É considerada uma reação extremamente grave e diretamente relacionada ao volume de hemácias infundido.

A principal causa deve-se a erros de identificação do receptor ou das amostras coletadas para os testes pré-transfusionais.

São sinais e sintomas para o diagnóstico: dor no tórax, no local da infusão, no abdome e/ou nos flancos, hipotensão grave, febre, calafrios, hemoglobinúria, hemoglobinemia, ansiedade, inquietação e sensação de morte iminente. Podem evoluir com insuficiência renal aguda por necrose tubular aguda e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Entre os achados laboratoriais, como teste de antiglobulina direto (Coombs direto) positivo, estão o aumento da hemoglobina livre, a queda de hemoglobina/hematócrito e, após algumas horas, ocorre elevação dos níveis de bilirrubina indireta e do DHL (desidrogenase láctica) e diminuição da haptoglobina.

Após parar a transfusão, deve-se realizar a checagem da bolsa e do paciente (identificação e ABO do paciente e da bolsa), para evidenciar possível erro de identificação. Solicite exames imuno-hematológicos para o diagnóstico da reação, enviando amostra do paciente e a bolsa em questão para o serviço de hemoterapia. Mantenha diurese abundante, avaliando a necessidade concomitante de diuréticos. A hipotensão e a CIVD devem ser abordadas por medidas específicas.

É possível prevenir ficando-se atento a todos os passos relacionados à transfusão de sangue, desde a identificação do receptor (dupla checagem), a instalação

da bolsa (com conferência dos dados, como tipagem ABO/RH e fenotipagem) e o início lento da infusão nos primeiros 15 minutos.

Diagnóstico diferencial deve ser aferido com contaminação bacteriana da bolsa, uma vez que o quadro clínico inicial de ambas as reações é semelhante e sempre se colhe sangue da bolsa e do paciente para a realização de hemocultura.

Outras reações transfusionais agudas devem ser lembradas, como reação alérgica, TRALI e sobrecarga volêmica.

As reações alérgicas ocorrem devido às proteínas plasmáticas presentes no sangue. Podem ser leves, moderadas ou graves, podendo evoluir para choque anafilático.

São caracterizadas por prurido, urticária, eritema, pápulas, tosse, rouquidão. Podem ser autolimitadas, mas se recomenda o uso de anti-histamínico. Quando ocorrer a primeira reação grave, deve-se medicar o paciente antes das próximas transfusões e/ou lavar o concentrado de hemácias. Após duas ou mais reações, recomenda-se que se lavem os concentrados de hemácias.

Quando ocorre reação anafilática, usualmente os sintomas começam imediatamente após o início da transfusão. Podem ocorrer insuficiência respiratória, sibilos, edema de laringe, náusea/vômito, hipotensão e choque. Em geral, ocorrem por deficiência de IgA ou anticorpo anti-IgA. Devem-se usar medidas de suporte. Para prevenção, recomenda-se transfusão de concentrados de hemácias lavadas ou procedentes de doador com deficiência de IgA.

Em caso de TRALI ou lesão pulmonar relacionada à transfusão: outra reação transfusional aguda caracterizada por hipoxemia, dispneia, insuficiência respiratória, febre e edema pulmonar bilateral. Ocorre pela presença de anticorpos anti-neutrófilos ou anti-HLA no doador ou mesmo no paciente. Manifesta-se durante ou até seis horas da transfusão. Recomenda-se o uso de corticosteroides, diuréticos, oxigênio e medidas de suporte, podendo se precisar de ventilação assistida.

Sobrecarga volêmica é pouco habitual em pacientes portadores de talassemia, já que o cálculo de volume é baseado na necessidade transfusional, mas pode ocorrer se o paciente tiver comprometimento funcional cardíaco e se a velocidade de infusão for inadequadamente rápida.

Dentre as reações transfusionais crônicas, destacam-se a aloimunização, a anemia hemolítica autoimune, a doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) pós-transfusional e a conversão sorológica por agentes infectocontagiosos.

Quanto à aloimunização ou ao desenvolvimento de um ou mais anticorpos (Ac) eritrocitários circulantes, é uma complicação comum da terapia crônica transfusional, podendo variar de 3% a 28%.

A prevalência da aloimunização aumenta com o retardo do início da transfusão. Quando se inicia a transfusão em menores de um ano, a taxa de aloimunização é ao redor de 7,7%. Se houver o início da transfusão após um ano de idade, esta taxa vai para 27,9%, de acordo com publicação de Michail-Merianou.

Prevenir esta complicação é possível, por meio do monitoramento dos pacientes com testes que possam detectar os novos Ac. Antes de cada transfusão, realize testes de compatibilidade completa e pesquisa de Ac eritrocitários. Se novos Ac aparecerem, é mandatória a identificação para se evitem reações hemolíticas futuras.

A presença de aloimunização depende da diversidade genética da população e da origem do doador e do receptor e, assim, existem relatos em determinados países de baixas taxas de aloimunização, diferentemente do registrado em outros países, onde esta taxa é bem maior. A própria imigração de pacientes também pode contribuir com mudanças nas taxas de aloimunização (por exemplo: a população de origem asiática presente na Califórnia, o que aumenta a incidência de determinados anticorpos). Assim, devem-se sempre oferecer hemocomponentes fenotipados totalmente compatíveis com as pessoas com talassemia maior. Outro fator de risco independente é o tempo de exposição às transfusões, como visto na publicação do grupo americano em 2014.

A anemia hemolítica autoimune pode ocorrer usualmente em pacientes com aloanticorpos, mas pode ocorrer também sem a presença destes. Tem maior incidência quando a transfusão é iniciada mais tardiamente. O rendimento transfusional é menor do que se espera, pois há destruição de hemácias transfundidas e hemácias do receptor. Corticosteroides, imunossuppressores e imunoglobulina podem ser usados, mas sua efetividade ainda carece de maior definição.

A doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) pós-transfusional ocorre devido à presença de linfócitos viáveis em concentrado de hemácias a serem transfundidos. É uma complicação rara, mas que pode ser fatal. Há maior risco de incidência em pacientes imunossuprimidos, mas em pessoas imunocompetentes pode ocorrer, se elas receberem concentrado de hemácias de membros da família, o que habitualmente deve ser evitado. Prevenção é realizada com irradiação de hemocomponentes celulares (concentrado de hemácias, por exemplo). Manifesta-se entre uma a quatro semanas pós-transfusão.

A segurança transfusional permanece como um grande desafio em relação à transmissão de doenças infectocontagiosas. Inúmeras melhorias foram introduzidas, tais como: questionários mais abrangentes para triagem clínica e a obrigatoriedade de realização do Teste de Ácido Nucleico (NAT) para triagem laboratorial, o qual identifica o material genético dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite tipo C (HCV) no sangue de doadores. Assim, o NAT permite a redução do período de janela imunológica, compreendido entre

a infecção e a produção de anticorpos pelo organismo em níveis detectáveis pelos testes sorológicos atuais, sendo possível detectar a presença desses agentes virais de forma mais precoce. Dessa forma, o NAT reduz a janela imunológica de 22 para 10 dias, no caso do HIV, e de 70 para 10 dias, em relação ao HCV.

Porém, é necessário lembrar que os doadores são testados para um número pequeno de agentes infecciosos e novos agentes emergentes, tais como a doença de Creutzfeldt-Jakob e o vírus West Nile, que surgiram contribuindo para aumentar o risco transfusional.

Avanços tecnológicos que estão disponíveis e estratégias específicas para seleção de doadores e triagem de produtos podem influenciar a prevalência de agentes infecciosos na população de doadores. Futuras estratégias envolvem pré-tratamento de hemácias para eliminar agentes conhecidos ou desconhecidos.

É importante manter um relato completo da tipagem eritrocitária, do fenótipo eritrocitário, da presença ou não de anticorpos (Ac) e das reações transfusionais detalhadas para cada paciente, de forma a manter a segurança e a qualidade transfusional a que estes pacientes têm direito em seu tratamento.

Bibliografia

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Hemovigilância**: manual técnico de hemovigilância-investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas. Brasília, 2007. 125 p.

CAPPELLINI, M. D. et al. **Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia**. 2. ed. Nicosia: Thalassemia International Federation, 2009.

CAZZOLA, M. et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. **Transfusion**, [S.l.], v. 37, n. 2, p. 135-140, 1997.

DAVIES, P. et al. Calculating the required transfusion volume in children. **Transfusion**, [S.l.], v. 47, p. 212-216, 2007.

GALANELLO, R.; ORIGA, R. Beta-thalassemia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [S.l.], v. 21, n. 5, p. 11, 2010. doi: 10.1186/1750-1172-5-11.

MICHAIL-MERIANOU, V. et al. Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. **Vox Sang**, [S.l.], v. 52, n. 1-2, p. 95-98, 1987.

MUSALLAM, K. M. et al. Cross-Talk between Available Guidelines for the Management of Patients with Beta-Thalassemia Major. **Acta Haematologica**, [S.l.], v. 130, p. 64-73, 2013.

PIOMELLI, S. et al. Chelation therapy, transfusion requirement, and iron balance in young thalassemic patients. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.l.], v. 344, p. 409-417, 1980.

_____ et al. Current strategies in the management of Cooley's anemia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.l.], v. 445, p. 256-267, 1985.

RACHMILEWITZ, E. A.; GIARDINA, P. J. How I treat thalassemia. **Blood**, [S.l.], v. 118, n. 13, p. 3479-3488, 2011.

THOMPSON, A. A. et al. Thalassemia Clinical Research Network Investigators. Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 153, p. 121-128, 2011.

VICHINSKY, E. et al. CDC Thalassemia Investigators. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME). **Transfusion**, [S.l.], v. 54, n. 4, p. 972-981, Apr. 2014.

_____ et al. **Standards of Care Guidelines for Thalassemia**. Oakland: Children's Hospital and Research Center Oakland, 2009.

VLAAR, A. P. J.; JUFFERMANS, N. P. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. **Lancet**, [S.l.], v. 382, p. 984-994, 2013.

YARDUMIAN, A.; TELFER, P.; DARBYSHIRE, P. **Standards for the clinical care of children and adults with Thalassaemia in the UK**. 2. ed. London: United Kingdom Thalassaemia Society, 2008.

Tratamento da sobrecarga de ferro

*Sandra Regina Loggetto⁹
Mônica Pinheiro de Almeida Verissimo¹⁰*

O aumento da sobrevivência das pessoas com talassemia maior teve grande influência com o advento dos quelantes de ferro e da ressonância nuclear magnética (RNM) por T2* (para a adequada avaliação da sobrecarga de ferro cardíaca e hepática). Dados da Inglaterra mostram que o tratamento com quelante de ferro administrado com base nos resultados da RNM por T2* reduziu em 71% a mortalidade das pessoas com talassemia maior.

Para garantir esses resultados, é importante que se adote um protocolo terapêutico de quelação de ferro que possa ser reproduzido em vários serviços.

Avaliação da sobrecarga de ferro

A avaliação da quantidade de ferro transfusional acumulada no organismo pode ser feita mediante os exames de ferritina sérica, índice de saturação da transferrina, concentração hepática de ferro e concentração miocárdica de ferro.

- ▶ **Ferritina sérica:** apesar de ser uma medida indireta do ferro do organismo, é importante para monitorar a terapia quelante de ferro. Deve-se lembrar de que a ferritina é uma proteína de fase aguda, de modo que outras situações podem elevar seu nível (infecções, inflamações, hepatite, hemólise) ou mesmo diminuí-la (deficiência de vitamina C). Portanto, deve-se sempre perguntar se a ferritina sérica foi coletada próximo a processos infecciosos. Também se devem utilizar várias medidas seriadas, de forma a avaliar uma tendência de ascensão ou queda. Esta análise permite uma avaliação da associação entre o risco de sobrecarga de ferro e o prognóstico. Além disso, a relação entre os valores de ferritina sérica e o estoque corporal de ferro pode variar de acordo com o quelante usado e o tempo de quelação. Apresenta resposta não linear em altos níveis séricos (em geral, acima de 3.000 ng/mL).

⁹ Médica hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

¹⁰ Médica hematologista e hemoterapeuta pediátrica do Centro Infantil Boldrini, de Campinas/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

- ▶ **Índice de saturação da transferrina:** aumenta na sobrecarga de ferro. O ferro tóxico às células, que é chamado de ferro plasmático lábil (LPI), aparece quando o índice de saturação da transferrina atinge valores acima de 70%.
- ▶ **Concentração hepática de ferro (CHF):** medida com eficácia pela RNM por T2*, que tem a vantagem de ser um exame não invasivo. Seus resultados têm boa correlação com os resultados da biópsia hepática. A interpretação dos resultados está na tabela 1.
- ▶ **Concentração miocárdica de ferro (MIC):** medida com eficácia pela RNM por T2*. Sua interpretação pode ser encontrada na tabela 1.

Tabela 1 – Resultados da RNM por T2* e sua correlação com o tecido hepático e cardíaco

Tecido	Quantificação da sobrecarga de ferro			
	Normal	Leve	Moderada	Grave
Fígado ^(a)				
T2* (ms)	> 11,4	3,8 – 11,4	1,8 – 3,8	< 1,8
CHF (mg Fe/g peso seco)	< 2	2 – 7	7 – 15	> 15
Miocárdico ^(b)				
T2* (ms)	> 20	15 – 20	10 – 15	< 10
MIC (mg Fe/g peso seco)	< 1,16	1,16 – 1,65	1,65 – 2,71	> 2,71

Fonte: ^(a)(HANKINS et al., 2009); ^(b)(CARPENTER et al., 2011).

* CHF: concentração hepática de ferro; MIC: concentração miocárdica de ferro

Tratamento da sobrecarga de ferro

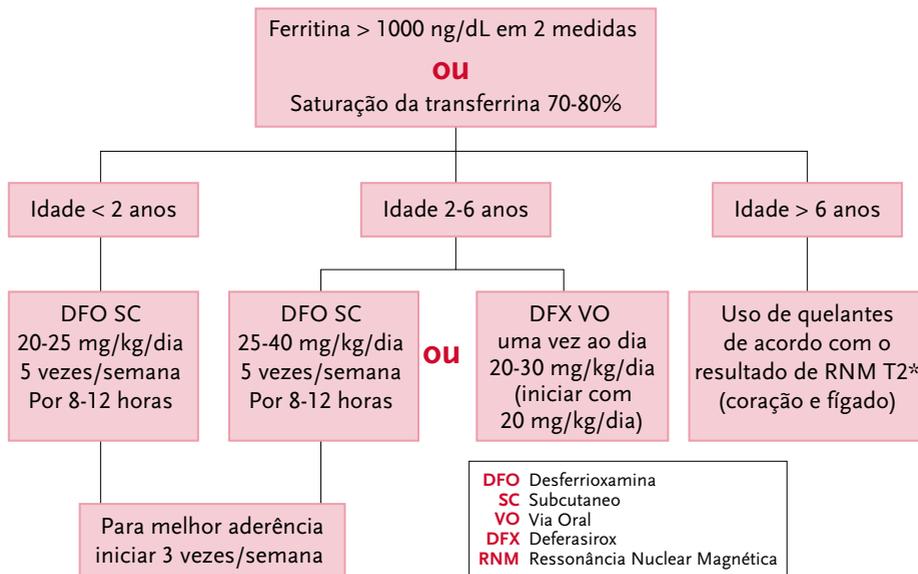
A Portaria SAS/MS nº 1.324, de 25 de novembro de 2013, aprovou o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro. Existem vários protocolos internacionais que sugerem terapias de quelantes de ferro para as pessoas com talassemia maior. No Brasil, o Comitê Científico da Abrasta publicou, em 2013, um protocolo para o tratamento da hemossiderose transfusional nas pessoas com talassemia que são dependentes de transfusão. Tal protocolo foi escrito com base em graus e níveis de evidências científicas das publicações médicas sobre o assunto. A terapia quelante de ferro é indicada e adequada de acordo com os resultados de MIC e CHF (determinados por T2*), fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) e ferritina sérica e propõe o tratamento em quatro situações clínicas diferentes.

A) Pacientes que nunca receberam terapia quelante de ferro (figura 1): o controle da ferritina sérica deve ser iniciado após 10 transfusões de concentrado de hemácias. A quelação do ferro deve ser iniciada quando o paciente apresentar duas medidas de ferritina sérica, em até 60 dias, maiores do que 1.000 ng/dL ou índice de saturação da transferrina maior do que 70%.

A adequação do tipo de quelante e da dose do quelante de ferro escolhido é feita com base na ferritina sérica controlada a cada 3 meses.

Quando houver idade para realizar a RNM por T2*, a indicação e o controle do quelante passam a ser conforme mostram as figuras 2 a 4. O exame é recomendado a partir da idade mínima de 10 anos em casos de queelação adequada e 7 anos em casos de queelação irregular ou suspeita clínica precoce de toxicidade cardíaca.

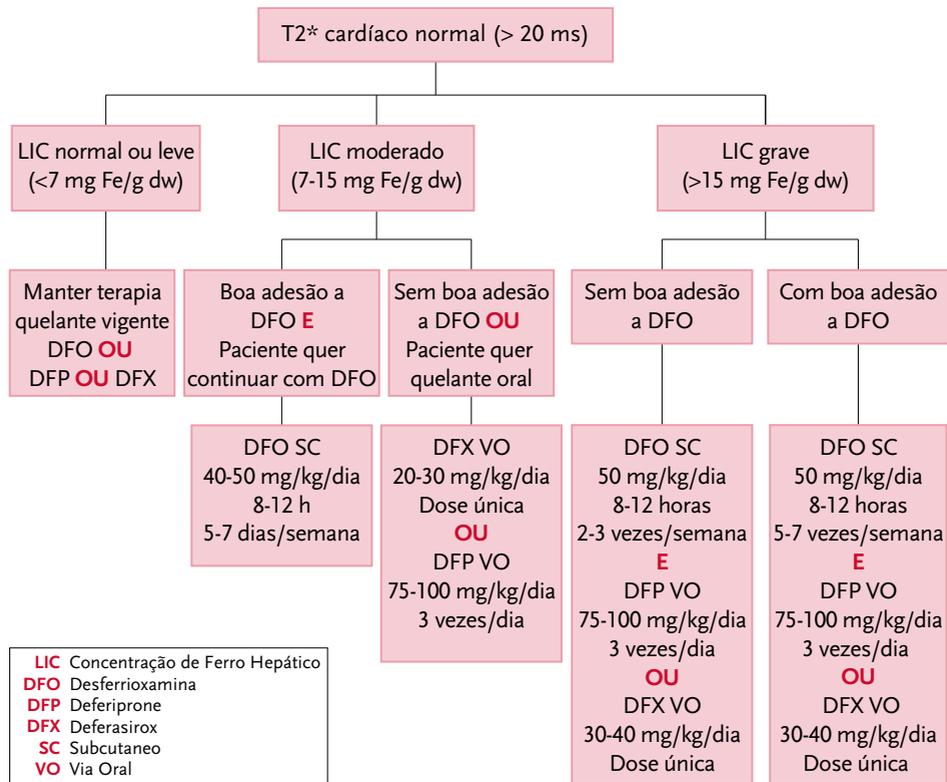
Figura 1 – Terapia de quelante de ferro em pacientes que nunca receberam terapia quelante



Fonte: (VERÍSSIMO et al., 2013.)

B) Pacientes com T2* miocárdico maior do que 20 ms (figura 2): a MIC e a CHF devem ser determinadas anualmente. A ferritina sérica deve ser controlada a cada 3 meses para adequação do tipo de quelante e da dose do quelante de ferro escolhido. Para os casos com sobrecarga hepática de ferro, deve-se lembrar que a remoção do ferro do fígado demora no mínimo 12 meses.

Figura 2 – Terapia de quelante de ferro em pacientes sem sobrecarga cardíaca de ferro

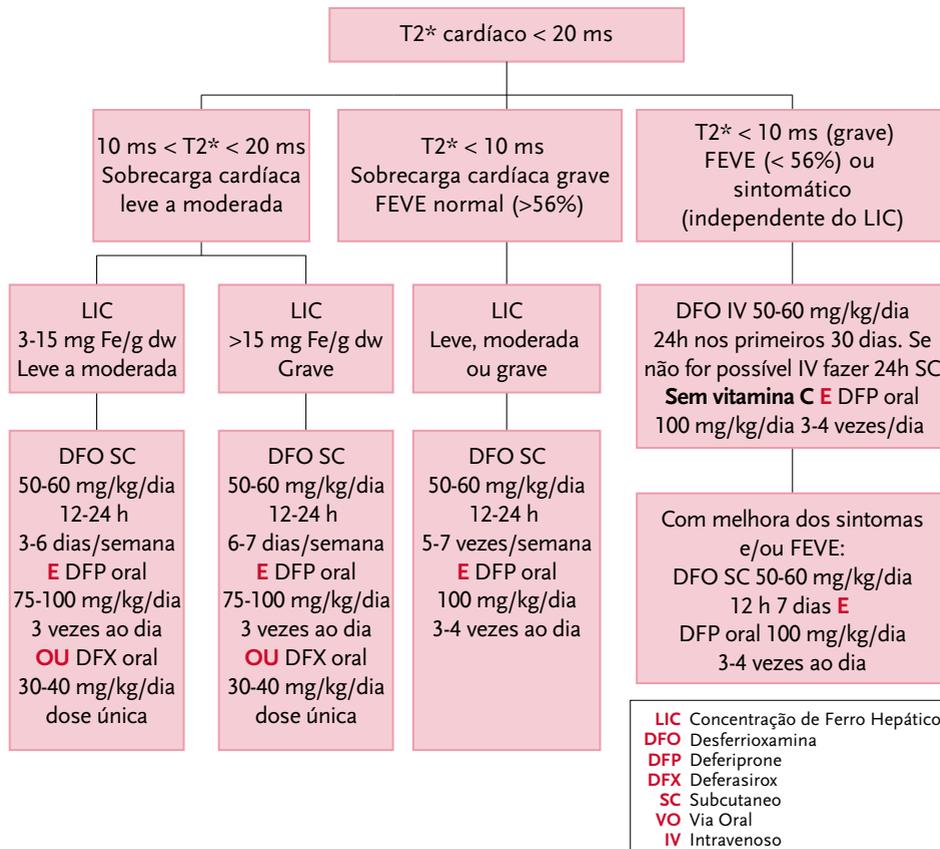


Fonte: (VERÍSSIMO et al., 2013.)

C) Pacientes com T2* miocárdico menor do que 20 ms (figura 3): ecocardiograma (Eco), eletrocardiograma (ECG) e Holter devem ser controlados a cada 6 a 12 meses. Se T2* < 10 ms e FEVE for normal, o Eco, ECG, Holter e T2* devem ser controlados a cada 6 meses. A ferritina sérica deve ser controlada a cada 3 meses para a adequação do tipo de quelante e da dose do quelante de ferro escolhido. A remoção do ferro do fígado demora no mínimo 12 meses e, do coração, ao redor de 36 meses. Se no controle de 6 a 12 meses o T2* permanecer o mesmo ou diminuir, com piora da FEVE, o esquema de quelação de ferro deve ser mudado como se T2* miocárdico fosse < 10 ms.

Se T2* miocárdico < 10 ms e/ou FEVE < 56%, Eco e ECG devem ser repetidos em 2 meses e, após, a cada 6 meses. Holter e MIC devem ser controlados a cada 6 meses. Caso o T2* miocárdico diminua mais ainda ou ocorra piora da FEVE, terapia quelante, combinada com Desferrioxamina em infusão contínua e Deferiprona, deve ser prescrita.

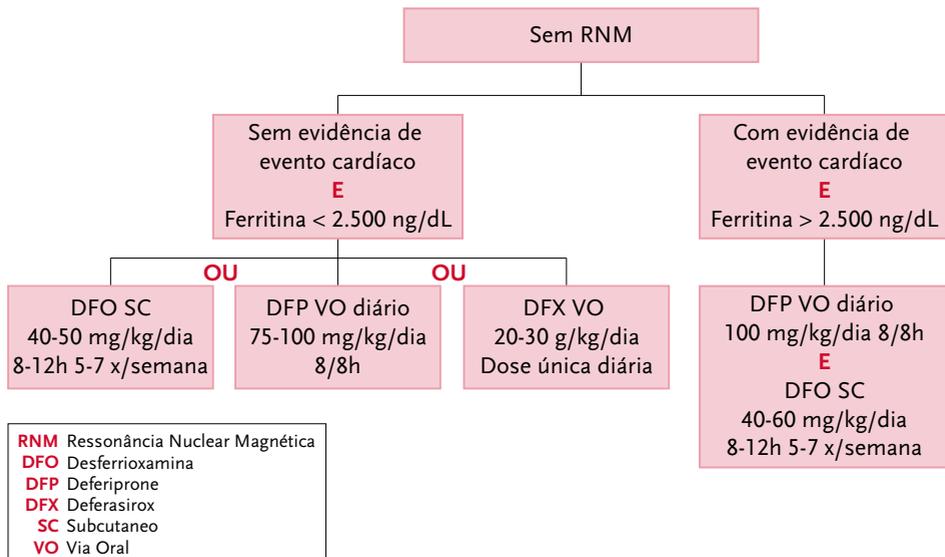
Figura 3 – Terapia de quelante de ferro em pacientes com sobrecarga cardíaca de ferro



Fonte: (VERÍSSIMO et al., 2013.)

D) Pacientes sem acesso a RNM por T2* (figura 4): o ideal é que o exame seja feito, mas caso o paciente não tenha a avaliação quantitativa da sobrecarga de ferro, ele recebe terapia quelante de ferro com base no quadro clínico e na ferritina sérica. Nesta situação, Eco, ECG e Holter devem ser solicitados mais precocemente para identificar sinais de disfunção ventricular esquerda ou arritmias. A ferritina sérica deve ser controlada a cada três meses para adequação do tipo de quelante e da dose do quelante de ferro escolhido.

Figura 4 – Terapia de quelante de ferro em pacientes sem acesso a RNM por T2*



Fonte: (VERÍSSIMO et al., 2013.)

Após a elaboração e publicação desse protocolo pelo Comitê Científico da Abrasta, novos dados surgiram com terapia quelante de ferro combinada utilizando-se esquemas com Desferrioxamina + Deferasirox e com Deferasirox + Deferiprone, devendo ser mencionados para que a individualização da terapia quelante seja realizada. Salienta-se que são estudos com poucos pacientes e com tempo de acompanhamento clínico ainda reduzido. Portanto, deve-se ter um rigor no monitoramento periódico dos possíveis eventos adversos de ambos os quelantes envolvidos quando se indicarem essas terapias.

Em 2013, Dr. Lai e colaboradores publicaram uma experiência de uso concomitante de Desferrioxamina (DFO) e Deferasirox (DFX). Estudaram 22 pacientes que utilizaram DFX na dose de 20 a 30 mg/kg/dia, mais DFO na dose de 35 a 50 mg/kg/dia de 3 a 7 dias/semana. Desses, 18 completaram um ano de estudo. Após 12 meses de tratamento, notou-se redução no LPI e no ferro não ligado a transferrina (NTBI) de forma significativa e com queda de 31% na mediana da CHF e de 24% na mediana da ferritina. Os quatro pacientes que não completaram o estudo tinham CHF maior do que 15 mg/g de peso seco e três deles tinham elevado ferro no miocárdio. Faleceram dois pacientes antes de 2 meses de uso de terapia quelante.

Estudo prospectivo na fase 2 avaliou o uso combinado de DFO e DFX em pacientes com grave siderose miocárdica transfusional (T2* 5 a 10 ms), seguido de monoterapia com DFX (AYDINOK et al., 2015). Participaram do estudo 60 pacientes com idade mediana de 22 anos (de 10 a 41 anos), mas apenas

34 completaram os 24 meses de tratamento. As razões para se descontinuar o tratamento foram a evolução para T2* cardíaco < 5 ms em 5 pacientes (4 tinham T2* entre 5 a 6 ms e 1 tinha T2* 6,1 ms no início do tratamento), perda de seguimento em 6 casos e retirada do consentimento em 6 casos por dificuldade de frequentar o centro de pesquisa. Após 24 meses de tratamento, a redução da mediana de ferritina sérica foi de 43,9%, a redução da mediana da CHF foi de 52,3% e a melhoria da mediana do T2* cardíaco foi de 30%. Observou-se que a maior melhoria na medida do T2* cardíaco ocorreu quando CHF foi menor que 30 mg/g de peso seco (17% versus 6%). A dose média de DFX diário foi de 30,5 mg/kg/dia e de DFO foi de 36,3 mg/kg/dia, cinco vezes na semana.

A dificuldade de acesso ao DFO (falta de bomba de infusão, administração subcutânea, má adesão ao tratamento) e a necessidade de intensificação da terapia quelante de ferro propiciaram que houvesse interesse em se associar DFX e Deferiprone (DFP) como terapia quelante de ferro. Atualmente têm-se um estudo clínico randomizado com 96 pacientes, dois estudos em andamento registrados no *Clinical Trials* e algumas publicações que sugerem que essa associação possa ser segura e eficaz. Song et al., em 2014, publicaram estudo farmacocinético em oito pacientes e observaram interação farmacocinética positiva entre DFP e DFX. Terapia combinada foi feita com DFX 30 mg/kg e DFP 40 mg/kg, sete horas depois, e DFP 40 mg/kg, após mais sete horas. No caso de DFX, a terapia combinada registrou AUC duas vezes maior do que a monoterapia, 1,5 vez maior para Cmax, 1 hora a mais para Tmax, mas meia vida 1 hora mais curta. Considerando-se a DFP, os parâmetros de farmacocinética com terapia combinada, em sua maioria, foram concordantes com a monoterapia. Por outro lado, uma interação medicamentosa negativa foi observada com terapia concomitante com dose de DFX 30 mg/kg e DFP 80 mg/kg. Para DFX, a terapia concomitante resultou em AUC0-t e Cmax 1,2 a 2,2 vezes menor do que a monoterapia, 0,6 horas a menos para Tmax e meia vida 3 vezes maior. Para DFP, a terapia concomitante teve AUC e Cmax 2 vezes maior do que a monoterapia, meia vida 2,5 vezes mais longa e tempo médio de permanência (tempo que a molécula do fármaco permanece dentro do organismo) de 1,4 vez mais longo. Não se observaram eventos adversos. Os autores concluíram que a terapia quelante de ferro, combinada com DFX e DFP, tem vantagens, é segura, é conveniente e reduz a dor nos pacientes quando comparada com a terapia habitual com DFO e DFX.

Farmaki, Tzoumari e Pappa (2011) administraram DFX e DFP em 16 pacientes (com idade média de 35 ± 7,5 anos) com beta talassemia maior durante até 2 anos. A dose de DFP foi de 75 a 100 mg/kg/dia e de DFX foi de 20 a 25 mg/kg/dia. Houve diminuição estatisticamente significativa do ferro corpóreo total medido por ferritina, CHF e T2* cardíaco. Não se observou aumento

dos eventos adversos, se comparados aos da monoterapia. Houve reversão da disfunção cardíaca em 2/4 pacientes e a FEVE aumentou de modo significativo. Melhoria na tolerância à glicose foi observada em 2/8 pacientes, além de melhoria na função gonadal em um homem e em uma mulher (nascimento de duas crianças sem necessidade de estimulação hormonal). Os autores comentam que a terapia quelante, combinada com medicações orais, pode facilitar a administração e melhora a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, prevenindo e revertendo complicações da sobrecarga de ferro.

Estudo clínico randomizado e controlado (que comparou a terapia combinada entre DFX e DFP *versus* DFO e DFP em 96 pacientes entre 10 a 18 anos com beta talassemia maior) observou que, após 18 meses de seguimento, a redução da CHF e a melhora de T2* foram estatisticamente melhores para quem recebeu DFX e DFP combinados (ADLY, 2014). No início do tratamento, todos os pacientes tinham ferritina sérica acima de 2.500 ng/mL, CHF maior do que 7 mg/g, T2* cardíaco entre 6 e 20 ms e FEVE acima de 50%. A dose de DFP foi de 75 mg/kg/dia (fracionada em 2 tomadas) e a de DFX foi de 30 mg/kg/dia. Quando DFO foi utilizado, a dose foi de 40 mg/kg/dia, 6 vezes na semana. A mediana da CHF foi de 12,7 mg/g e do T2* cardíaco foi de 16,3 ms no grupo que recebeu DFO + DFP e de 12,5 mg/g e 16,6 ms no grupo que recebeu DFX + DFP. Após 12 meses de tratamento, a CHF foi reduzida em 13,8% no braço de DFO + DFP e em 18,8% no braço de DFX + DFP. Em relação ao coração, a associação entre DFO + DFP melhorou em 9,1% o T2* e a associação entre DFX + DFP melhorou em 19,1%. A FEVE manteve-se estável nos dois grupos de tratamento. A adesão ao tratamento foi melhor para quem recebeu DFX + DFP ($p < 0,001$).

Totadri et al. (2015), em um estudo prospectivo aberto em um único centro, avaliaram 36 pacientes com idade mediana de 13 anos (de 4 a 29 anos) e ferritina sérica de 6.768 ± 4.145 ng/mL que receberam DFX e DFP. A dose de DFP iniciou-se em 75 mg/kg/dia (dividida em 3 tomadas diárias) e a de DFX foi de 30 mg/kg/dia (em dose única). Em caso de necessidade e boa tolerância, a dose de DFP pode subir até 100 mg/kg/dia, e a de DFX, até 40 mg/kg/dia. Os eventos adversos foram os já conhecidos, como eventos gastrointestinais transitórios (dor abdominal, diarreia) em 22%, artralgia em 22%, aumento de transaminases em 11%, aumento de creatinina maior do que 33% em relação ao basal em 25%. Após 1 ano, a ferritina sérica foi reduzida para mediana de $3.275 \pm 618,2$ ng/mL ($p < 0,001$). Neste estudo, não foi avaliado o T2* por falta de acesso ao exame. Os autores concluíram que a combinação dos dois quelantes orais é segura, eficaz e uma opção viável para pacientes com resposta subótima à monoterapia.

Assim, a combinação entre DFX e DFP é uma opção terapêutica interessante, pois pode melhorar a adesão ao tratamento. De qualquer modo, são necessários mais estudos prospectivos para avaliar a segurança e a eficácia desta combinação de quelantes orais.

Medicamentos de quelantes de ferro

Na Portaria SAS/MS nº 1.324, de 25 de novembro de 2013, que trata do Protocolo Clínico e das Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro, os três quelantes de ferro aprovados pela Anvisa no Brasil estão contemplados e são fornecidos para as pessoas com talassemia por meio do Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME). Com base nesta portaria, alguns exames são exigidos na abertura do processo e outros nas renovações a cada três meses.

Na tabela 2, encontram-se algumas características de cada quelante de ferro com as descrições dos eventos adversos, além de mostrar como monitorar sua eficácia e segurança e quando os medicamentos devem ser suspensos de acordo com as condições clínicas apresentadas pelas pessoas com talassemia.

Tabela 2 – Medicamentos de quelantes de ferro aprovados no Brasil

	Desferroxamina (DFO) Qualquer idade	Deferiprona (DFP) Acima de 6 anos	Deferasirox (DFX) Acima de 2 anos
Eventos adversos			
	Reação local de pele. Perda auditiva para altas frequências. Alterações visuais. Alergia. Falência de crescimento. Osteoporose. Infecções por <i>Yersinia e Klebsiella</i> . Pneumonite ou falência renal por altas doses ou infusão rápida (raro).	Neutropenia. Agranulocitose. Trombocitopenia. Alterações gastrointestinais. Aumento das enzimas hepáticas. Artropatia.	Reação de pele. Alterações gastrointestinais. Aumento leve e não progressivo de creatinina sérica. Aumento das enzimas hepáticas.
Monitoramento durante o tratamento			
<i>Semanal</i>		Contagem de neutrófilos.*	Transaminases, creatinina sérica: semanal nos primeiros 15 dias.
<i>Mensal</i>		Ferritina, ferro, saturação da transferrina, transaminases: mensal nos primeiros 3 meses.	Transaminases. Creatinina sérica. Proteinúria (amostra isolada).

Continua

Conclusão

	Desferroxamina (DFO) Qualquer idade	Deferiprona (DFP) Acima de 6 anos	Deferasirox (DFX) Acima de 2 anos
<i>Trimestral</i>	Ferritina, ferro, saturação da transferrina. Transaminases. Creatinina sérica.	Ferritina, ferro, saturação da transferrina. Transaminases. Creatinina sérica. Sinais clínicos de deficiência de zinco.	Ferritina, ferro, saturação da transferrina.
<i>Semestral</i>	Altura e altura sentada (estadiômetro de Harpender).		
<i>Anual</i>	Avaliação oftalmológica e audiometria tonal. Densitometria óssea (a partir dos 10 anos). Raio-X de ossos longos e coluna.		Avaliação oftalmológica e audiometria tonal.
Contraindicações			
	Uso na vigência de febre. Suspender antes de engravidar e retornar após o parto. Em caso de sobrecarga grave de ferro cardíaco ou insuficiência cardíaca, retornar no 3º trimestre da gestação. Alergia. Lesões ósseas que interferem no crescimento.	Suspensão temporária se os neutrófilos estiverem entre 500 a 1.000/mm ³ . Suspender se os neutrófilos estiverem < 500/mm ³ . Neutropenia e/ou agranulocitose prévia (excluindo hipersplenismo). Medicação concomitante que causa neutropenia e/ou agranulocitose. Gravidez e/ou amamentação.	Gravidez e/ou amamentação. Clearance de creatinina < 60 mL/min ou creatinina sérica > 2 vezes o limite superior da normalidade.

Fonte: Adaptado de (VERÍSSIMO et al., 2013, p. 428-434).

* Se após 1 ano de uso de Deferiprona o paciente não apresentar neutropenia, os controles podem ser juntos com cada transfusão de hemácias.

Quando suspender a quelação de ferro?

O excesso de quelação de ferro, caracterizado por quedas rápidas de ferritina sérica ou queda dos níveis de ferritina sérica abaixo de 1.000 ng/mL, deve ser monitorado com cuidado pelo risco de aumento de eventos adversos relacionados às doses dos quelantes. Embora as bulas recomendem que se suspenda a quelação quando a ferritina sérica for menor do que 500 ng/mL, esta conduta pode não ser a melhor, pois os pacientes continuam a receber transfusão de concentrado de hemácias e, conseqüentemente, os picos intermitentes de NTBI e LPI resultarão em toxicidade celular, voltando a ter sua ação deletéria nas células.

A conduta sugerida pela TIF é que se inicie a redução da dose do quelante quando a ferritina sérica atingir valores < 1.000 ng/mL. Para valores < 500 ng/mL, sugere-se manter a administração do quelante de ferro, mas numa dose reduzida, como exemplo, a dose de DFX seria reduzida para 5 a 10 mg/kg/dia.

Vale destacar que pode existir situação na qual o paciente atinja o nível de ferritina sérica < 500 ng/mL, mas ainda existem evidências de sobrecarga de ferro observada na RNM T2*. Neste caso, não se deve reduzir a dose do(s) quelante(s) para níveis baixos, pois ainda há excesso de ferro para ser eliminado, controlando-se com rigor os eventos adversos da terapia utilizada.

É possível trocar de quelante de ferro ao longo da vida da pessoa com talassemia dependente de transfusão?

Sim, a terapia quelante de ferro sempre deve ser ajustada conforme a necessidade da pessoa. Por exemplo, quando se elimina a sobrecarga grave de ferro no miocárdio e a pessoa tem T2* > 20 ms e FEVE normal, pode-se passar da situação representada na figura 3 para a da figura 2.

Considerações

Novos agentes quelantes de ferro estão em estudo e ainda não estão disponíveis comercialmente.

O grande foco hoje na terapia quelante objetiva a melhoria da qualidade de vida, já que a taxa de mortalidade vem caindo progressivamente com os quelantes de ferro e com o controle da quelação com base no resultado da RNM. Não podemos nos esquecer da prevenção da sobrecarga de ferro nos órgãos atingidos, principalmente nas glândulas endócrinas, objetivando a melhoria da função endócrina e a recuperação da fertilidade. É possível reverter as endocrinopatias para a melhoria da qualidade de vida nos pacientes mais velhos? Existem estudos que analisem quanto se deve intensificar a quelação? Estudos que definam se a baixa carga de ferro corporal é melhor? Ferritina quase normal? Deve-se iniciar mais precocemente a terapia quelante para proteger as glândulas endócrinas, os órgãos potencialmente mais sensíveis? Ainda não temos as respostas para se pensar em mudar os atuais esquemas de tratamento.

Tais dúvidas se fazem presentes devido ao aumento da sobrevida e mudam as expectativas dos pacientes portadores de talassemia. Estas preocupações devem nortear novas áreas de pesquisa clínica em talassemia.

Referências

ADLY, A. et al. 18 months data of a randomized controlled trial of combined eferiprone (DFP) and Deferasirox (DFX) versus combined Deferiprona and deferoxamine (DFO) in young beta-thalassemia major. **European Journal of Haematology**, [S.l.], June 2014. EHA abstract 54458.

AYDINOK, Y. et al. Effects of Deferasirox-deferoxamineon myocardial and liver iron in patients with severetransfusional iron overload. **Blood**, [S.l.], v. 125, n. 25, p. 3868-3877, 2015.

CARPENTER, J. P. et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. **Circulation**, [S.l.], v. 123, n. 14, p. 1519-1528, 2011.

FARMAKI, K.; TZOUMARI, I.; PAPPA, C. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent orreverse iron overload complications. **Blood Cells, Molecules & Diseases**, [S.l.], v. 47, n. 1, p. 33-40, June 2011.

HANKINS, J. S. et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. **Blood**, [S.l.], v. 113, n. 20, p. 4853-4855, 2009.

SONG, T. S. et al. Combined versus monotherapy or concurrent therapy for treatment of thalassaemia. **In Vivo**, [S.l.], v. 28, n. 4, p. 645-649, July/Aug. 2014.

THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION. **Guidelines for the clinical management of thalassaemia**. 3rd ed. Nicosia, Cyprus: Team up Creations, 2014. 253 p.

TOTADRI, S. et al. The Deferiprona and Deferasirox combination is efficacious in iron overloadedpatients with β -thalassemia major: A prospective, single center, open-label study. **Pediatric Blood and Cancer**, [S.l.], v. 62, n. 9, p. 1592-1596, Sept. 2015.

VERISSIMO, M. P. et al. Brazilian thalassemia association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 35, p. 428-434, 2013.

Bibliografia

BALOCCO, M. et al. Daily alternating Deferasirox and Deferiprona therapy for “hard-to-chelate” beta-thalassemia major patients. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 85, n. 6, p. 460-461, 2010.

CAPPELLINI, M. D. et al. Ironchelation with Deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. **Blood**, [S.l.], v. 118, n. 4, p. 884-893, 2011.

COHEN, A. R. et al. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator Deferiprona. **Blood**, [S.l.], v. 102, n. 5, p. 1583-1587, 2003.

CUNNINGHAM, M. J. et al. Thalassemia Clinical Research Network: complications of beta-thalassemia major in North America. **Blood**, [S.l.], v. 104, n. 1, p. 34-39, 2004.

ELALFY, M. et al. Deviating from safety guidelines during Deferiprona therapy in clinical practice may not be associated with higher risk of agranulocytosis. **Pediatric Blood & Cancer**, [S.l.], v. 61, n. 5, p. 879-884, May 2014.

FARMAKI, K. et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 148, n. 3, p. 466-475, 2010.

KWIATKOWSKI, J. L. **Combination Deferasirox and Deferiprona for Severe Iron Overload in Thalassemia**. NCT01709032. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709032?term=Deferasirox+AND+Deferiprona&rank=2>>. Acesso em: 10 nov. 2015.

LAL, A. et al. Combined Chelation Therapy with Deferasirox and Deferoxamine in Thalassemia. **Blood Cells, Molecules & Diseases**, [S.l.], v. 50, n. 2, p. 99-104, Feb. 2013.

MODELL, B. et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, [S.l.], v. 10, p. 42. Sept. 2008.

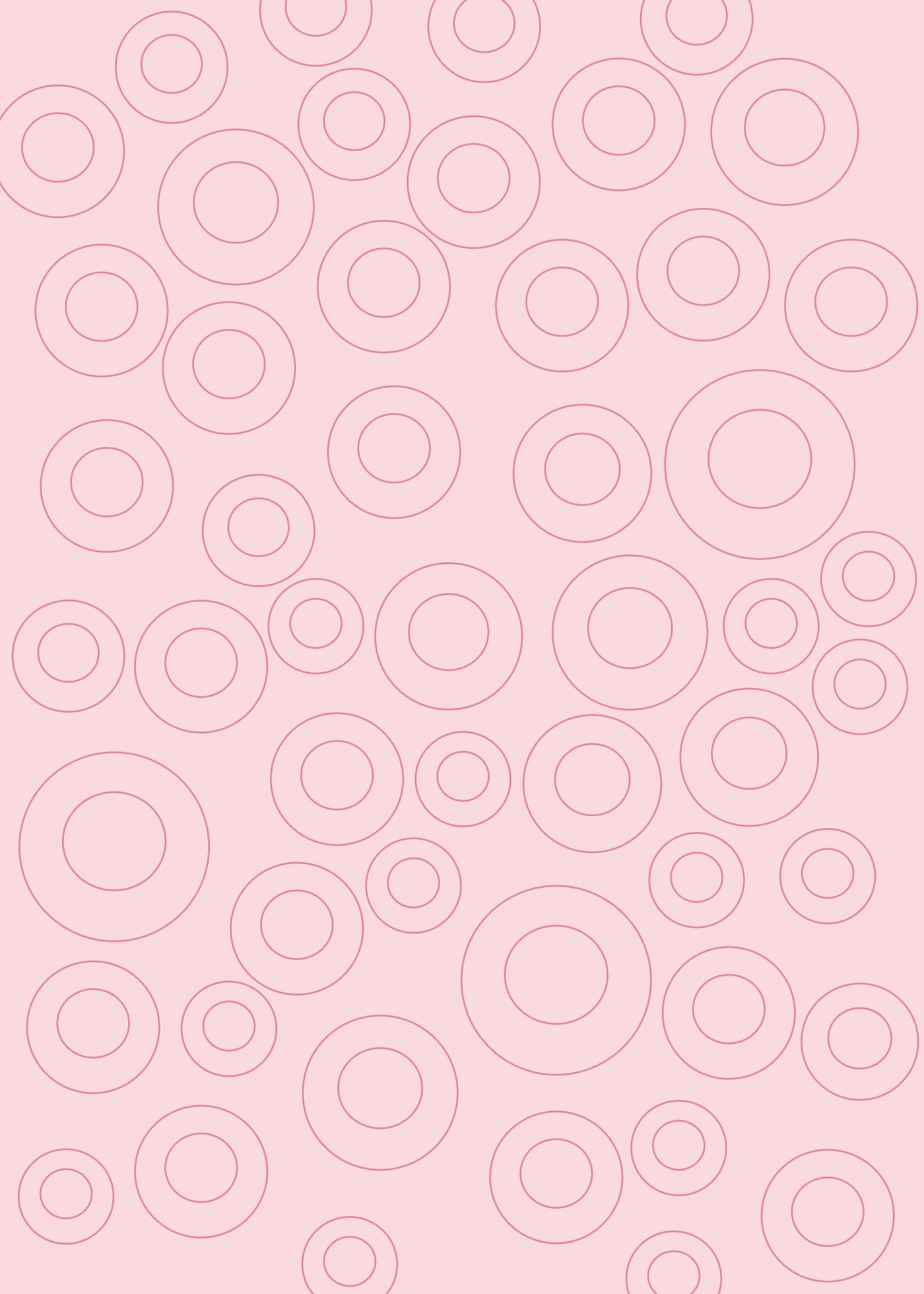
PENG, C. T. **Clinical Trial of Deferasirox Combination Treatment with Deferiprona in Thalassemia Patients**. NCT02198508. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02198508?term=Deferasirox+AND+Deferiprona&rank=4>>. Acesso em: 10 Nov. 2015.

PENNELL, D. J. et al. A 1-year randomized controlled trial of Deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in b-thalassemia major (CORDELIA). **Blood**, [S.l.], v. 123, n. 10, p. 1447-1454, 2014.

_____ et al. Continued improvement in myocardial T2* over two years of Deferasirox therapy in b-thalassemia major patients with cardiac iron overload. **Haematologica**, [S.l.], v. 96, n. 1, p. 48-54, 2011.

PIGA, A. et al. Deferasirox (Exjade®) in Pediatric Patients with β -Thalassemia: Update of 4.7-Year Efficacy and Safety from Extension Studies. **Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)**, [S.l.], v. 112, 2008. Abstract 3883.

VOSKARIDOU, E.; CHRISTOULAS, D.; TERPOS, E. Successful chelation therapy with the combination of Deferasirox and Deferiprona in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 154, n. 5, p. 654-656, 2011.



Complicações cardiovasculares

Juliano Lara Fernandes¹¹

Mônica Pinheiro de Almeida Verissimo¹²

As complicações cardiovasculares nas talassemias já representaram a maior causa de morbidade e mortalidade da patologia, sobretudo em países onde a quelação não está implementada de forma ampla. No Brasil, estima-se que cerca de 10% a 20% das pessoas com talassemia dependentes de transfusão apresentem sobrecarga de ferro grave e outra proporção semelhante de sobrecarga leve/moderada, valores que vêm caindo significativamente nos últimos anos. A incidência clínica de cardiopatias, incluindo pacientes com sintomatologia e/ou disfunção ventricular, está estimada em cerca de 5%.

Manifestações clínicas

As manifestações cardiovasculares da sobrecarga de ferro são predominantes nas pessoas com talassemia beta maior, embora nos casos de talassemia beta intermediária também podem-se ter manifestações cardiovasculares, mas de origem distinta em relação à sobrecarga de ferro, como a hipertensão pulmonar.

A principal manifestação clínica nas pessoas com talassemia beta maior é a disfunção ventricular, com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. O acúmulo progressivo de ferro nos miócitos provoca danos na cadeia respiratória, peroxidação lipídica e interferência na função elétrica, ao modificar o funcionamento de canais de cálcio nas membranas, incluindo mitocôndrias. Com isso, a função ventricular é prejudicada não por uma agressão definitiva ao miocárdio, mas, sobretudo, pela toxicidade provocada pelo ferro intracelular. Este é um dos motivos pelos quais a manifestação clínica da insuficiência cardíaca pode se apresentar apenas nas fases tardias da doença e de forma súbita, já que os miócitos podem tolerar agressões progressivas, até que se tornem efetivamente disfuncionantes. Desta forma, a pessoa com talassemia beta maior pode não apresentar sintomas por longo período de tempo, mesmo tendo quadro de sobrecarga de ferro miocárdico grave, com grande chance de manifestar a cardiopatia de alguma forma. Agressões crônicas e repetidas, entretanto, podem ao longo do tempo promover também eventuais alterações

¹¹ Médico cardiologista do Instituto de Ensino e Pesquisa José Michel Kalaf e da Radiologia Clínica de Campinas/SP.

¹² Médica hematologista e hemoterapeuta pediátrica do Centro Infantil Boldrini, de Campinas/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

de expressão gênica, acarretando um quadro mais crônico e de reversão mais difícil, mesmo após a retirada do ferro miocárdico.

O diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca por sobrecarga de ferro deve ser pensado no conjunto de alterações e sintomas do simples quadro de anemia da doença, muitas vezes tornando-se difícil a separação clínica entre as duas etiologias. O principal indicativo clínico é a piora da dispneia aos esforços num quadro de estabilidade dos níveis de anemia, juntamente com outros sinais de insuficiência cardíaca periférica (como a congestão hepática) ou sintomas de tonturas, quando associados com arritmias, conforme descrito a seguir. Sinais de edema de membros inferiores e estertoração pulmonar são manifestações mais tardias da doença e usualmente indicam acometimento cardíaco mais avançado.

Afora a manifestação clínica com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, a cardiopatia por sobrecarga de ferro também se manifesta comumente por arritmias. As principais arritmias encontradas nestes pacientes são de origem supraventricular, com ectopias atriais e fibrilação atrial. À medida que a sobrecarga de ferro vai se tornando mais importante, as formas de arritmias vão ficando mais variadas e começam a envolver também as arritmias ventriculares, podendo ser fatais nos casos de taquicardias ventriculares ou fibrilação. Todas estas arritmias podem se manifestar juntamente ou isoladamente com os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Outras manifestações cardiovasculares também incluem redução da função atrial, disfunção do ventrículo direito, disfunção diastólica e disfunção endotelial global. Entretanto, clinicamente, estes diagnósticos ainda são difíceis de ser isolados frente aos demais achados da pessoa com talassemia beta maior e há, ainda, estudos muito restritos quanto aos diagnósticos complementares.

Nas pessoas com talassemia beta intermediária, uma complicação cardiovascular distinta é a hipertensão pulmonar, que atinge cerca de 6% destas pessoas *versus* menos de 1% naquelas com talassemia beta maior. De etiologia ainda não totalmente esclarecida, provavelmente associada ao estado de hipercoagulabilidade destas pessoas, a patologia é classificada como hipertensão pulmonar arterial (classe I). Antecedente de esplenectomia e idade avançada são fatores de risco para o desenvolvimento da doença, que deve sempre ser pensada na presença de sintomatologia compatível, mesmo na ausência de outros sinais típicos. As pessoas com antecedente prévio de trombose e trombocitose também devem ser monitoradas com maior frequência para a hipertensão pulmonar, pois representam também grupos de maior risco. Devido à sobreposição do quadro de hipertensão pulmonar e tromboembolismo pulmonar (TEP) como etiologia sintomática, recomenda-se também, em casos de dúvida, a realização de angiotomografia de artérias pulmonares para o diagnóstico específico de TEP, com valor preditivo negativo superior a 99%.

Seguimento diagnóstico

Ressonância nuclear magnética

O principal exame diagnóstico para o envolvimento da sobrecarga de ferro miocárdico nas pessoas com talassemia beta maior é a ressonância nuclear magnética (RNM). O exame é recomendado a partir da idade mínima de 10 anos em casos de quelação adequada e 7 anos em casos de quelação irregular ou suspeita clínica precoce. Para aquelas pessoas sem sobrecarga de ferro e com quelação regular, sugere-se a repetição do exame anualmente, embora sua realização, a cada dois anos, possa ocorrer nos casos estáveis. Para a sobrecarga leve/moderada, recomenda-se o seguimento num prazo máximo de um ano, sendo que, na sobrecarga grave, este prazo deve ser reduzido para seis meses.

A RNM é realizada sem a necessidade de contraste e não utiliza radiação ionizante. Com duração de cerca de 20 minutos, pode ser realizada na maioria dos equipamentos de ressonância que já executam exames de ressonância cardíaca de 1,5 T preferencialmente, embora também seja possível sua realização em equipamentos de 3,0 T. O exame tem excelente reprodutibilidade inter e intra-estudo e os valores obtidos têm correlação com a concentração final de ferro miocárdico obtido por biopsia, sendo possível determinar o valor do ferro miocárdico com coeficientes de variação de até 4%. Os valores de sobrecarga de ferro obtidos com a ressonância são os melhores preditores clínicos de doença futura, em comparação com todos os outros marcadores clínicos e de métodos complementares. Embora haja uma correlação temporal dos valores de ferritina e dos valores de sobrecarga de ferro miocárdico medido pela ressonância, medidas individuais e pontuais da ferritina sérica têm pouco valor de correlação com os níveis de ferro no coração. Os valores de referência para os achados da ressonância cardíaca e sobrecarga de ferro são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores de referência para ressonância cardíaca e sobrecarga de ferro

T2* (ms) 1,5 T	R2* (Hz) 1,5 T	T2* (ms) 3,0 T	R2* (Hz) 3,0 T	MIC (mg/g dw)	Classificação
≥ 20	≤ 50	≥ 12,6	≤ 79	≤ 1,16	Normal
10 a 20	> 50 a 100	5,8 a 12,6	> 79 a 172	> 1,16 a 2,71	Sobrecarga leve/moderada
< 10	> 100	< 5,8	> 172	> 2,71	Sobrecarga grave

Fonte: (CARPENTER et al., 2011; STOREY et al., 2007).

MIC: concentração de ferro miocárdico; ms: milissegundos; Hz: hertz; dw: *dry weight* (peso seco).

No exame de ressonância cardíaca, a função ventricular e os volumes ventriculares também são obtidos com grande acurácia, superior em relação aos exames de ecocardiografia, devendo ser utilizado preferencialmente para

seguimento destes parâmetros no controle clínico, quando ambos os métodos estiverem disponíveis. Deve-se lembrar de que os valores de fração de ejeção obtidos com ecocardiograma e ressonância magnética, embora correlacionados, não são intercambiáveis e a comparação de evolução deve ser feita apenas com o mesmo método utilizado anteriormente. A função ventricular do ventrículo direito também pode ser obtida por meio da ressonância de maneira bastante acurada, assim como a quantificação de ferro hepático, que usualmente é feita no mesmo exame sem adição de tempo significativo.

Finalmente, deve-se destacar aqui também que as pessoas com talassemia beta maior, pela própria condição da anemia, já apresentam modificações cardiovasculares que são diferentes daquelas de pessoas sem a doença. Os principais achados, mesmo na ausência de sobrecarga de ferro, incluem valores aumentados de volumes ventriculares e atriais, assim como fração de ejeção e volumes de ejeção mais elevados nas pessoas mais velhas. Assim, apenas a identificação destes achados não permite o diagnóstico de insuficiência cardíaca ou sobrecarga de ferro, sendo os valores de T2* e MIC (concentração de ferro miocárdico) mais significativos para este fim. A redução da fração de ejeção, entretanto, deve sempre alertar o clínico para uma disfunção ventricular sistólica, que, se associada a um alto valor de ferro miocárdico, representa uma condição de cardiopatia grave, com necessidade de terapia apropriada.

Uma das principais limitações para a implementação da rotina de avaliação de sobrecarga de ferro em muitos centros no mundo é a incapacidade de calcular com precisão valores de T2* com as ferramentas disponíveis. A verdadeira curva de decaimento do T2* parece estar refletida de forma melhor por uma fórmula monoexponencial baseada em região de interesse, especialmente quando se analisam os dados usando-se *softwares* comerciais. A medida do T2* cardíaco e hepático feita por uma ferramenta *on-line* aberta (HTML5/JavaScript) foi comparada com a medida feita por *software*-padrão de referência em 50 pacientes (80% com talassemia beta maior). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as medidas de sobrecarga de ferro pelas duas metodologias, tanto para o fígado ($p = 0,71$) quanto para o coração ($p = 0,28$). Portanto, a ferramenta *on-line* aberta proporciona valores de T2* para o fígado e o coração semelhantes aos do *software* de referência, sendo uma plataforma acessível para centros clínicos em todo o mundo, sem a necessidade de um *software* adicional.

Ecocardiograma

Nenhum parâmetro ecocardiográfico investigado até o presente momento foi capaz, de maneira sistemática, de determinar as concentrações de ferro miocárdicas em pessoas com talassemia beta maior. Portanto, o exame não deve ser

utilizado para esse fim. Entretanto, o ecocardiograma pode ser muito útil no diagnóstico da disfunção ventricular e no acompanhamento de volumes ventriculares, ainda que com acurácia inferior à verificada pela ressonância cardíaca.

A hipertensão pulmonar, entretanto, deve ser sempre pesquisada com a utilização desta ferramenta nas pessoas com talassemia beta intermediária, por ser uma medida obtida com relativa facilidade. A recomendação é de exame anual principalmente naquelas pessoas com maior risco para a complicação. O diagnóstico de hipertensão pulmonar pelo ecocardiograma se dá pela velocidade de regurgitação tricúspide (TRV) e sua classificação é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 – Classificação do diagnóstico de hipertensão pulmonar pelo ecocardiograma, de acordo com a velocidade de regurgitação tricúspide (TRV)

TRV (m/s)	Sintomas	Diagnóstico
2,5	Não	Normal
> 2,5 a 3,2	Não	Possível
> 2,5 a 3,2	Sim ou com outros sinais ecocardiográficos	Provável
> 3,2	Indiferente	Provável

Fonte: (CHEITLIN et al., 2003).

Outros sinais indicativos de hipertensão pulmonar incluem dilatação das artérias pulmonares, aumento de volumes de ventrículo direito e disfunção do ventrículo direito, sinais também identificáveis no ecocardiograma. Pacientes com diagnóstico provável de hipertensão pulmonar devem ser encaminhados para a realização de cateterismo de câmaras direitas para a confirmação das medidas de pressão pulmonar, obtidas diretamente pela forma invasiva.

Radiografia de tórax, eletrocardiograma e *holter* de 24 horas

O diagnóstico de insuficiência cardíaca por radiografia torácica é pouco preciso e apenas ocorre em fases muito avançadas da doença. A cardiomegalia identificada pode ainda ser confundida pelas simples alterações hiperdinâmicas ou ocasionalmente pela própria hematopoese extramedular, o que torna o exame não indicado de maneira rotineira.

O uso de eletrocardiograma nas pessoas com talassemia beta maior deve ser recomendado também anualmente, sobretudo na ausência de seguimento com ressonância ou ecocardiograma. O exame permite o diagnóstico das arritmias citadas anteriormente, além de padrões de sobrecarga ventricular direita nos casos de hipertensão pulmonar, incluindo desvio de eixo para a direita, padrão S1Q3, redução dos complexos QRS ou inversão difusa de onda T.

Exames de *holter* de 24 horas devem ser indicados apenas no seguimento de pacientes já diagnosticados com arritmias e/ou na ausência de possibilidade

diagnóstica mais precisa com os exames de imagem mencionados anteriormente. Não há necessidade de realização de *holter* de 24 horas em todas as pessoas com talassemia beta, especialmente naquelas sem evidência de sobrecarga de ferro ou alterações de função cardíaca.

Tratamento

Princípios básicos da quelação

Para se determinar a melhor estratégia de quelação com a finalidade de se evitar as complicações cardíacas, o conhecimento da sobrecarga de ferro miocárdico é essencial e, por isso, o exame de ressonância cardíaca torna-se tão fundamental. Uma revisão mais integral dos quelantes utilizados clinicamente pode ser encontrada no capítulo “Terapia transfusional em pessoas com talassemia maior”, na página 29, sendo aqui focado principalmente seu manejo frente aos achados cardiovasculares.

De maneira geral, podem-se dividir os grupos de tratamento de acordo com os valores de sobrecarga de ferro miocárdico e os achados de sintomas/disfunção ventricular conforme mostra a Tabela 5.

Tabela 5 – Grupos de tratamento de acordo com os valores de sobrecarga de ferro miocárdico e os achados de sintomas/disfunção ventricular

Sobrecarga de ferro	Sintomas/função ventricular	Terapia quelante
Ausente (T2* ≥ 20 msec / MIC ≤ 1,16 mg/g)	FEVE normal e assintomático	Manter estratégia atual
Ausente (T2* ≥ 20 msec / MIC ≤ 1,16 mg/g)	FEVE alterada e/ou sintomas de ICC	Manter estratégia atual; procurar outra etiologia para ICC
Sobrecarga leve/moderada (T2* entre 10 a 20 msec / MIC 1,16 a 2,7 mg/g)	FEVE normal e assintomático	Intensificar a terapia quelante: aumento de dose; troca de quelante de ferro; terapia quelante combinada
Sobrecarga leve/moderada (T2* entre 10 a 20 msec / MIC 1,16 a 2,7 mg/g)	FEVE alterada e/ou sintomas de ICC	Terapia quelante combinada
Sobrecarga grave (T2* < 10 msec / MIC > 2,7 mg/g)	FEVE normal e assintomático	Intensificar a terapia quelante: aumento de dose, troca de quelante de ferro; terapia quelante combinada
Sobrecarga grave (T2* < 10 msec / MIC > 2,7 mg/g)	FEVE alterada e/ou sintomas de ICC	Terapia quelante combinada; considerar terapia com Desferroxamina intravenosa de infusão contínua

Fonte: (VERÍSSIMO et al., 2013).

MIC = concentração cardíaca de ferro;

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo;

ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

No seguimento desses pacientes, o uso da monitorização da sobrecarga de ferro é especialmente importante para se readequarem o tipo e o grau de quelação ao *status* de sobrecarga de ferro mais atual do paciente. Não se pode esquecer de que o ferro cardíaco é quelado de forma relativamente lenta e que, para uma melhor correlação linear com a retirada do ferro, devem-se utilizar os valores de MIC e não o T2*, o qual tem uma curva de relação não linear com a cinética da sobrecarga. É importante também lembrar que o nível de sobrecarga hepático deve guiar este ajuste terapêutico e que o conhecimento de ambas as concentrações é o que permite a melhor escolha atualmente do tipo de quelação.

Arritmias

Assim como no controle da insuficiência cardíaca, para o controle de arritmias clinicamente significativas, o melhor tratamento é a quelação adequada do ferro. Nenhum antiarrítmico é indicado especialmente para os distúrbios cardíacos na pessoa com talassemia beta maior, embora o uso de bloqueadores de canal de cálcio (como verapamil ou diltiazem) tem um potencial teórico maior, já que, em tese, eles bloqueiam os canais de cálcio responsáveis pela entrada do ferro nos miócitos, conforme demonstrado experimentalmente.

À medida que as pessoas com talassemia beta maior vão ficando mais velhas, é esperado que as arritmias sejam também encontradas mais frequentemente, sobretudo a fibrilação atrial, arritmia muito comum em pacientes acima de 65 anos. Logo, na presença de arritmias clinicamente significativas e na ausência de sobrecarga de ferro diagnosticada, deve-se promover o controle com seguimento conjunto com cardiologista para a determinação, inclusive, de possível necessidade de anticoagulação, por exemplo. Especificamente no caso da fibrilação atrial, é aceitável pela literatura apenas se realizar o controle da frequência sem a sua reversão, desde que o paciente se encontre adequadamente anticoagulado.

Insuficiência cardíaca congestiva aguda

Deve-se lembrar que os dados apresentados na tabela 3 se aplicam, sobretudo, aos pacientes sem sinais de insuficiência cardíaca congestiva aguda. Nesta situação clínica, em que há significativa progressão da dispneia e retenção hídrica, a mortalidade cardiovascular é bastante elevada e seu tratamento deve ser considerado um ato médico de urgência e guiado por equipe especializada, com acompanhamento conjunto da equipe de hematologia no manejo da sobrecarga de ferro.

O principal objetivo nos casos agudos é retirar o ferro miocárdico o mais rápido possível, enquanto se provém um suporte de vida ao paciente. Para

isso, os tratamentos quelantes mais recomendados são o uso de Desferroxamina intravenosa (50 a 75 mg/kg/dia continuamente em 24 horas), com o uso combinado de Deferiprona via oral (75 mg/kg/dia, dividido em três doses). Deve-se procurar o uso mínimo de diuréticos nestes casos, já que a manutenção da pré-carga é fundamental para se garantir boa perfusão tecidual nestas situações. Arritmias associadas geralmente respondem muito bem à quelação intensiva e não devem ser tratadas especificamente, salvo em situações de risco de morte primariamente pela arritmia em si (taquicardias ventriculares sustentadas ou fibrilação ventricular, por exemplo). Na fase aguda, o uso de inibidores de enzima conversora ou de beta-bloqueadores deve ser evitado. Finalmente, deve ser buscada a manutenção de níveis de hemoglobina entre 10 a 12 g/dL.

A resposta ao tratamento intensivo, usualmente, leva uma a duas semanas, mas pode levar até meses. A monitorização nesta fase deve ser clínica, já que mudanças nos níveis de ferro medidos pela ressonância são usualmente pequenas em sobrecargas muito importantes e seguem tardiamente às mudanças observadas na clínica. Uma melhora significativa da fração da ejeção é esperada e deve se correlacionar com a melhora dos sintomas clínicos do paciente.

Hipertensão pulmonar

Uma vez realizado o diagnóstico definitivo de hipertensão pulmonar, por meio de medida direta da pressão arterial pulmonar por cateterismo, geralmente nas pessoas com talassemia beta intermediária, o tratamento inclui o uso de alguns medicamentos específicos. Entretanto, deve-se considerar o uso de transfusões crônicas a partir da observação de que pacientes que fizeram este uso tinham menor incidência da doença do que os pacientes sem transfusão.

No caso dos medicamentos específicos, o uso do citrato de sildenafil mostrou-se eficaz na melhora hemodinâmica de pessoas com talassemia intermediária com TRV > 2,5 m/s. O uso de Hidroxiuréia e terapia quelante de ferro (além de medicamentos como bosentan e epoprostenol) também pode auxiliar no controle da hipertensão pulmonar, mas trabalhos bem controlados destas terapias são em menor número.

Conclusão

Em conclusão, as complicações cardiovasculares em pessoas com talassemia beta são relativamente frequentes e incorrem em importante gravidade se não prevenidas. Por meio do diagnóstico cada vez mais precoce, com a utilização de diversas ferramentas, especialmente a ressonância magnética, hoje no Brasil a incidência de mortalidade por estas complicações é cada vez mais

reduzida. Com o avançar da longevidade destes pacientes, é possível que tais complicações ainda voltem a se apresentar, porém com uma fisiopatologia bastante distinta daquela verificada no passado, graças aos enormes avanços terapêuticos obtidos até o momento.

Referências

CARPENTER, J. P. et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. **Circulation**, [S.l.], v. 123, p. 1519-1528, 2011.

CHEITLIN, M. D. et al. Acc/aha/ase 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary article: A report of the american college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (acc/aha/ase committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). **Circulation**, [S.l.], v. 108, p. 1146-1162, 2003.

STOREY, P. et al. R2* imaging of transfusional iron burden at 3t and comparison with 1.5t. **Journal of Magnetic Resonance**, [S.l.], v. 25, p. 540-547, 2007.

VERISSIMO, M. P. et al. Brazilian thalassemia association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 35, p. 428-434, 2013.

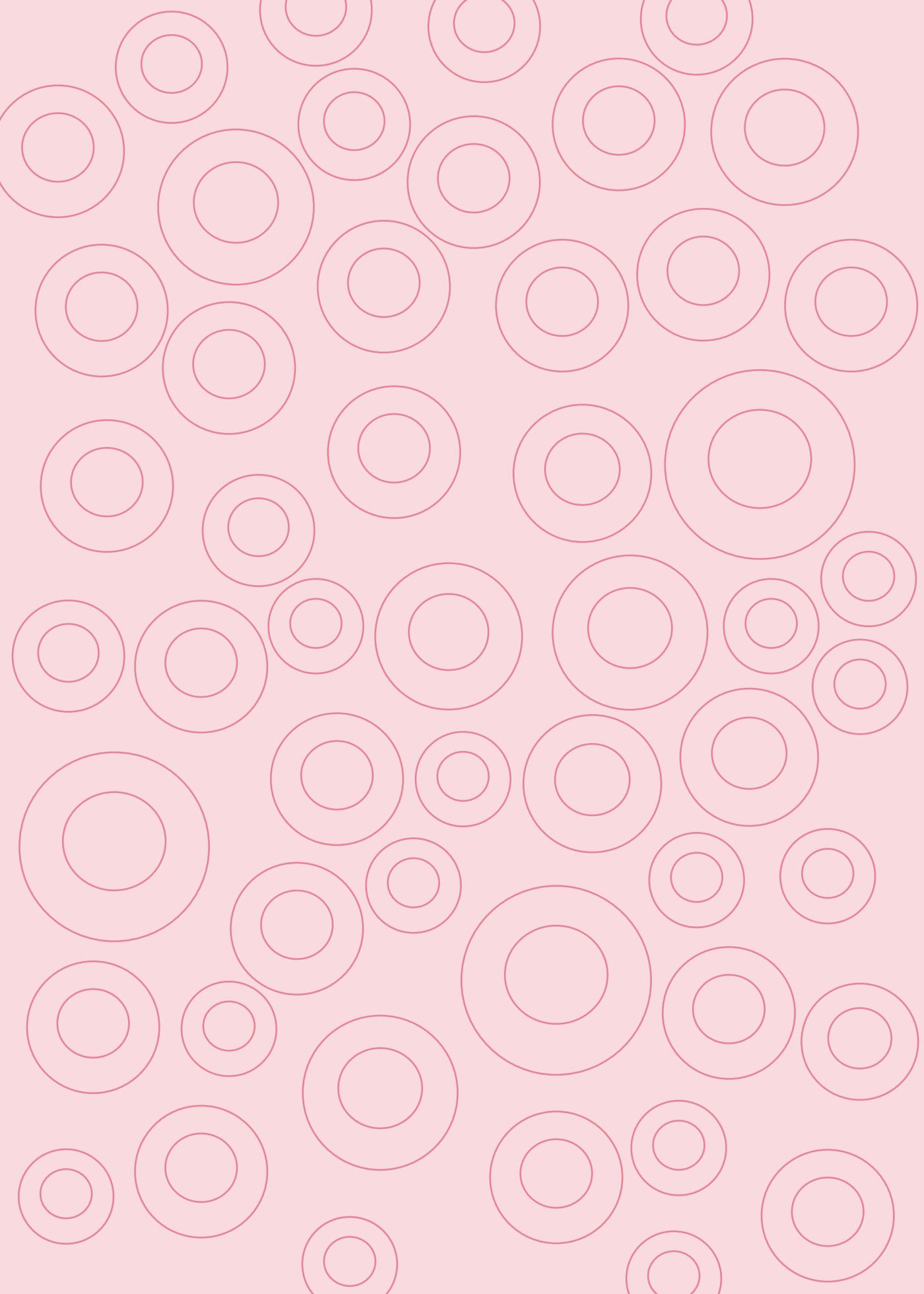
Bibliografia

FERNANDES, J. L. Iron chelation therapy in the management of transfusion-related cardiac iron overload. **Transfusion**, [S.l.], v. 52, p. 2256-2268, 2012.

GIT, K. A.; FIORAVANTE, L. A. B.; FERNANDES, J. L. An online open-source tool for automated quantification of liver and myocardial iron concentrations by T2* magnetic resonance imaging. **British Journal of Radiology**, [S.l.], v. 88, p. 1053, Sept. 2015.

PENNELL, D. J. et al. Cardiovascular Function and Treatment in B-Thalassemia Major: A Consensus Statement From the American Heart Association. **Circulation**, [S.l.], v. 128, p. 281-308, 2013.

TAHER, A. et al. **Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)**. [S.l.]: Thalassaemia International Federation, 2013.



Complicações hepáticas: o fígado na talassemia

*Juliano Lara Fernandes¹³
Viviani Pessoa¹⁴*

Transfusões de sangue regulares para esses pacientes têm melhorado a sua sobrevida global, mas acabam expondo-os a riscos de infecção com os vírus transmissíveis por transfusão, como os das hepatites B e C (HBV, HCV). A prevalência da positividade do HCV variou ao longo do mundo, dependendo do tempo em que a triagem de doadores de sangue foi disponibilizada para esta população. A alta prevalência irá ocorrer, especialmente se o paciente foi transfundido antes da introdução da triagem de doadores de sangue para HCV. Sobre a infecção por HBV em todo o mundo, cerca de 0,3% a 5,7% dos pacientes com talassemia são antígenos de superfície da hepatite B (HBsAg) positivo.

Assim, a doença hepática é uma complicação comum em pessoas adultas com talassemia. As causas mais comuns de doença hepática incluem a hepatite viral associada à transfusão (hepatites B e C), a sobrecarga de ferro e a toxicidade por droga.

Em circunstâncias normais, cerca de um terço do armazenamento de ferro no corpo é encontrado no fígado. Aproximadamente 98% do ferro hepático é encontrado nos hepatócitos. O remanescente (de 1,5% a 2% de ferro) é encontrado nas células retículo-endoteliais, células endoteliais, células ductular biliares e fibroblastos. Nas talassemias, além do excesso de ferro das transfusões de sangue, pode ocorrer também absorção aumentada de ferro gastrointestinal. Esse excesso armazenado está associado com toxicidade celular, o que eleva o risco de desenvolvimento tardio de fibrose e cirrose hepáticas. A quantificação da concentração hepática de ferro (CHF) por biópsia hepática é o método direto mais específico e sensível e reflete de maneira bastante fidedigna a quantidade total de ferro do organismo. A biópsia hepática, além de avaliar o grau de sobrecarga de ferro, permite caracterizar o padrão de acúmulo do ferro no fígado. De igual forma, identifica, quando presente, a intensidade e a extensão do processo inflamatório hepático, além de determinar a presença ou a ausência

¹³ Médico cardiologista do Instituto de Ensino e Pesquisa José Michel Kalaf e da Radiologia Clínica de Campinas/SP.

¹⁴ Médica hematologista e hemoterapeuta do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Rio de Janeiro/Hemorio; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

de cirrose, que tem relação direta com o prognóstico do paciente. Entretanto, é um procedimento invasivo, não isento de complicações e pode apresentar ampla variabilidade, o que dificulta a interpretação de seu resultado. Essa variabilidade pode ser explicada por fatores como: tamanho inadequado da amostra e distribuição heterogênea do ferro no parênquima hepático, sobretudo em pacientes com fibrose ou cirrose hepática. A avaliação da quantidade de ferro hepático por *Superconducting Quantum Interference Device* (Squid) apresenta excelente correlação com a quantidade de ferro hepático avaliado por biópsia, porém é um método de alto custo e de difícil acesso, disponível em poucos serviços no mundo. O exame de ressonância magnética por T2* é o método de imagem com maior acurácia diagnóstica para a aferição da CHF, tendo sido encontrada uma boa correlação com a CHF obtida por biópsia do fígado. As principais vantagens do T2* são: ser um método não invasivo e ser uma medida indireta de CHF. É recomendável que a avaliação do ferro hepático seja realizada a cada 1 a 2 anos. Considerando-se que a CHF normal é de 2 mg/g, os riscos podem ser classificados em:

- ▶ Risco leve de complicações, quando apresentam CHF entre 2 mg/g e 7 mg/g (sobrecarga leve).
- ▶ Risco moderado de complicações, quando o CHF está entre 7 mg/g e 15 mg/g (sobrecarga moderada).
- ▶ Risco elevado para valores de CHF acima de 15 mg/g (sobrecarga grave).

Estudos demonstraram que se a infecção pelo vírus da hepatite B ou C e a sobrecarga hepática de ferro ocorrerem concomitantemente, multiplica-se o risco para o desenvolvimento da fibrose e da cirrose hepática.

Elastografia transitória (TE), uma nova técnica que utiliza ultrassons de ondas elásticas e de baixa frequência, cuja velocidade de propagação está diretamente relacionada com a elasticidade do tecido do fígado, tem sido proposta como um método não invasivo para a avaliação da fibrose hepática. A medição da rigidez hepática por TE correlaciona-se bem com o diagnóstico de cirrose avaliada por biópsia do fígado, independentemente do grau de sobrecarga de ferro.

Todos os pacientes devem realizar esquema de vacinação contra hepatite B antes de se iniciar programa de transfusão. Além disso, devem ser realizados exames sorológicos para as hepatites B e C anualmente. A cada três meses, deve ser feita avaliação da função hepática por meio de aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e fosfatase alcalina.

Os pacientes com hepatite B ou C devem ser avaliados com biópsia hepática e monitorados para carcinoma hepatocelular devido ao maior risco de cofatores associados, tais como sobrecarga de ferro, síndrome metabólica, etc. Solicite ultrassonografia abdominal e dosagem de alfa-fetoproteína anualmente,

principalmente se a biópsia hepática evidenciar cirrose. Vale ressaltar que, com o envelhecimento da população de pacientes portadores de talassemia, teremos um maior número de casos de carcinoma hepatocelular.

Diagnóstico e controle das hepatites B e C

O diagnóstico e o controle da hepatite B são feitos com base nos testes sorológicos (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HBeAg, HBeAg). A infecção por vírus B é a maior causa de doença hepática nas pessoas com talassemia em países em desenvolvimento.

O curso clínico da hepatite crônica pelo vírus B é relacionado à persistência da replicação viral. A incidência cumulativa de cirrose após cinco anos do diagnóstico varia de 8% a 20%.

Testes para detecção do vírus C podem ser rápidos (é um teste de determinação qualitativa do anticorpo anti-HCV, por método imunocromatográfico em amostra mínima de soro ou sangue) ou podem ser do tipo radioimunoensaio, que são testes de detecção de anticorpos contra o HCV (anti-HCV), sugerindo contato prévio do HCV.

O teste confirmatório para a hepatite C é feito usando-se a detecção de RNA do vírus da hepatite C (HCV) por PCR, que confirma a viremia com quantificação de carga viral, bem como o controle do tratamento para avaliar resposta virológica.

Tratamento e Eventos Adversos

O tratamento da hepatite nas pessoas com talassemia deve ser efetuado por um especialista em doenças do fígado. Semelhante ao das pessoas sem talassemia, o tratamento da hepatite objetiva a erradicação do vírus, a melhoria da histologia hepática e a redução do risco de cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular, aumentando a expectativa e a qualidade de vida do paciente e reduzindo a transmissão das hepatites B e C.

Em relação ao tratamento da hepatite crônica de vírus B, devem-se levar em consideração níveis séricos de HBV-DNA, níveis séricos de aminotransferase e a evidência clínica de hepatite crônica com fibrose avançada. O protocolo terapêutico para hepatite B é disponível pelo SUS por meio da Portaria nº 2.561, de 28 de outubro de 2009, com todas as orientações e diretrizes terapêuticas para esta patologia.

A terapia de combinação com interferon peguilado pode causar neutropenia dose-dependente. A trombocitopenia também ocorre durante o tratamento. Deve-se ter particular atenção com os casos de hiperesplenismo associado e com aqueles pacientes que fazem uso da terapia de quelação de ferro com

Deferiprona, já que tanto a Deferiprona como o interferon podem provocar neutropenia. Essa combinação de medicamentos deve ser iniciada com precaução e sob cuidadoso monitoramento clínico.

A terapia-padrão para o tratamento da hepatite C durante muitos anos teve como base a associação de alfafepeginterferon (Peg-INF) e ribavirina. Atualmente, a associação deste esquema às drogas antivirais de ação direta melhorou os resultados do tratamento. O SUS, através da Portaria SCTIE/MS nº 37/2015 - 27/07/2015, disponibiliza o tratamento contra a hepatite C crônica, incluindo medicamentos de primeira linha oral que aumentam a eficácia do tratamento.

A infecção pelo VHC é o principal fator de risco para fibrose hepática em pacientes com talassemia dependentes de transfusão. A infecção com genótipos 1 ou 4 aumenta o risco de desenvolvimento de fibrose grave.

A adesão à terapia de quelação adequada geralmente impede o desenvolvimento de fibrose hepática em pacientes livres de infecção pelo HCV e reduz os riscos de desenvolvimento de fibrose grave naqueles com hepatite C crônica.

O prognóstico da doença hepática em pacientes portadores de talassemia vem melhorando, uma vez que a terapia quelante de ferro e os novos tratamentos disponíveis para a erradicação do vírus C e do vírus B se tornam cada vez mais acessíveis em nosso país.

Bibliografia

ANGELUCCI, E. et al. Effects of iron overload and HCV positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassaemia following bone marrow transplantation. **Blood**, [S.l.], v. 100, p. 17-21, 2002.

_____ et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 343, p. 327-331, 2000.

_____ et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 89, p. 757-761, 1995.

BOURBON FILHO, L. A. et al. Sobrecarga de ferro transfusional em portadores de anemia falciforme: comparação entre ressonância magnética e ferritina sérica. **Radiologia Brasileira**, [S.l.], v. 44, n. 3, p. 151-155, 2011.

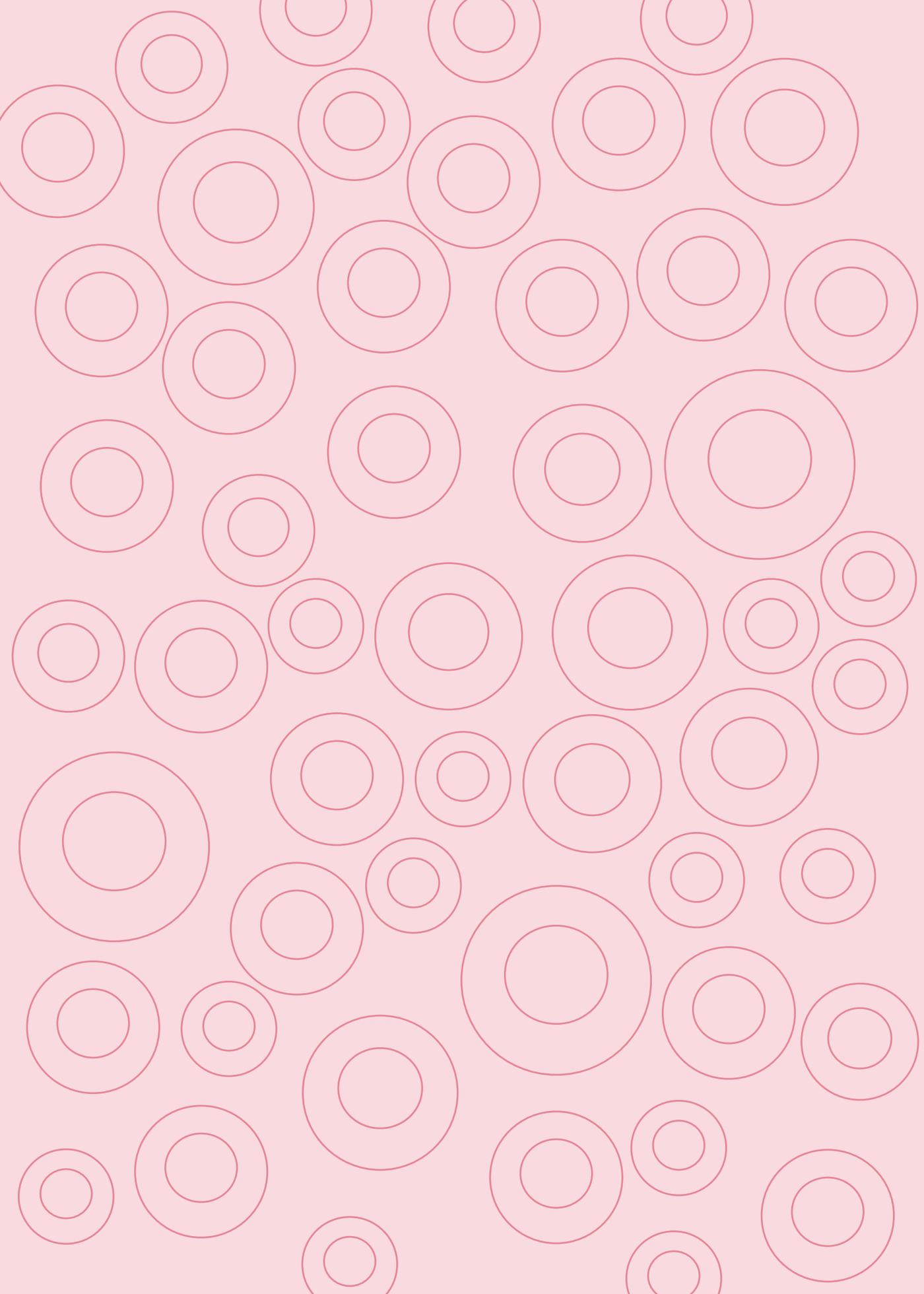
BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT-HepatiteC-CP.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2015.

CANÇADO, R. D. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 29, p. 316-326, 2007.

CAPPELLINI, M. D. et al. **Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia** [Internet]. 2nd Revised edition. Nicosia, CY: Thalassaemia International Federation, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968/>>. Acesso em: 4 out. 2015.

DI MARCO, V. et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. **Blood**, [S.l.], v. 116, p. 2875-2883, 2010.

LAI, M. E. et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. **European Journal of Haematology**, [S.l.], v. 90, p. 501-507, 2013.



Complicações endócrinas na talassemia beta

Ana Cristina Silva Pinto¹⁵
Kleber Yotsumoto Fertrin¹⁶
Sandra Regina Loggetto¹⁷

As complicações mais comuns da talassemia beta são as alterações endócrinas, independentemente da terapia de quelação de ferro, uma vez que problemas como maturação sexual tardia e diminuição da fertilidade podem ocorrer. Chirico et al. (2015) mostraram associação entre o aumento de ferritina sérica e hipotireoidismo, hipogonadismo, hipoparatiroidismo e osteoporose. Pessoas com talassemia beta maior e intermediária com valores de ferritina acima de 1.800 ng/mL apresentaram evolução mais rápida para hipotireoidismo ($p = 0,005$), hipogonadismo ($p = 0,001$) e outras endocrinopatias ($p = 0,02$). A ferritina foi fator preditivo independente de alto risco de disfunção endócrina (RR: 1,23; $p < 0,0001$). Nesse estudo, a intensificação da terapia quelante de ferro conseguiu melhorar o hipotireoidismo.

Em 2004, De Sanctis et al. publicaram as taxas de prevalência das alterações endocrinológicas em crianças e adolescentes com talassemia beta maior (sendo que 36% deles eram maiores de 16 anos) em várias regiões do mundo (Tabela 6). Pelo menos metade dos pacientes tinha má adesão à terapia quelante de ferro. Assim, foi possível reconhecer quais endocrinopatias estavam associadas à sobrecarga de ferro, o que indicou a necessidade de investigação a partir dos 11 anos de idade. Em 2015, De Sanctis et al. publicaram dados mais recentes sobre a prevalência dos distúrbios endocrinológicos em seis países, onde a maioria dos pacientes usou Desferroxamina e a adesão ao tratamento foi um dos fatores associados às alterações encontradas (Tabela 7). Tanto em 2004 quanto em 2015, os achados mais comuns em pacientes com baixa adesão à terapia quelante de ferro foram hipogonadismo, deficiência de hormônio de crescimento e diabetes melito/intolerância à glicose.

¹⁵ Médica hematologista do Hemocentro de Ribeirão Preto/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

¹⁶ Médico hematologista do Hemocentro e do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

¹⁷ Médica hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

Tabela 6 – Crescimento e complicações endócrinas em crianças e adolescentes com talassemia beta maior (amostra de 3.817 pacientes em 29 países)

Complicações	Sexo	Número de pacientes	%
Baixa estatura	Homens	664	31,1
	Mulheres	513	30,5
Hipotireoidismo primário	Homens	60	2,8
	Mulheres	64	3,8
Diabetes <i>mellitus</i> dependente de insulina	Homens	75	3,5
	Mulheres	46	2,7
Intolerância à glicose	Homens	109	5,1
	Mulheres	136	8
Hipoparatiroidismo	Homens	40	6,5
	Mulheres	125	7,4
Hipogonadismo	Homens	353	43,3
	Mulheres	243	37,7
Deficiência/insuficiência de hormônio do crescimento	Homens	53	7,1
	Mulheres	148	8,8

Fonte: (DE SANCTIS, 2004).

Tabela 7 – Prevalência dos distúrbios endocrinológicos em pessoas com talassemia maior em diferentes países

Complicações endocrinológicas (% em homens e mulheres)	Chipre: n = 435	EUA: n = 262	Itália: n = 1.861	Irã: n = 220	Turquia: n = 252	Oman: n = 144
Hipogonadismo	32,5	42	49	35,1	50	50,5
Diabete melito/intolerância à glicose	9,4	5	4,9	8,7	9,3/6,6	24,3/11,8
Baixa estatura/DHC	35	32/3	12,4 (DHC)	39,3	10 (DHC)	
Hipotireoidismo primário	5,9	4	6,2 a 7,7	29	6,2	
Hipoparatiroidismo	1,2	4	3,6 a 7,6	4	7,6	

Fonte: (DE SANCTIS, 2015).

DHC: deficiência de hormônio do crescimento.

Crescimento

O retardo no crescimento é comum na talassemia beta maior. Os padrões de crescimento são relativamente normais até a idade de 8 a 10 anos se as transfusões e a quelação forem adequadas, quando então a velocidade de crescimento começa a diminuir. Pessoas mal queladas têm seu crescimento comprometido já a partir dos 5 a 6 anos. Os principais fatores que contribuem para o crescimento insuficiente em pessoas com talassemia beta maior são anemia crônica, sobrecarga de ferro, hiperesplenismo e toxicidade da quelação (Desferroxamina). Outros fatores também associados são deficiência de hormônio

do crescimento, hipotireoidismo, hipogonadismo, diabetes, deficiência de zinco, doença hepática crônica, subnutrição e estresse psicológico.

Diagnóstico

A investigação de uma criança com talassemia beta com baixa estatura é semelhante à realizada para uma criança sem talassemia. Para o diagnóstico do retardo de crescimento, é necessário definir se existem:

- ▶ Atraso na velocidade de crescimento: ocorre quando a curva da velocidade de crescimento (cm/ano) visualizada em gráficos específicos estiver abaixo de um desvio-padrão para idade e sexo.
- ▶ Baixa estatura: altura abaixo do 3º percentil por sexo e idade (com base nos gráficos nacionais de crescimento).
- ▶ Sinais de deficiência de outro hormônio pituitário (por exemplo, gonadotrofinas).
- ▶ Outras causas de retardo de crescimento.

Avaliação da baixa estatura

Para a avaliação de possível baixa estatura ou retardo no crescimento, deve-se avaliar, a cada seis meses, a altura da criança sentada e em pé, o peso, o estágio puberal e a idade óssea, incluindo exames das metáfises ósseas. A interpretação da altura absoluta deve levar em conta a altura dos pais. A avaliação endócrina deve ser feita com função da tireoide (T4L, TSH), avaliação do nível de hormônios sexuais, secreção do hormônio do crescimento (GH), zinco, cálcio, fosfatase alcalina, análise da urina e teste de tolerância à glicose. Outros exames que podem ser úteis são os de fator de crescimento da insulina 1 (IGF-1) e fator de crescimento da insulina ligado à proteína 3 (IGFBP-3).

A secreção do hormônio do crescimento (GH) é normal na maioria das pessoas com talassemia. No entanto, uma investigação de anticorpos da transglutaminase também é essencial para se excluir a doença celíaca.

É importante ter em mente que a toxicidade da desferrioxamina é uma causa importante do retardo no crescimento.

Tratamento

O tratamento inclui adequar a terapia transfusional e otimizar a quelação de ferro e a orientação nutricional para garantir oferta de calorias, zinco, vitamina D, cálcio e ácido fólico. Em pacientes peri-púberes, o hipogonadismo deve ser cuidadosamente investigado antes de se começar o tratamento com hormônio

de crescimento, pois pode resultar na diminuição da sensibilidade à insulina e na intolerância à glicose. Na confirmação da deficiência de GH, quando indicado, a dose de GH é de 0,025 a 0,05 mg/kg/dia e deve ser titulada de acordo com a resposta clínica e os níveis de IGF-1.

A suplementação oral de sulfato de zinco deve ser dada aos pacientes com deficiência de zinco comprovada.

Puberdade atrasada e hipogonadismo

A puberdade atrasada e o hipogonadismo são as complicações endócrinas mais comuns da sobrecarga de ferro moderada ou grave. Suspeita-se de atraso da puberdade quando ocorre falta de progressão da puberdade durante um ano ou mais. A puberdade atrasada é a falta de desenvolvimento puberal em meninas aos 13 anos e em meninos aos 14 anos. O hipogonadismo é definido em meninos como a ausência de aumento testicular (menos do que 4 mL) e, em meninas, como a ausência do desenvolvimento das mamas aos 16 anos.

A maioria das mulheres com talassemia beta maior apresenta amenorreia primária, enquanto a amenorreia secundária se desenvolve ao longo do tempo principalmente naquelas para as quais a quelação de ferro não é adequada. O hipogonadismo hipogonadotrópico ocorre por depósito de ferro no hipotálamo e na glândula pituitária. A função ovariana, nesses casos, é normal porque, após terapia hormonal estimuladora, as mulheres conseguem produzir óvulos. Porém, a resposta da gonadotrofina ao hormônio liberador de gonadotrofinas (Gn-RH) é baixa em comparação com aquela de mulheres com ciclos menstruais normais. Lesão nos ovários pelo depósito de ferro é rara, mas pode ocorrer por volta de 25 a 30 anos devido à alta atividade vascular nos ovários nessa faixa etária.

A abordagem diagnóstica e terapêutica da puberdade atrasada deve acompanhar as alterações biológicas e bioquímicas normais, objetivando também o crescimento adequado.

Exames para diagnóstico:

- ▶ Idade óssea (raio-X do pulso e da mão esquerdos).
- ▶ Função da tireoide (TSH e T4L).
- ▶ Função do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal: hormônio liberador de gonadotrofinas (Gn-RH), teste de estimulação para o hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH).
- ▶ Esteroides sexuais (testosterona e 17-β estradiol séricos).
- ▶ Ultrassom pélvico para avaliar o tamanho dos ovários e do útero.

- ▶ Anticorpos da transglutaminase.
- ▶ Em casos selecionados, pode ser necessário solicitar teste de estímulo com GH.
- ▶ Em casos selecionados, pode ser necessário solicitar IGF-1, IGFBP-3, zinco sérico.

Tratamento

O tratamento da puberdade atrasada e do hipogonadismo hiponadotrófico depende de fatores como idade, gravidade da sobrecarga de ferro, dano ao eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, doença hepática crônica e da presença de problemas psicológicos que resultam do hipogonadismo. A colaboração entre hematologistas, endocrinologistas e outros médicos é primordial.

Nas meninas, pode-se administrar etinilestradiol (de 2,5 a 5 µg ao dia por via oral) por seis meses, seguido de uma reavaliação hormonal. Se não acontecer a puberdade espontânea em até seis meses após o final do tratamento, administra-se novamente estrogênio oral, mas em doses gradualmente crescentes (etinilestradiol, de 5 a 10 µg ao dia) por mais 12 meses. Se não houver sangramento menstrual, recomenda-se reposição hormonal com baixas doses de estrógeno-progesterona.

Já para os homens, recomendam-se baixas doses de testosterona intramuscular de depósito (25 mg) mensalmente por seis meses, seguidas de reavaliação hormonal. No caso de hipogonadismo hipogonadotrófico, a dose de testosterona deve ser de 50 mg por mês até a diminuição das taxas de crescimento. A dose virilizante total é de 75 a 100 mg, intramuscular, a cada 10 dias. Gel tópico de testosterona pode propiciar os mesmos efeitos.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo aparece geralmente na segunda década de vida e pode ocorrer em pacientes gravemente anêmicos e/ou com sobrecarga de ferro. Não é comum em pacientes adequadamente tratados.

O hipotireoidismo subclínico é assintomático. Na doença instalada, os sintomas observados podem ser retardo no crescimento, diminuição da atividade, ganho de peso, constipação, desempenho escolar reduzido, insuficiência cardíaca e derrame pericárdico. A incidência de hipotireoidismo é levemente maior em mulheres. Geralmente, não se apalpa a glândula tireoide, os anticorpos antitireoide são ausentes e a ultrassonografia da tireoide mostra um padrão irregular de eco com espessamento da cápsula.

A maioria dos pacientes tem disfunção primária da tireoide. A avaliação deve ser anual a partir dos 9 anos de idade, com os exames T4 livre e TSH. A idade óssea pode ser útil para se avaliar o hipotireoidismo. O hipotireoidismo secundário causado pelo ferro depositado na glândula pituitária é raro.

Tratamento

A intensificação da quelação e a boa adesão ao tratamento quelante podem reverter o hipotireoidismo em sua fase inicial. No hipotireoidismo subclínico, devem-se manter o seguimento médico regular e a quelação de ferro intensiva. L-tiroxina está indicada no hipotireoidismo moderado ou grave.

Cuidado especial deve ser dado aos pacientes com talassemia beta maior e insuficiência cardíaca e/ou arritmia cardíaca. A administração de medicações com iodeto pode acarretar hipotireoidismo sub-clínico. Assim, o antiarrítmico amiodarona pode prejudicar os pacientes cardiopatas. Quando houver indicação de uso de amiodarona, deve-se associar T4.

Diabete melito

A destruição das células beta do pâncreas em decorrência de sobrecarga de ferro, doença hepática crônica, infecção viral e/ou fatores genéticos pode acarretar o desenvolvimento de intolerância à glicose e diabete melito. Adolescentes e adultos jovens tratados, em sua maioria, com Desferroxamina têm prevalência de 0% a 11,8% e de 9,3% a 24,3% de diabete melito e intolerância à glicose, respectivamente. Diferenças entre os genótipos da talassemia, protocolos de tratamento, terapia quelante de ferro, adesão ao tratamento e hepatopatia crônica podem ser responsáveis por essa variação na prevalência nos diferentes países avaliados (Estados Unidos, países da Europa e da Ásia). Como fatores de risco fortemente associados ao desenvolvimento de intolerância à glicose, temos o sexo masculino e concentração hepática de ferro elevada. Já tanto para a intolerância à glicose quanto para a diabete melito, temos a baixa adesão ao tratamento quelante com Desferroxamina, idade tardia de início da quelação de ferro e cirrose ou fibrose hepática grave. História familiar de diabete melito não aumenta a chance de que a pessoa com talassemia beta tenha diabete. Mas aqueles pacientes com diabete melito têm altas chances de outras complicações endócrinas, como hipotireoidismo e/ou cardiopatia por sobrecarga de ferro.

Apesar de ser considerado resultado da baixa adesão à terapia quelante de ferro, pacientes bem quelados também podem desenvolver este quadro. Isso sugere que a diabete melito na talassemia beta pode estar associada a outros fatores, como sensibilidade individual à toxicidade do ferro, anemia crônica, deficiência de zinco e aumento do depósito de colágeno secundário ao

aumento da atividade da enzima hidroxilase prolina protocógeno dependente de ferro, que ocasiona a alteração na microcirculação do pâncreas.

A patogênese é semelhante à verificada para a diabetes tipo 2, exceto que se inicia mais precocemente (no início da segunda década de vida) e que a progressão das alterações no metabolismo da glicose e a secreção da insulina são lentas. Retinopatia e nefropatia diabética são menos comuns na talassemia beta maior do que nos casos de diabetes juvenil, provavelmente porque, na talassemia maior, os níveis de colesterol e triglicérides são normais ou estão abaixo do normal e devido ao hipogonadismo.

De acordo com os índices glicêmicos, o paciente pode ser classificado como diabético, limítrofe ou normal. O diabetes na talassemia raramente é complicado pela cetoacidose. A deficiência de insulina pode ser causada pelo depósito de ferro nas células beta do pâncreas, por exaustão dessas células beta ou por combinação dos dois mecanismos, resultando em diabetes. Já a resistência à insulina ocorre por sobrecarga de ferro no fígado e em outros tecidos.

Exames para diagnóstico

Glicemia de jejum e o teste oral de tolerância à glicose (GTT) devem ser realizados anualmente a partir dos 10 anos de idade.

Tratamento

- ▶ O controle da intolerância à glicose pode ser feito com dieta rígida para diabetes e, se necessário, com redução do peso e terapia intensiva de que-
lação de ferro.
- ▶ Em pacientes sintomáticos, o tratamento com insulina é normalmente necessário, mas pode ser difícil de atingir o controle metabólico, especialmente quando se tem associação com hepatite C e/ou disfunção hepática, porque o nível de peptídeo C e a sensibilidade à insulina são diferentes.
- ▶ Os agentes hipoglicemiantes (metformina, biguanida, incretina e sulfonilurea) podem ser usados em pacientes com resistência à insulina que não conseguem controle apenas com dieta.
- ▶ Quando não se consegue controlar o hiperinsulinismo somente com a dieta, a acarbose (100 mg, por via oral, no café da manhã, no almoço e no jantar) pode ser uma terapia de primeira linha para o controle da glicemia.
- ▶ O controle do diabetes não deve ser feito com a hemoglobina glicada (HbA1c), porque o resultado deste exame tem como base a hemoglobina normal, que está alterada nas hemoglobinopatias. A frutossamina sérica pode ser o parâmetro para controle, embora sua reprodutibilidade seja pobre entre ensaios.

- ▶ Atividade física.
- ▶ Intensificação da quelação de ferro.

Hipoparatiroidismo

A hipocalcemia secundária ao hipoparatiroidismo pode ocorrer tardiamente pela sobrecarga de ferro e/ou pela anemia e normalmente começa após os 16 anos de idade. Geralmente ocorre a forma leve da doença, com parestesia, mas casos mais graves com tetania, convulsões ou insuficiência cardíaca também podem ocorrer.

O controle com cálcio sérico, fosfato sérico e balanço de fosfato deve ser feito a partir de 16 anos, além do hormônio da paratireoide, quando houver cálcio sérico baixo e fosfato aumentado. Na situação de 1,25 dihidroxicolecalciferol (vitamina D) diminuído, o paratormônio pode estar normal ou baixo. O raio-X mostra osteoporose e malformações ósseas.

Tratamento

- ▶ Objetivos do tratamento: controlar os sintomas, manter cálcio sérico no limite inferior do normal, manter fósforo sérico dentro da faixa de normalidade, manter calciúria de 24 horas abaixo de 7,5 mmol/dia (300 mg/dia) e manter o produto cálcio-fosfato abaixo de 55 mg/dL (4,4 mmol/l), para prevenir o desenvolvimento de litíase renal, nefrocalcinose e calcificações de tecidos moles.
- ▶ Administração oral da forma ativa de vitamina D. Como alguns pacientes podem precisar de altas doses de vitamina D para normalizar seus níveis de cálcio sérico, devem-se ter cuidado e controle para que não ocorra hipercalcemia. Com a dose de calcitriol de 0,25 a 1,0 mcg, duas vezes por dia, geralmente se consegue normalizar o cálcio e o fósforo no plasma. No início do tratamento, o controle sanguíneo deve ser semanal e, depois, a cada 3 meses, juntamente com calciúria e fosfatúria de 24 horas.
- ▶ Em pacientes com níveis de fosfato persistentemente altos, pode-se associar um quelante de fosfato diferente do alumínio.
- ▶ A hipocalcemia grave ocasiona tetania e insuficiência cardíaca. O paciente deve receber cálcio intravenoso com monitoramento cardíaco rigoroso, seguido de vitamina D oral.
- ▶ Em alguns pacientes tratados com cálcio medicamentoso e vitamina D, houve desenvolvimento de hipercalcúria devido ao efeito anticalciúrico do PTH. A restrição da ingestão de sódio, o uso de diuréticos tiazídicos ou a redução das doses de cálcio ou vitamina D podem ser instituídos no início do tratamento para se evitar hipercalcúria.

Fertilidade e gravidez na beta talassemia

Embora a fertilidade espontânea possa ocorrer em pacientes devidamente tratados com transfusão e quelação de ferro e que tiveram puberdade espontânea, a infertilidade devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico consequente à hemossiderose transfusional é uma realidade. Concentração hepática de ferro leve a moderada (de 3 a 9 mg/g) não elimina o risco de problemas reprodutivos. Assim, pessoas com talassemia beta maior podem precisar de técnicas de reprodução assistida (TRA). A correta adesão à quelação de ferro desde muito jovem pode manter a secreção hormonal e a fertilidade.

A gravidez na talassemia beta maior é considerada de alto risco tanto para a mãe quanto para o bebê, de modo que deve ser planejada e ter seguimento em conjunto com o hematologista, o especialista em medicina reprodutiva, o cardiologista, o obstetra e o enfermeiro. Além das complicações específicas da sobrecarga de ferro, existe o risco de trombose, principalmente naquelas com esplenectomia e anticorpos autoimunes. Gestações de mulheres sem comprometimento cardíaco e tratadas com intensificação de quelação de ferro antes de engravidarem geralmente evoluem bem.

As mulheres com talassemia beta intermediária são potencialmente férteis e têm o eixo hipofisário-gonadal intacto. A gestação também é considerada de alto risco, porque tais mulheres apresentam risco trombótico aumentado e precisam de transfusão durante a gravidez.

Manejo da fertilidade

Manejar a fertilidade na talassemia beta maior é complexo. Inicialmente, deve-se definir qual é a melhor conduta a ser tomada em cada pessoa individualmente, como reposição de hormônios sexuais, administração de gonadotrofina exógena ou intensificação da transfusão e da quelação de ferro. A TRA é uma opção de tratamento, como inseminação intraútero para infertilidade masculina leve ou injeção de esperma intracitoplasmática (ICSI) na infertilidade masculina grave ou em casos de falhas repetidas e sem explicação de fertilizações *in vitro*.

Entender bem os riscos associados à indução de fertilidade e gravidez é importante antes de se iniciar o tratamento de fertilidade. A mulher deve ser avaliada quanto à disfunção cardíaca e/ou hepática e à transmissão vertical de vírus, com a realização de exames de ressonância nuclear magnética com medida do T2* cardíaco e hepático, transaminases, função hepática e sorologias para vírus da imunodeficiência humana e hepatites B e C.

Apesar do hipogonadismo hipogonadotrófico, a função gonadal está intacta na maioria dos pacientes, indicando que a ovulação nas mulheres e a

espermatogênese nos homens podem ser induzidas pela gonadotrofina exógena. Diabetes melito e hipotireoidismo interferem no tratamento de fertilidade, de modo que também precisam ser tratados.

Nos estágios precoces do hipogonadismo, a indução da ovulação pode ser feita com hormônio liberador de gonadotrofinas (Gn-RH) pulsátil. Porém, a maioria das pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico é apulsátil, tem gônadas funcionais e pode, então, se beneficiar da terapia com gonadotrofina de mulheres menopausadas e gonadotrofina coriônica humana (hMG/hCG), com uma taxa de sucesso de 80%. Pacientes com danos endometriais ou nas trompas de Falópio respondem melhor aos programas de fertilização *in vitro* (FIV). Devido aos possíveis riscos do procedimento de indução da ovulação, como síndrome de hiperestimulação, gravidez múltipla, gravidez ectópica e aborto espontâneo, o tratamento deve ser feito por uma equipe de especialistas em reprodução.

As medicações utilizadas nos protocolos de indução da ovulação em pacientes com talassemia beta maior são as gonadotrofinas (FSH e LH) e o citrato de clomifeno (para estimularem o desenvolvimento dos folículos) e a gonadotrofina coriônica humana (hCG) e o LH (para induzirem a ovulação no final do desenvolvimento folicular). Análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas (Gn-RH), tanto agonistas quanto antagonistas, para a supressão dos ovários, não são usados na talassemia, porque o eixo hipotálamo-pituitária não está intacto.

A indução da espermatogênese é mais difícil do que a indução de ovulação na talassemia beta maior, com uma taxa de sucesso de 10% a 15%, quando a sobrecarga de ferro é de moderada a grave. As técnicas de micromanipulação, como a injeção intracitoplasmática de esperma (ICSI), melhoraram as taxas de concepção, mesmo nos oligospermicos.

Revisão dos medicamentos utilizados e orientações quanto à alimentação, ao fumo e ao consumo de álcool também fazem parte do processo da gravidez. Suplementação de ácido fólico é importante para o feto. A terapia de reposição hormonal (TRH) deve ser interrompida pelo menos entre 4 a 6 semanas antes da indução da gametogênese. Os bisfosfonatos são contraindicados durante a gravidez e a amamentação, devendo ser interrompidos seis meses antes da gravidez. Deve-se garantir a ingestão adequada de cálcio na dieta e de vitamina D antes e durante a gravidez. Interferon, ribavirina e Hidroxiuréia devem ser interrompidos pelo menos seis meses antes do tratamento de fertilidade. No caso de hipotireoidismo, deve-se rever a dose do hormônio da tireoide para garantir que fiquem eutireóides. Apesar de raro, se houver hipertireoidismo em uso de carbimazole, este deve ser substituído por propil tiouracil. Inibidores da enzima conversora de angiotensina devem ser suspensos. Pode-se manter a metformina, porém pode ser necessário mudá-la para insulina.

As bulas de Desferroxamina, Deferasirox e Deferiprona não recomendam o seu uso durante a gravidez e a lactação. Porém, o uso de Desferroxamina durante a gravidez conta com vários relatos em literatura, até por ser o mais antigo dos três quelantes de ferro. Várias séries de casos foram publicadas, demonstrando que a Desferroxamina não tem efeito tóxico para o feto, quando utilizada no segundo e no terceiro trimestres da gestação, de preferência por via subcutânea, para se evitar toxicidade hemodinâmica. Nos poucos casos publicados em literatura de mulheres que utilizaram Deferasirox durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação, não houve teratogenicidade para os fetos. No relato de Origa et al. (2010), os fetos de mulheres com talassemia beta maior que estavam recebendo quelação de ferro (Desferroxamina n = 31, Deferiprona n = 2 e Deferasirox n = 2) no momento da concepção e apenas durante o primeiro trimestre da gestação também não apresentaram teratogenicidade. De qualquer modo, a recomendação atual é a de não se indicar o uso dos quelantes de ferro durante o período de ovulação e de gestação. Em caso de necessidade de quelação quando os benefícios superam os riscos, utilize Desferroxamina após o primeiro trimestre da gestação. A quelação deve ser intensificada antes da gravidez para se evitarem os riscos relacionados à sobrecarga de ferro e porque o aumento da necessidade transfusional durante a gestação vai aumentar o depósito de ferro, pois a mulher não estará recebendo quelação de ferro.

Manejo da gravidez

A gravidez, por si só, não altera a história natural de talassemia e, se for devidamente planejada e acompanhada por equipe inter e multidisciplinar, o resultado é normalmente favorável, com um leve aumento na incidência de restrição de crescimento fetal. As complicações específicas da gravidez (como a hemorragia anteparto e pré-eclâmpsia) na talassemia são semelhantes às registradas para a população em geral.

Em relação ao seguimento hematológico durante a gravidez, o objetivo é manter a concentração de hemoglobina pré-transfusional acima de 10 g/dL. A terapia quelante de ferro deve ser suspensa, pois foi comprovado que a quelação de ferro em pessoas sem sobrecarga de ferro e com função cardíaca normal antes da gravidez não é necessária. Alguns estudos mostraram que a ferritina sérica pode se alterar em 10% durante a gestação, apesar do aumento na frequência de transfusões de sangue.

O controle das funções cardíaca, hepática e da tireoide deve ser feito a cada três meses. Pesquise diabete gestacional e monitore o crescimento fetal com ultrassons seriados. A indicação da via de parto é obstétrica, mas geralmente

opta-se pelo parto cesariano, devido às desproporções céfalo-pélvicas ou a outras dificuldades obstétricas.

Aleitamento materno

O aleitamento materno deve ser estimulado, exceto se a mãe for portadora de HIV e/ou HCV e/ou for HbsAg positiva. A terapia quelante de ferro deve ser reiniciada após o parto. Também não se indica o uso dos quelantes de ferro durante a amamentação, mas a recomendação, caso seja necessário o rápido retorno da quelação, é que se use Desferroxamina, avaliando-se os benefícios e os riscos.

Osteoporose na talassemia beta

A osteoporose é uma doença caracterizada pela baixa massa óssea e por deterioração microarquitetural, com resultante aumento da fragilidade óssea e, portanto, maior suscetibilidade a fraturas. Com o aumento da expectativa de vida das pessoas com talassemia beta maior, a síndrome de osteopenia-osteoporose (SOO) é a maior causa de dor nos ossos do quadril e da coluna e de fraturas espontâneas, especialmente na coluna lombar. A incidência de SOO nas pessoas com talassemia beta maior bem tratadas chega a 40% a 50%, representando, portanto, uma morbidade óssea significativa.

Muitos estudos mostraram redução da massa óssea em pessoas com talassemia beta maior com osteoporose, mas a fisiopatologia subjacente é complexa. As causas da SOO nas síndromes talassêmicas são multifatoriais e incluem expansão da medula óssea secundária a eritropoiese ineficaz, anemia, hemossiderose, puberdade atrasada, uso de Desferroxamina, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipogonadismo primário, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, diabete melito, baixo IGF1, baixos níveis de vitamina D (devido ao eixo anormal de D-PTH) e deficiência de vitamina C. Fatores genéticos – como, por exemplo, polimorfismos nos genes VDR (*vitamin D receptor*) e Colia 1 (colágeno tipo I-a-1) – parecem ter um papel importante no desenvolvimento de baixa massa óssea. A função osteoblástica diminuída com a osteocalcina reduzida é acompanhada por um aumento comparável ou ainda maior da atividade osteoclástica pela via Rank/Rankl/osteoprotegerina como um mediador final.

A apresentação clínica mais comum da osteoporose é a dor óssea e dor lombar com ou sem história de fraturas. Os pacientes podem ser assintomáticos em 20% dos casos.

Exames para diagnóstico

A densidade mineral óssea (DMO) deve ser anual a partir da adolescência. A confirmação diagnóstica da SOO é feita com a DMO, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS):

- ▶ **Osteoporose:** DMO < -2,5 desvios-padrão (DP) abaixo da média normal (*T score*) ou DP em relação à idade do paciente (*Z score*).
- ▶ **Osteopenia:** DMO entre -1,5 e -2,5 DP abaixo da média normal (*T score*).
- ▶ **Normal:** *T score* > -1,0.

Embora a densidade mineral óssea continue sendo a melhor avaliação não invasiva disponível de massa óssea, fatores como macroarquitetura óssea (forma e geometria), microarquitetura óssea (trabecular e cortical), matriz e composição mineral, grau de mineralização, microlesões e taxa de remodelação óssea podem afetar as propriedades estruturais e materiais do osso e também contribuem para a massa óssea.

Todos os pacientes devem avaliar seu perfil ósseo e endócrino, incluindo a 25 (OH), vitamina D3, PHT, cálcio, fosfato, função hepática (fosfatase alcalina, ALT, bilirrubina, albumina), FSH, LH, testosterona e estradiol. A avaliação da sobrecarga de ferro e da terapia quelante de ferro também é importante.

O raio-X ântero-posterior e lateral da coluna vertebral é importante para excluir fraturas até mesmo em pacientes assintomáticos que podem apresentar microfraturas.

A ressonância magnética da coluna vertebral, se disponível, deve ser realizada para determinar hematopoiese extramedular (especialmente em pessoas com talassemia intermediária) e também para verificar alterações degenerativas, displasia esquelética e hérnia de disco.

Tratamento

Os princípios do tratamento da SOO na talassemia são os mesmos daqueles de pessoas sem talassemia. O objetivo é melhorar o *score* da DMO e reduzir riscos de fratura. Diretrizes gerais incluem avaliação de outras medicações, questões de estilo de vida, exercício e dieta.

A escolha da terapia depende da idade do paciente, do tipo de talassemia, da dependência de transfusão, dos sintomas e da gravidade da apresentação clínica, da história do tipo e do número de fraturas, da terapia prévia, da presença de fatores de risco para nefrocalcinose, do hipogonadismo associado, do hiperparatireoidismo.

Em pessoas sintomáticas e assintomáticas com talassemia maior que têm SOO comprovada e hipogonadismo, deve-se primeiro corrigir o hipogonadismo com terapia de reposição de hormônio sexual (por, pelo menos, dois anos), com estrógeno transdérmico nas mulheres e gonadotrofina coriônica humana nos homens.

A deficiência de vitamina D deve ser corrigida (dose oral de 1.000 a 1.500 UI/dia) e a suplementação com cálcio pela dieta é recomendada. A calcitonina é um potente inibidor dos osteoclastos e alivia a dor óssea, melhora os achados radiológicos de osteoporose e diminui o número de fraturas, sem eventos adversos importantes. Porém, existem poucos dados a respeito em literatura para a talassemia.

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da função osteoclástica (reabsorção óssea) e podem ser usados no tratamento de pessoas com talassemia beta maior. Na Tabela 8, encontram-se os bisfosfonatos utilizados em pacientes com talassemia e osteoporose.

Tabela 8 – Bisfosfonatos utilizados em pacientes com talassemia e osteoporose

Bisfosfonatos*	Via de administração	Dose e duração
Alendronato	Via oral	10 mg/dia**
Pamidronato	Intravenosa	30 mg/mês**
Zoledronato	Intravenosa	4 mg/3 meses**
Neridronato	Intravenosa	100 mg/6 meses**

Fonte: (CAPPELLINI et al., 2014).

* Todos os pacientes devem receber suplementação de cálcio na dieta e 400 UI de colecalciferol.

** O uso de bisfosfonatos não deve exceder 12 meses. Controles com densidade mineral óssea devem ser feitos anualmente. O tratamento deve ser repetido, se necessário. Não se tem experiências com tratamento por mais de 2 a 3 anos.

Osteoporose na talassemia beta intermediária

A patogênese da osteoporose na talassemia beta intermediária é diferente da verificada na talassemia maior. Na talassemia intermediária ocorrem deformidades ósseas pela hematopoiese ineficaz e expansão da medula óssea. A osteoporose foi a complicação mais comum (23%) neste tipo de talassemia em pessoas da Itália e do Oriente Médio, iniciando-se após os 10 anos de idade. O tratamento é o mesmo.

Microlitíase testicular na talassemia beta maior

A microlitíase testicular é pouco comum e geralmente é um achado de exame quando se faz ultrassom escrotal por outras indicações. Pode ser vista em qualquer idade, mas é mais rara na fase da pré-puberdade e em maiores de 60 anos. Pode gerar dor testicular. Os cálculos são formados por depósito de

cálcio nos túbulos seminíferos e/ou no interstício. Na talassemia beta maior, a frequência de microlitíase testicular é maior do que na população em geral e está associada à idade e à ferritina sérica, de modo que a terapia quelante de ferro adequada deve ser orientada.

Resumo das recomendações

- ▶ O acompanhamento regular do crescimento, do desenvolvimento puberal, da capacidade reprodutiva e das funções endócrinas é fundamental para se atingir uma boa qualidade de vida.
- ▶ A avaliação do crescimento deve ser feita a cada 6 a 12 meses. Já o estadiamento de Tanner deve ser feito a cada 6 meses a partir dos 12 anos de idade.
- ▶ Exames para avaliação endocrinológica devem ser feitos anualmente a partir dos 10 anos de idade ou antes, se o procedimento for clinicamente indicado: TSH, T4 livre, glicemia de jejum, teste de tolerância oral à glicose, cortisol em jejum, cálcio e fósforo séricos, densidade mineral óssea. Na puberdade, colete LH, FSH e esteroides sexuais.

Referências

CAPPELLINI, M. D. et al. **Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT)**. 3. ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation, 2014.

CARMINA, E. et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassaemia major. **Calcified Tissue International**, [S.l.], v. 74, p. 68-71, 2004.

CHAN, Y. L. et al. Patterns of bone diseases in transfusion dependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. **Pediatric Radiology**, [S.l.], v. 32, p. 492-497, 2002.

CHIRICO, V. et al. Endocrinopathies, metabolic disorders, and iron overload in major and intermedia thalassemia: serum ferritin as diagnostic and predictive marker associated with liver and cardiac T2* MRI assessment. **European Journal of Haematology**, [S.l.], v. 94, n. 5, p. 404-412, May 2015.

ORIGA, R. et al. Pregnancy and betathalassemia: an Italian multicenter experience. **Haematologica**, [S.l.], v. 95, n. 3, p. 376-381, 2010.

Bibliografia

ALEXANDRIDES, T. et al. Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with beta-thalassemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism. **European Journal of Endocrinology**, [S.l.], v. 143, p. 319-325, 2000.

ANASTASI, S. et al. Absence of teratogenicity of Deferasirox treatment during pregnancy in a thalassaemic patient. **Pediatric Endocrinology Reviews**, [S.l.], v. 8, n. S2, p. 345-347, 2011.

ANSARI, S.; KIVAN, A. A.; TABAROKI, A. Pregnancy in patients treated for beta thalassaemia major in two centres (Ali Asghar Children's Hospital and Thalassaemia Clinic): outcome for mothers and newborn infants. **Pediatric Hematology and Oncology**, [S.l.], v. 23, p. 33-37, 2006.

DE SANCTIS, V. et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: the international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [S.l.], v. 17, p. 8-18, 2013.

_____ et al. Prevalence of Endocrine Complications and Short Stature in Patients with Thalassaemia major: A Multicenter Study by the Thalassaemia International Federation (TIF). **Pediatric Endocrinology Reviews**, [S.l.], v. 2, p. 249-255, 2004. Suppl. 2.

_____ et al. Selected Highlights of the VIII International Symposium of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassaemia and Adolescent Medicine (ICET-A) on Growth, Puberty and Endocrine Complications in Thalassaemia. Auditorium of the Sultan Qaboos University (SQU) Muscat (Sultanate of Oman), 20th of December 2014. **Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 1-14, 2015.

_____; SOLIMAN, A.; FISCINA, B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. **Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity**, [S.l.], v. 19, p. 435-442, 2012.

_____; _____; YASSIN, M. Iron overload and glucose metabolism in subjects with β -thalassaemia major: An Overview. **Current Diabetes Reviews**, [S.l.], v. 9, p. 332-341, 2013.

LASCO, A. et al. Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in Young adults with beta-thalassaemia major. **Osteoporosis International**, [S.l.], v. 12, p. 570-575, 2001.

_____ et al. Osteoporosis and beta-thalassaemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. **Journal of Endocrinological Investigation**, [S.l.], v. 25, p. 338-344, 2002.

MAHACHOKLERTWATTANA, P. et al. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with beta-thalassaemia disease. **Clinical endocrinology**, Oxford, v. 58, p. 273-279, 2003.

MORABITO, N. et al. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassaemia induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. **Journal of Bone and Mineral Research**, [S.l.], v. 19, p. 722-727, 2004.

NASSAR, A. H. et al. Pregnancy in patients with beta-thalassaemia intermedia: outcome of mothers and newborns. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 81, p. 499-502, 2006.

RICCHI, P. et al. A case of well-tolerated and safe Deferasirox administration during the first trimester of a spontaneous pregnancy in an advanced maternal age thalassaemic patient. **Acta Haematologica**, [S.l.], v. 125, p. 222-224, 2011.

SAMBROOK, P.; COOPER, C. Osteoporosis. **Lancet**, [S.l.], v. 367, n. 9527, p. 2010, 17 June 2006.

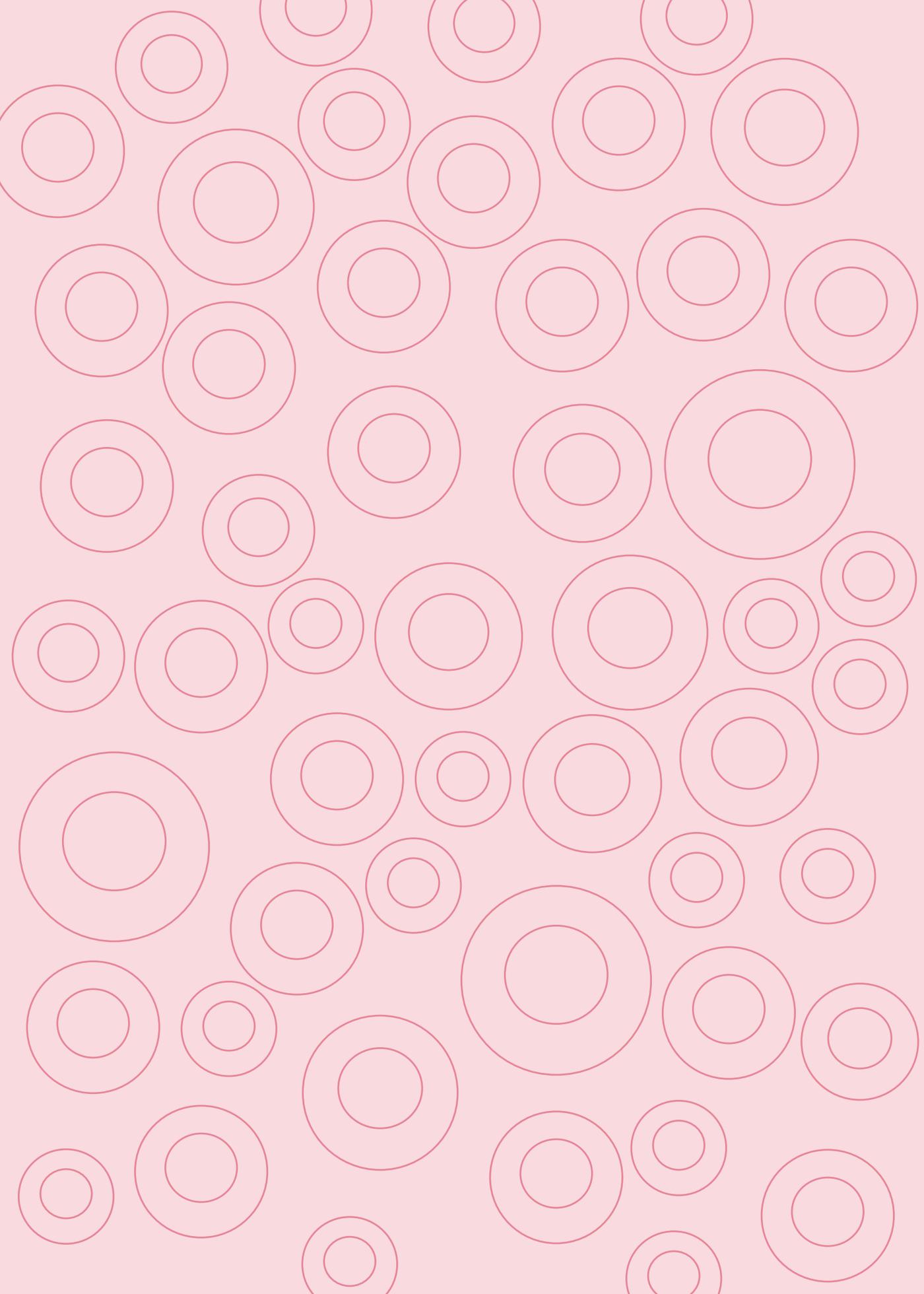
SINGER, S. T.; VICHINSKY, E. P. Deferoxamine treatment during pregnancy: Is it harmful?. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 60, n. 1, p. 24-26, 1999.

SKORDIS, N.; DE SANCTIS, V. Diabetes mellitus. In: THE LUDHIANA BOOKLET. **Growth and endocrine complications in thalassaemia**. Endo Thal 2013. Nicosia: Thalassaemia International Federation, 2013. p. 146-157.

TAHER, A. T. et al. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. **Blood**, [S.l.], v. 115, n. 10, p. 1886-1892, Mar. 2010.

VINI, D.; SERVOS, P.; DROSOU, M. Normal pregnancy in a patient with b-thalassaemia major receiving iron chelation therapy with Deferasirox (Exjade®). **European Journal of Haematology**, [S.l.], v. 86, p. 274-275, 2011.

VOSKARIDOU, E.; TERPOS, E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 127, p. 127-139, 2004.



Complicações renais

Kleber Yotsumoto Fertrin¹⁸

Embora o mecanismo fisiopatológico principal das talassemias beta não envolva diretamente os rins, o aumento da sobrevida das pessoas com essa doença, com o advento do uso de programas adequados de transfusão regular e que-
lação de ferro, tornou evidente a associação da talassemia com complicações renais que somente se tornam aparentes mais tardiamente. A maior parte do que se sabe sobre este assunto deriva de estudos em modelos animais de talassemia. Os poucos estudos realizados se concentram em pessoas com talassemia beta (geralmente, da forma maior) em regime regular de transfusão. Sabe-se muito pouco sobre o que ocorre com os rins na talassemia intermediária e menos ainda sobre o acometimento renal nas talassemias alfa.

Para se compreender a variedade de manifestações nefrológicas encontradas nessas pessoas, destacam-se as alterações da função tubular renal, as alterações da filtração glomerular, a disfunção renal associada à que-
lação de ferro, a nefrolitíase e a hematopoiese extramedular renal.

Alterações da filtração glomerular

A produção de urina nos rins se inicia nos glomérulos renais, minúsculos novelos capilares que são ramos das artérias renais, em que ocorre a filtração do sangue. Para o correto funcionamento desse filtro, é necessário que haja fluxo sanguíneo adequado e integridade do elemento filtrante, composto pelo endotélio que reveste os capilares glomerulares, por membrana basal subjacente e por prolongamentos citoplasmáticos de células renais, chamadas podócitos.

No caso das talassemias, acredita-se que o estado hiperdinâmico causado pela anemia crônica produza, em um primeiro momento, um aumento da filtração glomerular, que ocasiona hiperfluxo glomerular. O aumento do fluxo nos glomérulos é um mecanismo patológico que acarreta lesão dos glomérulos em longo prazo, a exemplo do que ocorre em outras doenças, em que há hiperfluxo, como no diabetes e na anemia falciforme. A sobrecarga sobre os capilares glomerulares propicia extravasamento de macromoléculas para o interior do glomérulo (mesângio) e, por exemplo, perda de proteína na urina.

¹⁸ Médico hematologista do Hemocentro e do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

A proteinúria evolui para glomeruloesclerose, reduzindo o número de glomérulos funcionantes, com conseqüente decréscimo progressivo da filtração glomerular e insuficiência renal crônica.

Além do estado hiperdinâmico, outros fatores que podem reduzir a filtração glomerular não são diretamente relacionados à talassemia. Podem ocorrer glomerulonefrites secundárias à infecção por HIV e hepatite C (contraídas por meio de transfusões sanguíneas anteriores à década de 1990), com mecanismos fisiopatológicos próprios relacionados à deposição de frações do sistema complemento. Também pode ocorrer hipoperfusão renal relacionada à insuficiência cardíaca grave (em pacientes com sobrecarga de ferro cardíaco grave, por exemplo) ou falência hepática (síndrome hepato-renal em pacientes com cirrose hepática avançada secundária à sobrecarga de ferro ou às hepatites crônicas virais).

Não há estudo sobre a incidência e a história natural da doença renal na talassemia, de modo que não há base para uma recomendação de tratamento específico para a insuficiência renal crônica nas pessoas com essa doença. Em geral, a conduta médica não difere do utilizado em pacientes sem talassemia, particularmente em relação à indicação ou não de hemodiálise em casos avançados. No entanto, pode-se advogar que o paciente que não atinge níveis ótimos de hemoglobina pré e pós-transfusional (e, portanto, ficaria mais sujeito aos efeitos da anemia) teria maior chance de apresentar esse tipo de complicação. O paciente que evoluir com necessidade de hemodiálise por insuficiência renal crônica oligoanúrica obrigatoriamente deverá ser transfundido durante as sessões de hemodiálise para evitar sobrecarga circulatória. A quelação de ferro fica muito prejudicada em casos com insuficiência renal, uma vez que não existem estudos específicos sobre a eficácia e a segurança da quelação de ferro nesta população. Deferasirox é contraindicado para pacientes com insuficiência renal ou disfunção renal importante. Desferroxamina também está associada à insuficiência ou disfunção renal.

Alterações da função tubular renal

Os túbulos renais são responsáveis por garantir que o filtrado do plasma eliminado na forma de urina não contenha concentrações anormais de sais, aminoácidos, glicose e alguns tipos de proteína que passam normalmente pelo elemento filtrante glomerular, pois a perda desses elementos acarretaria dano ao equilíbrio eletrolítico e osmótico do corpo humano.

Estudos revelam que a maioria das pessoas com talassemia beta maior apresenta algum grau de proteinúria e, em até 30% deles, detectam-se aminoacidúria ou excreção anormal de cálcio e fósforo.

Em relação à fisiopatologia, acredita-se que a hipóxia dos tecidos renais secundária à anemia e a sobrecarga de ferro renal são os principais fatores desencadeantes da lesão das células tubulares dos rins. A isquemia dos tecidos pela falta de oxigenação normal acarreta sofrimento das células tubulares. Estudos de necropsia de rins de pessoas com talassemia beta maior demonstraram a presença de ferro em excesso na porção terminal dos túbulos proximais e nos túbulos distais. Além disso, há relato da correlação entre níveis de ferritina sérica e marcadores de lesão tubular renal, bem como de melhora da lesão renal com a reversão de sobrecarga de ferro com uso de quelantes. O excesso de ferro nas células renais pode favorecer o estresse oxidativo na forma de peroxidação lipídica das membranas celulares, evidenciada pelo aumento da excreção de malondialdeído urinário, encontrado em estudo com crianças com talassemia beta maior. Mesmo a sobrecarga de ferro iatrogênica, por meio de transfusão sanguínea, pode acarretar o aumento da produção local de hepcidina, peptídeo regulador da exportação de ferro, mantendo o ferro preso nas células tubulares e favorecendo a geração de espécies reativas de oxigênio, com consequente oxidação de elementos celulares e morte celular.

O mecanismo de lesão dos túbulos na talassemia pode também estar relacionado à hemólise crônica. Com o aumento dos níveis de hemoglobina circulante, ocorre sobrecarga dos mecanismos responsáveis por tamponar o excesso de ferro e heme filtrados no rim (produção local de heme oxigenase, ferritina, haptoglobina, IL-10 e ação dos macrófagos intersticiais renais), gerando acúmulo de hemossiderina e lesão ao epitélio tubular, culminando em necrose tubular e fibrose intersticial renal. Isso causa alterações laboratoriais típicas de disfunção tubular renal, como aumento dos níveis urinários de beta2-microglobulina e N-acetil-beta-D-glucosaminidase, hipercalcúria, hiperfosfatúria, hipermagnesiúria e hiperuricosúria. Assim como as glomerulonefrites, a nefrite tubulointersticial também pode acarretar perda da função renal e insuficiência renal crônica.

Disfunção renal associada à quelação de ferro

Uma preocupação do médico que cuida da pessoa com talassemia é a toxicidade renal dos quelantes de ferro Desferroxamina e Deferasirox (o Deferiprona não tem efeito nefrotóxico descrito). A ocorrência de insuficiência renal aguda com necessidade de diálise foi relatada em casos anedóticos de administração errônea de doses supramáximas de Desferroxamina (por exemplo, por bomba de infusão malfunctionante). Até o momento, não há relato de caso de paciente com talassemia que tenha apresentado insuficiência renal aguda grave com o uso de Deferasirox, embora isso tenha ocorrido em pacientes com outras causas de dependência transfusional e associado a idade avançada, a lesões

hepáticas ou a doenças renais pré-existentes, as quais poderiam ser fatores de risco para a maior sensibilidade aos efeitos nefrotóxicos do quelante.

Ainda não foi elucidado completamente qual mecanismo torna os quelantes de ferro potencialmente lesivos ao rim. Porém, há evidências de que o excesso de efeito quelante está associado com a lesão renal. Corroboram essa hipótese os casos de *overdose* acidental de Desferroxamina e o fato de que pacientes com nefrotoxicidade sejam também os que tiveram os maiores decréscimos de ferro corporal nos estudos clínicos. Outra hipótese seria que a quelação de ferro favorece a vasoconstrição da arteríola aferente e a queda na taxa de filtração glomerular, ao interferir tanto no *feedback* tubuloglomerular quanto no metabolismo do ácido araquidônico, alterando níveis de prostaglandinas envolvidas no controle da pressão hidrostática glomerular.

A ocorrência de aumento do nível de creatinina sérica foi relatada em quase 40% dos pacientes no ensaio clínico de fase 3 do uso de 20 a 30 mg/kg/dia de Deferasirox em talassemia, sendo que apenas 13% dos casos necessitaram de redução de dose e, nos demais, a creatinina se normalizou espontaneamente ou se manteve flutuando entre o valor máximo obtido e o nível basal, sem progressão para insuficiência renal. Há alguns relatos de uma síndrome de lesão renal “Fanconi-like” secundária ao uso de Deferasirox, mas a hiperfosfatúria e a hiperaminoacidúria são reversíveis com a suspensão do medicamento.

De forma geral, todo paciente em uso de Desferroxamina e Deferasirox necessita de um controle mais frequente da função renal, uma vez que os riscos de lesão, mesmo transitórios, são maiores.

Nefrolitíase (calculose renal)

A ocorrência de litíase renal é frequente em pessoas com talassemia. Um estudo demonstrou que 28,8% dos homens e 9,7% das mulheres de uma população de pessoas com talassemia beta maior apresentavam cálculos renais, uma prevalência muito maior do que na população em geral, pois aproximadamente 6% dos homens e 4% das mulheres apresentam essa condição. O mesmo estudo também demonstrou que, a exemplo do que acontece na população sem talassemia, a presença de nefrolitíase se associa a menores medidas de densidade mineral óssea, com maior prevalência de osteopenia/osteoporose e especial redução detectável no Z-score do colo femoral. Detectou-se uma associação maior de fraturas ósseas no sexo masculino. Porém, estudos com casuísticas maiores são necessários antes de se excluir esse risco nas mulheres com talassemia. Uma hipótese para explicar essa associação entre talassemia, nefrolitíase e osteopenia/osteoporose é justamente a disfunção tubular proximal, com aumento da calciúria e da fosfatúria, o que poderia favorecer a formação de cálculos de fosfato de cálcio. Tem-se aventado a hipótese de

que a nefrolitíase possa ser uma complicação do uso de Deferasirox. Porém, considerando-se: a) que a incidência de nefrolitíase é alta em pacientes com talassemia beta maior, com diminuição de vitamina D e hipercalcúria; b) que os cálculos foram encontrados em pacientes que receberam suplementação oral de cálcio; e c) que quem não estava sendo suplementado com cálcio não desenvolveu litíase renal, tem-se questionado o real papel do Deferasirox nesta situação. É importante que sejam conduzidos estudos prospectivos para avaliar o papel da vitamina D (*com* ou *sem* suplementação de cálcio) e a contribuição do Deferasirox.

O diagnóstico definitivo de nefrolitíase sempre deve ser buscado utilizando-se um exame de imagem, sendo a ultrassonografia convencional um método simples e barato para avaliação. Complementação com tomografia computadorizada pode ser necessária quando a ultrassonografia for limitada pela anatomia (como em pacientes obesos) ou para a detecção de cálculos mais à jusante do trato urinário. O nefrologista deve ser consultado para o adequado manejo da hipercalcúria e da hiperfosfatúria. O tratamento cirúrgico das complicações da litíase renal deve ser realizado pelo urologista.

Hematopoiese extramedular renal

O surgimento de tecido hematopoiético fora da região medular dos ossos, ou hematopoiese extramedular (HEM), é um evento patológico frequente, em especial nos casos sem transfusão regular (como na talassemia beta intermediária) ou na criança com talassemia beta maior não transfundida adequadamente. O acometimento é mais comum na região paravertebral, no mediastino, no baço e no fígado.

A ocorrência da HEM no rim é extremamente rara, mas foi incluída em caráter de alerta por se tratar de um protocolo clínico muito abrangente voltado para o cuidado específico da pessoa com talassemia. No caso de aumento do volume renal que evidencie uma massa em exame de imagem, a HEM é um diagnóstico diferencial dificilmente considerado e pode ser confundida com infiltração por doenças neoplásicas, como carcinomas e linfomas.

Há poucos casos relatados de HEM renal na literatura médica, em sua maioria envolvendo outras anemias hemolíticas crônicas e em neoplasias hematológicas. Somente um caso foi bem documentado em uma pessoa adulta de 35 anos com talassemia beta. A suspeita de tal hipótese diagnóstica, com a realização de uma biópsia intraoperatória da massa renal, revelou se tratar de hematopoiese extramedular e evitou uma nefrectomia radical desnecessária.

Resumo das recomendações

Embora não haja estudo controlado que possa orientar a conduta quanto às complicações renais das pessoas com talassemia, recomendam-se os seguintes procedimentos:

- ▶ Deve se realizar, minimamente, uma avaliação anual para triagem da função renal em todos os pacientes, com dosagens séricas de ureia e creatinina, realização de *clearance* de creatinina ou exame equivalente, além de avaliação do sedimento urinário (“exame de urina tipo I”), com pesquisa de microalbuminúria.
- ▶ A presença de alterações deve indicar consulta a um nefrologista.
- ▶ Ultrassonografia abdominal anual deverá também incluir avaliação de tamanho renal, integridade das vias urinárias e presença de cálculos renais.
- ▶ A critério do médico, podem ser solicitados outros exames, como dosagem de beta2-microglobulina, calciúria, fosfatúria, uricosúria, etc. Porém, tais exames serão mais bem indicados em conjunto com um nefrologista.
- ▶ A monitorização da função renal no uso de quelantes de ferro deverá ser realizada conforme o descrito no capítulo “Tratamento da sobrecarga de ferro”, na página 37.

Bibliografia

BHANDARI, S.; GALANELLO, R. Renal aspects of thalassaemia a changing paradigm. **European Journal of Haematology**, [S.l.], v. 89, n. 3, p. 187-197, 2012.

ECONOMOU, M. et al. Renal Dysfunction in Patients with Beta-Thalassaemia Major Receiving Iron Chelation Therapy either with Deferoxamine and Deferiprona or with Deferasirox. **Acta Haematologica**, [S.l.], v. 123, n. 3, p. 148-152, 2010.

EFTHIMIA, V. et al. Nephrolithiasis in beta thalassaemia major patients treated with Deferasirox: an advent or an adverse event? A single Greek center experience. **Annals of Hematology**, [S.l.], v. 92, n. 2, p. 263-265, Jan. 2013.

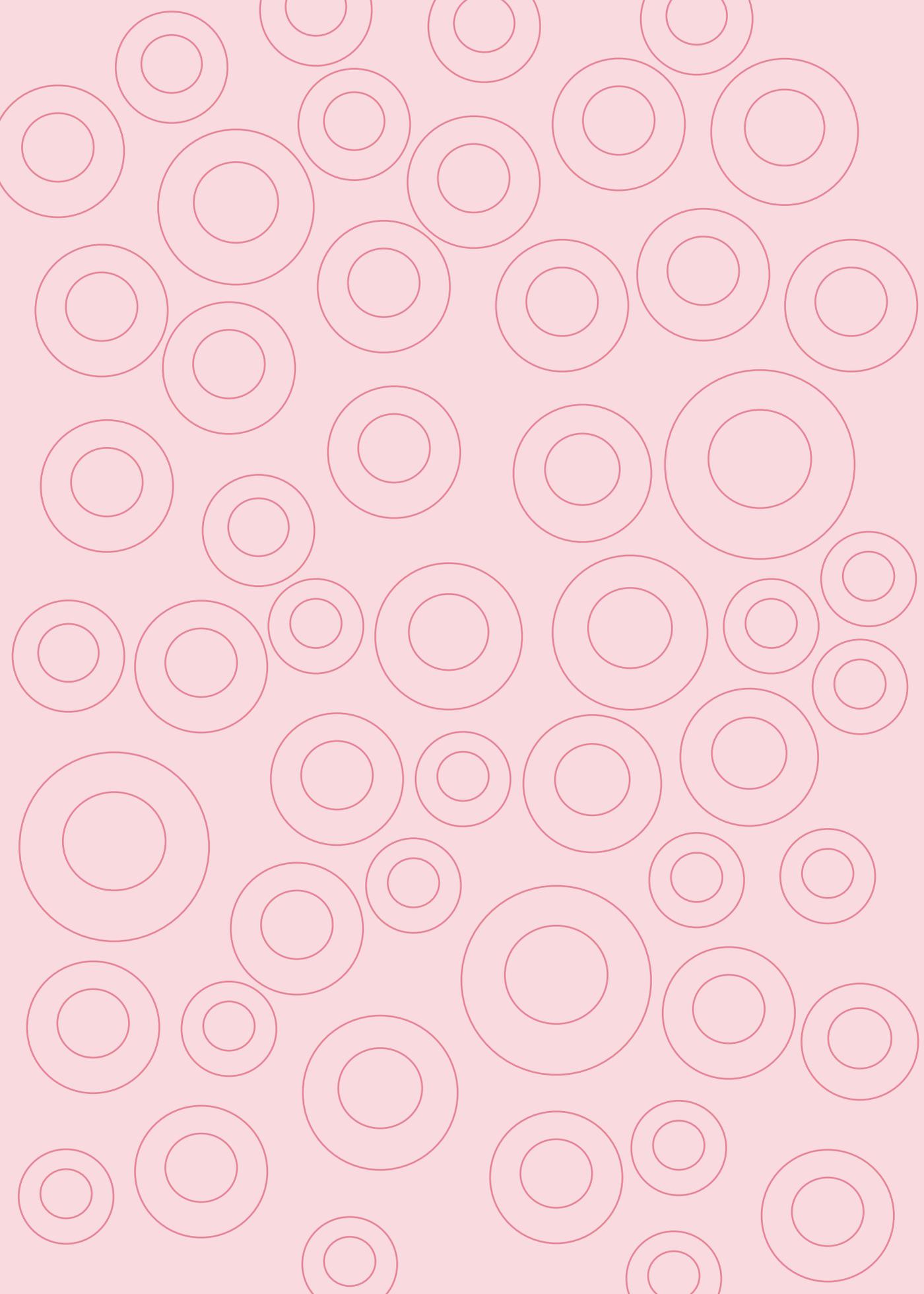
GRANGE, S. et al. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to Deferasirox. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.l.], v. 25, n. 7, p. 2376-2378, 2010.

KOLIAKOS, G. et al. Urine biochemical markers of early renal dysfunction are associated with iron overload in beta-thalassaemia. **Clinical and Laboratory Haematology**, [S.l.], v. 25, n. 2, p. 105-109, 2003.

MAKER, G. L. et al. Pharmacokinetics and safety of Deferasirox in subjects with chronic kidney disease undergoing haemodialysis. **Nephrology**, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 188-193, 2013.

MALLAT, N. S. et al. End stage renal disease in six patients with beta-thalassaemia intermedia. **Blood Cells Molecules and Diseases**, [S.l.], v. 51, n. 3, p. 146-148, 2013.

- MARTINES, A. M. F. et al. Iron metabolism in the pathogenesis of iron-induced kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, [S.l.], v. 9, n. 7, p. 385-398, 2013.
- MUSALLAM, K. M.; TAHER, A. T. Mechanisms of Renal Disease in beta-Thalassemia. **Journal of the American Society of Nephrology**, [S.l.], v. 23, n. 8, p. 1299-1302, 2012.
- PONTICELLI, C. et al. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. **Blood Reviews**, [S.l.], v. 24, n. 6, p. 239-244, 2010.
- QUINN, C. T. et al. Renal dysfunction in patients with thalassaemia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 153, n. 1, p. 111-117, 2011.
- RICCHI, P. et al. Nephrolithiasis in patients exposed to Deferasirox and desferioxamine: probably an age-linked event with different effects on some renal parameters. **Annals of Hematology**, [S.l.], v. 93, n. 3, p. 525-527, Mar. 2014.
- SMOLKIN, V. et al. Renal function in children with beta-thalassemia major and thalassemia intermedia. **Pediatric Nephrology**, [S.l.], v. 23, n. 10, p. 1847-1851, 2008.
- TAHER, A. et al. Efficacy and safety of Deferasirox doses of > 30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 147, n. 5, p. 752-759, 2009.
- THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION. **Guidelines for the clinical management of thalassaemia**. 3rd ed. Nicosia, Cyprus: Team up Creations, 2014. 253 p.
- WONG, P. et al. Thalassemia bone disease: the association between nephrolithiasis, bone mineral density and fractures. **Osteoporosis International**, [S.l.], v. 24, n. 7, p. 1965-1971, 2013.
- YACOBovich, J. et al. Nephrolithiasis in Transfusion-Dependent Pediatric Patients. **Blood**, [S.l.], v. 124, n. 21, p. 4895, 2014.
- YACOBovich, J. et al. Acquired Proximal Renal Tubular Dysfunction in beta-Thalassemia Patients Treated With Deferasirox. **Journal of Pediatric Hematology Oncology**, [S.l.], v. 32, n. 7, p. 564-567, 2010.
- ZIYADEH, F. N. et al. Glomerular Hyperfiltration and Proteinuria in Transfusion-Independent Patients with beta-Thalassemia Intermedia. **Nephron Clinical Practice**, [S.l.], v. 121, n. 3-4, p. C136-C143, 2012.



Síndromes talassêmicas: indicações de esplenectomia

Fabrcio Biscaro Pereira¹⁹

Nas pessoas com beta talassemia maior, a esplenomegalia maciça desenvolve-se precocemente, secundária ao aumento da taxa de destruição das células vermelhas e pela presença da hematopoiese extramedular esplênica, podendo acarretar o quadro clínico característico do hiperesplenismo, com encurtamento da sobrevida das hemácias, piora da anemia e/ou de outras citopenias.

Pode ser reversível a esplenomegalia devido a períodos de transfusão de forma inadequada com níveis baixos de hemoglobina. Antes de se considerar esplenectomia, o paciente deve ser colocado em um programa de transfusão adequado por vários meses, de forma a inibir a eritropoese extramedular e, então, ser reavaliado.

A esplenectomia deve ser evitada em crianças com menos de cinco anos de idade devido a um maior risco de sepse fulminante pós-esplenectomia, mesmo com antibioticoterapia profilática.

A esplenectomia nessas pessoas está indicada quando há aumento de 50% ou mais do requerimento transfusional em um ano. Assim, alguns autores levam em consideração o volume anual de concentrado de hemácias (CH) transfundido e geralmente indicam a esplenectomia quando são utilizados volumes superiores a 200 a 220 ml/kg de CH com hematócrito (Ht) de 70% ou 250 a 275 ml/kg com Ht de 60%. Esse procedimento cirúrgico propicia a redução do requerimento transfusional. Pode-se considerar na indicação também a presença ou não de sobrecarga de ferro. Se a quelação de ferro for eficaz, apesar do aumento da necessidade transfusional, a esplenectomia pode ser evitada. Nas pessoas com talassemia intermediária, a esplenectomia geralmente é capaz de elevar os níveis de hemoglobina em 1 a 2 g/dL, embora o benefício geralmente seja transitório.

A decisão sobre o método empregado para a realização da esplenectomia deve ser avaliada individualmente, considerando-se os riscos e benefícios de cada procedimento. A técnica laparoscópica para esplenectomia nem sempre é

¹⁹ Médico hematologista e hemoterapeuta do Hemocentro da Unicamp, Campinas/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

possível pelo tamanho do baço, além do fato de que essa técnica pode estar associada a maior incidência de trombose da veia portal.

Uma das complicações mais importantes após a esplenectomia é a susceptibilidade às infecções bacterianas, principalmente por bactérias encapsuladas e especialmente nas crianças com menos de cinco anos de idade. Esse risco pode ser minimizado pela imunização contra *Pneumococcus*, *Menigococcus* e *Haemophilus influenzae* do grupo B antes da esplenectomia e pela realização de profilaxia com penicilina após o procedimento. Os pacientes esplenectomizados que tiverem temperatura acima de 38°C, sem foco definido, devem ser tratados com antibioticoterapia intravenosa.

A trombocitose pós-esplenectomia é um evento comum e de risco para o desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos; entretanto, estes não são frequentemente observados em pessoas com beta talassemia maior, quando comparados com os fenômenos referentes àquelas pessoas com beta talassemia intermediária. O nível sanguíneo da ativação de peptídeos pró-coagulantes está aumentado nessas pessoas. Já a fisiopatologia de base parece estar relacionada à expressão do fosfolípido da membrana das células vermelhas afetadas, o que produz desordens trombofílicas, como a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar.

As pessoas com beta talassemia intermediária, no início ou durante a adolescência, podem necessitar de transfusões sanguíneas repetidas e/ou de esplenectomia. A esplenectomia é geralmente indicada: a) na presença de retardo de crescimento quando a transfusão e/ou a quelação de ferro não são possíveis; b) em caso de saúde precária; c) na vigência de hiperesplenismo com leucopenia ou trombocitopenia que acarrete problemas clínicos, como infecções bacterianas de repetição ou sangramentos; d) na necessidade transfusional aumentada; e) na presença de esplenomegalia sintomática (dor, sensação de saciedade); ou f) em esplenomegalia importante (maior de 20 cm) com risco de ruptura.

Com fundamentação no fato de que a incidência de complicações tromboembólicas, venosas e arteriais está aumentada após a esplenectomia, recomenda-se evitá-la quando possível, mesmo que essa escolha exija o aumento do regime transfusional e a subsequente terapia quelante de ferro. Entretanto, são necessários estudos adicionais sobre a segurança e a utilidade do uso de terapia anticoagulante/antiplaquetária para pessoas de alto risco com beta talassemia intermediária (cirurgias maiores, gravidez, pós-esplenectomia).

Estudos demonstraram também que há um aumento da geração de trombina neste grupo de pessoas, o que pode estar associado a uma alta incidência de alterações cerebrais silenciosas, que estão presentes em até 60% das pessoas adultas esplenectomizadas com talassemia intermediária. Outras

complicações, principalmente as endócrinas relacionadas à sobrecarga de ferro, também parecem estar aumentadas nessas pessoas esplenectomizadas devido ao aumento do ferro livre circulante.

Em relação às pessoas com síndromes alfa talassêmicas, aquelas com quadro típico da doença da hemoglobina H apresentarão clínica muito semelhante à verificada nas pessoas com talassemia intermediária, não requerendo, em sua maioria, suporte transfusional crônico na primeira década de vida. As indicações de esplenectomia para tais pacientes são semelhantes àquelas para as pessoas com beta talassemia intermediária.

Bibliografia

CAPPELLINI, M. D. et al. Coagulation and splenectomy: an overview. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.l.], v. 1054, p. 317, 2005.

_____ et al. Musallam KM. Hypercoagulability in β -thalassemia: a status quo. **Expert Review of Hematology**, [S.l.], v. 5, n. 5, p. 505-511, Oct. 2012.

_____ et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 111, p. 467, 2000.

CHUI, D. H.; FUCHAROEN, S.; CHAN, V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. **Blood**, [S.l.], v. 101, p. 791, 2003.

FORGET, B. G. Thalassemia syndromes. In: HOFFMAN, R. et al. (Ed.). **Hematology: basic principles and practice**. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. p. 485.

IKEDA, M. et al. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan. **Annals of Surgical**, [S.l.], v. 241, p. 208, 2005.

ORKIN, S. H.; NATHAN, D. G. The Thalassemias. In: NATHAN, D. G. et al. (Ed.). **Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood**. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003. p. 842.

PIGA, A. et al. Changing patterns of splenectomy in transfusion dependent thalassemia patients. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 86, n. 9, p. 808-810, Sept. 2011.

RACHMILEWITZ, E. A.; GIARDINA, P. J. How I treat thalassemia. **Blood**, [S.l.], v. 118, p. 3479, 2011.

RODEGHIERO, F.; RUGGERI, M. Short- and long- term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 158, n. 1, p. 16-29, July 2012.

SOK, J.; SU, W.; HOPKINS, M. A. Portal vein thrombosis following laparoscopic splenectomy for beta-thalassemia: a case study. **Surgical Endoscopy**, [S.l.], v. 15, p. 1489, 2001.

TAHER, A. et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. **Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 96, p. 488, 2006.

_____ et al. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassaemia intermedia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 54-59, Jan. 2010.

_____ et al. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. **Blood Reviews**, [S.l.], v. 26, p. S24-27, Apr. 2012. Suppl. 1.

_____ et al. Optimal management of β thalassaemia intermedia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 152, n. 5, p. 512-523, Mar. 2011.

_____ et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassaemia intermedia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 8, p. 2152, 2010.

THEIN, S. L. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 124, p. 264, 2004.

Infecções relevantes em pessoas com talassemia beta maior

Sandra Regina Loggetto²⁰

As infecções são comuns nas talassemias, com frequência e mortalidade que variam conforme as características epidemiológicas, nível socioeconômico, profilaxia e tratamento utilizado em cada país. Ao longo dos anos, tem sido responsável pela segunda causa de morte nas pessoas com talassemia, com tendência a ser a primeira causa de morte a partir do momento em que se melhora o controle da quelação de ferro e se diminui a mortalidade por sobrecarga de ferro cardíaco.

Os principais agentes etiológicos de infecção na pessoa com talassemia maior estão relacionados nos quadros 1 a 3.

Quadro 1 – Principais infecções virais transmitidas pelas transfusões de concentrado de hemácias

Vírus	Relevância para a gravidade		Conduta		Associado a
	Anemia	Sobrecarga de ferro	Vacina	Suspensão da quelação	
Citomegalovírus	Sim	?	Não	Não	TMO
Eritrovírus humano B19 (parvovírus)	Importante	Não	Não	Não	Na gestação: anemia grave no feto
Hepatite B	Não	Não	Sim	Não	
Hepatite C	Não	Sim	Não	Não	Cirrose e carcinoma hepatocelular
HIV	?	Sim?	Não	Não	

Fonte: adaptado de *TIF Guidelines*, 2008.

Quadro 2 – Principais infecções bacterianas descritas em pessoas com talassemia maior

Bactéria	Relevância para a gravidade				Conduta	
	Anemia	Esplenectomia	Sobrecarga de ferro	Quelante de ferro	Vacina	Suspensão da quelação
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sim?	Importante	Não	Não	Sim	Sim
<i>Neisseria meningitidis</i>	Não	Importante	Não	Não	Sim	Sim

Continua

²⁰ Médica hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

Conclusão

Bactéria	Relevância para a gravidade				Conduta	
	Anemia	Esplenectomia	Sobrecarga de ferro	Quelante de ferro	Vacina	Suspensão da quelação
<i>Haemophilus influenzae</i> b	Não	Importante	Não	Não	Sim	Sim
<i>Klebsiella</i> *	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
<i>Pseudomonas</i>	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
<i>Vibrio vulnificus</i>	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
<i>Escherichia coli</i>	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
<i>Salmonela</i>	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
<i>Yersinia enterocolitica</i> **	Sim	Não	Importante	Importante	Não	Sim

Fonte: adaptado de TIF Guidelines, 2008.

* *Klebsiella*: mais comum na Ásia; ** *Yersinia enterocolitica*: associada ao uso de Desferroxamina.

Quadro 3 – Principais infecções fúngicas descritas em pessoas com talassemia maior

Fungo	Relevância para a gravidade				Conduta	
	Anemia	Esplenectomia	Sobrecarga de ferro	Quelante de ferro	Vacina	Suspensão da quelação
<i>Mucor sp</i> *	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
<i>Pythium insidiosum</i> **	Sim	Importante	Sim	Não	Não	Sim?

Fonte: adaptado da TIF Guidelines, 2008.

* *Mucor sp*: imunossupressão pela Desferroxamina; ** *Pythium insidiosum*: na Ásia, relacionado com agricultura; infecção grave.

Imunidade na talassemia beta maior

Quando a talassemia está bem controlada, o paciente não deve ser considerado imunocomprometido. Os fatores predisponentes para infecção em pessoas com talassemia maior são anemia grave, sobrecarga de ferro, esplenectomia e uma série de alterações imunológicas. Nas pessoas não esplenectomizadas, a anemia crônica e a hemossiderose não alteraram a função fagocítica do sistema reticuloendotelial. Porém, outros estudos demonstraram em pessoas com talassemia maior não esplenectomizadas que havia redução das funções fagocítica e bactericida de neutrófilos e fagócitos (monócitos, macrófagos) relacionada à sobrecarga de ferro. Observaram-se aumento de imunoglobulinas séricas, redução de C4, alta incidência de imunocomplexos circulantes e de autoanticorpos antinucleares e aumento de linfócitos, o que sugere que as transfusões frequentes são responsáveis pelas alterações imunológicas. A linfocitose e a alteração de sua função já foram associadas à sobrecarga de ferro, ao uso de Desferroxamina e à esplenectomia.

Assim, frente a um processo infeccioso na pessoa com talassemia beta maior, devem-se considerar:

- ▶ **Esplenectomia:** o principal risco é o de sepse fulminante. Já se demonstrou que pessoas esplenectomizadas com talassemia beta maior têm risco 30 vezes maior de sepsis quando comparado com o da população normal. Os principais agentes infecciosos responsáveis por infecções em pacientes esplenectomizados são os germes encapsulados pneumococo (maioria dos casos), meningococo e hemofilus b. Mas também são observadas infecções por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Babesia*. Infecções até 10 anos após a cirurgia têm sido relatadas. Portanto, são importantes as medidas preventivas, como vacinação contra pneumococo, meningococo e *hemofilus influenza* tipo b antes da esplenectomia, além de vacina contra gripe anual. Todo episódio febril deve ser avaliado por um médico. Profilaxia com penicilina benzatina a cada 21 dias ou penicilina V oral diária por pelo menos dois anos após a cirurgia deve ser instituída. Deve-se observar que o paciente pode apresentar infecções após a suspensão da profilaxia antibiótica.
- ▶ **Transmissão de agentes infecciosos pelas transfusões:** as principais infecções transmitidas pelas transfusões de concentrado de hemácias podem ser observadas no quadro 1. Além desses, outros agentes também podem ser transmitidos pelas transfusões: HTLV (*human T-cell leukemia/lymphoma virus*), HHV (*human herpes virus*), VEB (vírus Epstein-Barr), vírus do Nilo Ocidental, hepatite D, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcal species*, *Bacillus cereus*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella enteritidis*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Flavobacterium species*, *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Babesia microti*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmaniadonovani*, *Treponema pallidum*, príons.
- ▶ **Sobrecarga de ferro:** alguns micro-organismos são mais patogênicos na presença de sobrecarga de ferro, principalmente a *Yersinia enterocolitica*, mas também *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila* e *Listeria monocytogenes*. A sobrecarga de ferro também altera a imunidade de pessoas com talassemia maior e agrava a infecção por *Mucormycosis* no transplante de medula óssea.
- ▶ **Quelante de ferro:** *Yersinia enterocolitica*, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, tem receptor de membrana com capacidade de se ligar à Desferroxamina (DFO), usando essa medicação como fonte de ferro para seu crescimento e tornando-se mais virulenta. Esta mesma ação foi observada em infecções por *Vibrio vulnificus* e *Mucormycosis*. O uso de Deferiprona (DFP) ou

Deferasirox (DFX) como quelante de ferro em populações de risco para estas infecções é mais seguro do que DFO.

Características das infecções na talassemia beta maior

Infecções virais (quadro 1):

- ▶ **Citomegalovírus (CMV):** Entre 50 a 75% dos adultos já tiveram contato com o CMV e 2 a 12% dos doadores com IgG anti-CMV positivo podem transmitir o vírus. O CMV transfusional geralmente é subclínico ou mimetiza síndrome *mono-like* em indivíduos imunocompetentes. Porém, em pacientes imunossuprimidos, a infecção é grave e está relacionada a alta morbidade e mortalidade. Portanto, a pessoa com talassemia beta maior submetida a transplante de medula óssea deve receber hemocomponentes com anti-CMV negativo. Filtro de leucócitos também previne o CMV transfusional. Recente meta-análise estimou que o risco de infecção por CMV foi de 1,5% nos casos de transfusão de doador soronegativo e de 2,5% nos casos leucorreduzidos, diferença não estatisticamente significativa. Porém, infecções por CMV em pacientes imunocomprometidos, quando o hemocomponente leucorreduzido foi grave e com altíssima mortalidade, enquanto receptores de hemocomponentes soronegativos, não apresentaram sintomas.
- ▶ **Eritrovírus humano B19 (parvovírus):** a transmissão é por via respiratória ou por transfusão. A incidência nos doadores de sangue é de 1%, com risco de contaminação de 1/625 a 1/50.000. Clinicamente, manifesta-se como eritema infeccioso, crise aplástica leve a grave e miocardite. Em pessoas com anemia hemolítica, como na talassemia maior, a crise aplástica transitória pode ser grave, com parada da eritropoiese por 5 a 7 dias, piorando a anemia hemolítica crônica. Ocorre queda da hemoglobina, reticulocitopenia (< 0,2%) e ausência de precursores eritroides na medula óssea. O diagnóstico é feito com a investigação sorológica do DNA do eritrovírus humano B19. O tratamento inclui o controle da anemia com transfusões, se necessário. A imunoglobulina intravenosa pode ser benéfica. No momento, não há prevenção específica.
- ▶ **Hepatites B e C:** a prevenção é feita com controle do doador por meio de sorologias e teste NAT. Como prevenção da hepatite B, ainda se tem a vacina, devendo-se controlar a resposta vacinal, principalmente após alguns anos da aplicação inicial. No quadro 4, observa-se o risco estimado de transmissão de infecção relacionada com a transfusão com base no período da janela imunológica. Uma vez haja a contaminação, o tratamento deve ser feito em conjunto com um infectologista experiente.

Quadro 4 – Risco estimado de transmissão de infecção relacionada com a transfusão com base no período da janela imunológica

Agente	Janela (dias)	Incidência de novas infecções em repetidos doadores (por 100.000 pessoas/ano)	Risco estimado / unidade transfundida
Hepatite B	45	3.016	1:220.000
Hepatite C	10	1.889	1:1.600.000
HIV	11	1.554	1:1.800.000

Fonte: (GALEL, 2009).

- ▶ **HIV:** o controle da transmissão pelos hemocomponentes depende de quando cada país iniciou as políticas de qualidade do sangue e da prevalência local da doença e deve ser feito com sorologias e teste NAT. Na talassemia maior, a infecção por HIV varia entre < 1% a > 20%. Em pacientes transfundidos, o tempo mediano entre a soroconversão e a manifestação clínica é de 7 a 11 anos. O tratamento deve ser feito em conjunto com infectologista experiente em síndrome da imunodeficiência adquirida (*Sida* ou *Aids*) para a administração de medicações antirretrovirais. A quelação de ferro deve ser adequada, pois a carga de ferro elevada favorece a evolução da infecção pelo HIV. No quadro 4, observa-se o risco estimado de transmissão de infecção relacionada com a transfusão com base no período da janela imunológica.

Infecções bacterianas (quadro 2):

- ▶ ***Yersinia enterocolitica:*** a contaminação ocorre por alimentos, carne, leite e água contaminados ou pela transfusão. O excesso de ferro favorece a virulência, bem como o uso do quelante de ferro Desferroxamina. A infecção pode ser grave em mais de 80% dos casos em pessoas com talassemia beta maior. A manifestação clínica é com febre, dor abdominal aguda, que mimetiza apendicite ou peritonite (pela linfadenite mesentérica), diarreia ou vômitos. Pode haver desconforto respiratório, artralgia, erupção cutânea, sepse grave. Como complicações, podem-se observar abscessos (fígado, baço, iliopsoas), intussuscepção, nefrite, meningite. O diagnóstico é feito com cultura de sangue e fezes específicas para *Yersinia* (22°C por 48 horas), sorologia (há muita reação cruzada, mas um aumento de quatro vezes nos títulos de IgG após 15 dias pode sugerir infecção recente) ou amostra de tecido contaminado (intestino, gânglios). A taxa de mortalidade é maior do que 50% em receptores de sangue contaminado. O tratamento deve ser iniciado com a suspeita clínica de:
 - Parar a terapia quelante de ferro imediatamente.
 - Coletar material para exames laboratoriais.
 - Iniciar antibiótico imediatamente, com ciprofloxacina oral nos casos leves e ciprofloxacina intravenosa nos casos moderados e graves.

Como alternativa antibiótica, tem-se o trimetoprim sulfometoxazole ou cefalosporina. A duração do tratamento deve ser por pelo menos duas semanas após a confirmação da infecção e a reintrodução da terapia quelante de ferro deve ser feita após uma semana com o paciente assintomático. Alguns pacientes recaem após a reintrodução de Desferroxamina. Assim, se possível, pode-se prescrever outro quelante de ferro. Deferiprona e Deferasirox não parecem desencadear a virulência da *Yersinia enterocolitica*.

- ▶ ***Klebsiella***: na talassemia beta maior e na HbE/beta talassemia, associa-se a alta morbidade e mortalidade. Em 160 pacientes avaliados, a prevalência foi de 7,5%, com clínica de sinusite, infecção em sistema nervoso central, meningite, sepse e abscessos (fígado, pulmões e rins). A taxa de mortalidade foi de 16% e sequelas neurológicas permanentes foram observadas em 25% dos casos. Como fatores predisponentes, encontraram-se sobrecarga de ferro e alteração da função hepática.
- ▶ ***Pseudomonas aeruginosa***: na talassemia beta maior, está associada ao cateter venoso central, ocasionando meningite. A esplenectomia parece ser fator predisponente importante.
- ▶ ***Vibrio vulnificus***: associa-se a relatos de infecções graves, como sepse, infecções de feridas e meningite em pessoas com talassemia na Ásia, com a sobrecarga de ferro como fator predisponente importante.
- ▶ ***Escherichia coli***: importante na HbE/beta-talassemia.

Infecções fúngicas (quadro 3):

- ▶ **Mucor species**: *Mucormycosis* ou *Zygomycoses* estão relacionadas à sobrecarga de ferro e ao uso de Desferroxamina. As infecções foram observadas em pessoas com talassemia beta maior após transplante de medula óssea.
- ▶ ***Pythiosum insidiosum***: as formas mais graves (cutânea, vascular, disseminada) foram encontradas na talassemia, com altas taxas de morbidade e mortalidade. Responde mal a antifúngicos. Foi relatada na Tailândia em fazendeiros.

Infecções por protozoários:

- ▶ **Plasmodium**: pessoas com talassemia maior ou intermediária não estão protegidas contra a malária e esta infecção pode se manifestar de forma mais grave, dependendo da presença de anemia, esplenomegalia ou sobrecarga de ferro. Assim, deve-se ter cuidado em zonas endêmicas, uma vez que a malária também pode ser transmitida pelas transfusões sanguíneas.
- ▶ ***Trypanosoma cruzi***: pode ser transmitido pelas transfusões, devendo-se realizar sorologias no doador.

Conclusão

As infecções têm papel importante nas pessoas com talassemia beta maior, estando associadas a anemia grave, transfusões repetidas, esplenectomia, sobrecarga de ferro e Desferroxamina. O controle destas infecções pode ser melhorado por meio de rigoroso controle do sangue coletado e transfundido, de vacinas específicas e conhecimento dessas infecções para a pronta instituição terapêutica.

Referências

CAPPELLINI, M. D. et al. **Guidelines for the clinical management of thalassaemia**. 2nd revised edition. [S.l.]: TIF, 2008.

GALEL, S. A. et al. Transfusion Medicine. In: GREER, J. P. et al. (Ed.). **Wintrobe's Clinical Hematology**. 12th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 672-720.

Bibliografia

AKBAR, A. N. et al. Immunological abnormalities in thalassaemia major. I. A transfusion-related increase in circulating cytoplasmic immunoglobulin-positive cells. **Clinical & Experimental Immunology**, [S.l.], v. 62, n. 2, p. 397-404, 1985.

BALLART, I. J. et al. Progressive dysfunction of monocytes associated with iron overload and age in patients with thalassaemia major. **Blood**, [S.l.], v. 67, n. 1, p. 105-109, 1986.

BORGNA-PIGNATTI, C. et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. **Haematologica**, [S.l.], v. 89, n. 10, p. 1187-1193, 2004.

CANTINIEAUX, B. et al. Ferritin-associated iron induces neutrophil dysfunction in hemosiderosis. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, [S.l.], v. 133, n. 4, p. 353-361, 1999.

_____ et al. Neutrophil dysfunctions in thalassaemia major: the role of cell iron overload. **European Journal of Haematology**, [S.l.], v. 39, n. 1, p. 28-34, 1987.

CAPPELLINI, M. D. et al. **Guidelines for the clinical management of thalassaemia**. 2nd revised edition. [S.l.]: TIF, 2008.

CHERN, J. P. et al. Survival, mortality, and complications in patients with beta-thalassaemia major in northern Taiwan. **Pediatric Blood & Cancer**, [S.l.], v. 48, n. 5, p. 550-554, 2007.

CHUNG, B. H. et al. Klebsiella infection in patients with thalassaemia. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 36, n. 5, p. 575-579, 2003.

DWYER, J. et al. Abnormalities in the immune system of children with beta-thalassaemia major. **Clinical & Experimental Immunology**, [S.l.], v. 68, n. 3, p. 621-629, 1987.

GALEL, S. A. et al. Transfusion Medicine. In: GREER, J. P. et al. (Ed.). **Wintrobe's Clinical Hematology**. 12th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 672-720.

GAZIEV, D. et al. *Mucormycosis* after bone marrow transplantation: report of four cases in thalassaemia and review of the literature. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 409-414, 1996.

HICSÖNMEZ, G.; DALAT, E.; ERBENGI, G. Reticuloendothelial phagocytic function in children with beta-thalassaemia major. **Acta Haematologica**, [S.l.], v. 61, n. 5, p. 283-287, 1979.

KRAJAEJUN, T. et al. Clinical and epidemiological analyses of human pythiosis in Thailand. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 43, n. 5, p. 569-576, 2006.

LADIS, V. et al. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.l.], v. 1054, p. 445-450, 2005.

LEFRERE, J. J. et al. Safety of blood products and B19 parvovirus. **Transfusion Clinique et Biologique**, [S.l.], v. 13, n. 4, p. 235-241, 2006.

LESIC, B.; FOULON, J.; CARNIEL, E. Comparison of the effects of Deferiprona versus deferoxamine on growth and virulence of *Yersinia enterocolitica*. **Antimicrob Agents Chemother**, [S.l.], v. 46, n. 6, p. 1741-1745, 2002.

MAERTENS, J. et al. *Mucormycosis* in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 24, n. 3, p. 307-312, 1999.

MODELL, A. **ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross**. [S.l.]: Bern, 2000.

_____ et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, [S.l.], v. 10, p. 42, 2008.

NEUPANE, G. P.; KIM, D. M. Comparison of the effects of Deferasirox, Deferiprona, and deferoxamine on the growth and virulence of *Vibrio vulnificus*. **Transfusion**, [S.l.], v. 49, n. 8, p. 1762-1769, 2009.

NICHOLS, W. G. et al. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. **Blood**, [S.l.], v. 101, n. 10, p. 4195-4200, 2003.

QUINTILIANI, L. et al. Immune profile alterations in thalassaemic patients. **Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese**, [S.l.], v. 62, n. 6, p. 524-530, 1983.

RAHAV, G. et al. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 133, n. 6, p. 667-674, 2006.

ROBINS-BROWNE, R. M.; PRPIC, J. K. Effects of iron and desferrioxamine on infections with *Yersinia enterocolitica*. **Infection and Immunity**, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 774-779, 1985.

SINGER, D. B. Post splenectomy sepsis. **Perspectives in Pediatric Pathology**, [S.l.], v. 1, p. 285-311, 1973.

SKOUTELIS, A. T. et al. Defective phagocytic and bactericidal function of polymorphonuclear leucocytes in patients with beta-thalassaemia major. **Journal of Infection**, [S.l.], v. 8, n. 2, p. 118-122, 1984.

VAMVAKAS, E. C. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. **Transfusion Medicine Reviews**, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 181-199, 2005.

VENTO, S.; CAINELLI, F.; CESARIO, F. Infections and thalassaemia. **Lancet Infectious Diseases**, [S.l.], v. 6, n. 4, p. 226-233, 2006.

WANG, S. C. et al. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassaemia major. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 37, n. 7, p. 984-988, 2003.

WIENER, E. Impaired phagocyte antibacterial effector functions in beta-thalassemia: a likely factor in the increased susceptibility to bacterial infections. **Hematology**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 35-40, 2003.

Talassemia beta maior e emergências médicas

Sandra Regina Loggetto²¹

A pessoa com talassemia maior, além da rotina de terapia de transfusões crônicas e quelação de ferro, pode ter intercorrências emergenciais relacionadas com a sua patologia de base ou em consequência do tratamento.

A avaliação inicial no pronto-socorro deve incluir anamnese e exame físico detalhado, exames laboratoriais, tais como os de hemograma, tipagem sanguínea, fenotipagem eritrocitária, prova cruzada, função renal, função hepática, eletrólitos com cálcio, glicemia, hormônio estimulante da tireoide (*thyroid-stimulating hormone* – TSH), se necessário, urina I, teste de gravidez nas mulheres, oximetria, monitorização cardíaca, eletrocardiograma (ECG).

1. FEBRE/SUSPEITA DE INFECÇÃO/SEPSE: informações mais detalhadas podem ser obtidas no capítulo “Infecções relevantes em pessoas com talassemia beta maior”, na página 97.

- a) **História:** deve-se questionar o paciente sobre febre e calafrios, se fez esplenectomia, quais vacinas recebeu, se faz profilaxia antibiótica, se está em uso de quelante de ferro. No caso de uso de Desferroxamina, avalie o local de administração da medicação. No caso de uso de Diferiprona, avalie possível neutropenia.
- b) **Agentes etiológicos:** se houver sinais de infecção, deve-se pensar na hipótese de *Klebsiella* (comum sepse e choque) e *Yersinia enterocolitica* (mais comumente associada à Desferroxamina). No caso de esplenectomia, os agentes infecciosos mais comuns são *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b. Pacientes em uso de Desferroxamina têm maior risco de infecção por *Yersinia enterocolitica* e *Klebsiella*.
- c) **Locais mais comuns de infecção:** infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório, colecistite, colite/appendicite (1ª hipótese, *Yersinia*), cateteres para quem usa Desferroxamina intravenosa contínua, abscesso cerebral, miocardite, endocardite, sepse.

²¹ Médica hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

- d) **Sepse:** imediato início de antibiótico, porque a infecção é a segunda causa de óbito na talassemia maior. Os agentes etiológicos mais comuns são *Klebsiella* e *Yersinia enterocolitica*, mas também bactérias gram negativas e bactérias gram positivas encapsuladas em pacientes esplenectomizados. O tratamento deve ser o habitual para casos de sepse, considerando-se a flora bacteriana local. Quando houver necessidade de expansão volêmica, cuidado com a função cardíaca nos pacientes com sobrecarga de ferro no coração.
- e) **Conduta:** investigação do foco infeccioso, coleta de culturas. *Não espere o resultado dos exames para iniciar antibióticos de amplo espectro.* Mesmo no paciente não esplenectomizado, a febre deve ser rigorosamente investigada e tratada. Deve-se parar a terapia de quelação de ferro enquanto a febre está sendo investigada.
- f) **Antibióticos utilizados:** em pacientes esplenectomizados, a cobertura antibiótica deve incluir *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b. Na sepse, há necessidade de cobertura para *Klebsiella* (ciprofloxacina). Na suspeita de *Yersinia*, use ciprofloxacina ou trimetoprim sulfametoxazol. Na presença de cateter intravenoso, use vancomicina ou teicoplanina.
- g) **Outras infecções:** hepatites B ou C, HIV, malária (se o paciente vier de zona endêmica ou tenha feito viagem recente para zona endêmica). A febre familiar do Mediterrâneo pode ser considerada nos pacientes da região do Mediterrâneo e do Oriente Médio que tenham febre recorrente e dores.
- h) **Reação transfusional tardia:** deve entrar no diagnóstico diferencial da febre. Ocorre entre 5 a 10 dias após a transfusão. Caracteriza-se por anemia, mal-estar e icterícia e manifesta-se pela presença de aloanticorpo que não foi detectado no momento da transfusão ou pelo desenvolvimento de novo anticorpo. Uma amostra de sangue deve ser enviada ao serviço de hemoterapia, para estudo.

2. DISPNEIA: informações mais detalhadas podem ser obtidas no capítulo “Complicações cardiovasculares”, na página 51 e no capítulo “Talassemia beta intermediária”, na página 115. As causas podem ser:

- a) **Insuficiência cardíaca secundária a miocardiopatia:** quadro grave, alteração dos parâmetros cardíacos (frequência cardíaca, pulsação, pressão arterial). Pode haver hepatomegalia, dor abdominal e edema periférico. As causas podem ser miocardite, sepse ou quelação de ferro inadequada (com conseqüente acúmulo de ferro no miocárdio). O tratamento deve ser instituído com Desferroxamina intravenosa contínua (40 a 50 mg/kg/dia), exceto se o paciente apresentar alergia medicamentosa

ou suspeita de infecção por *Yersinia*. Ecocardiograma e ressonância nuclear magnética (RNM) com T2* auxiliam na avaliação do funcionamento cardíaco e da sobrecarga de ferro.

- b) **Arritmia:** pacientes com sobrecarga de ferro miocárdico atual ou progressa têm maior risco de que os casos evoluam para arritmia, podendo desencadear insuficiência cardíaca. Avaliação com ECG de 24 horas.
- c) **Pericardite:** pode ocorrer na cardiomiopatia por depósito de ferro, com atrito pericárdico (inflamação) ou bulhas abafadas (efusão). Avaliação com ECG.
- d) **Embolia pulmonar:** mais comum na talassemia intermediária. Os glóbulos vermelhos são protrombóticos na talassemia.
- e) **Hipertensão pulmonar:** mais comum nas pessoas com talassemia intermediária, sendo a causa primária de insuficiência cardíaca congestiva nessas pessoas. Avaliação com ECG.
- f) **Anemia:** vide item 5 deste capítulo.
- g) **Microfraturas das costelas:** além da dispneia, pode haver dor após pressão leve do tórax.

3. EDEMA: informações mais detalhadas podem ser obtidas nos capítulos “Complicações cardiovasculares”, na página 51, “Complicações hepáticas: o fígado na talassemia”, na página 61, “Complicações renais”, na página 85 e “Talassemia beta intermediária”, na página 115. As causas podem ser:

- a) **Insuficiência cardíaca congestiva.**
- b) **Trombose venosa:** mais comum na talassemia intermediária. Pode acometer membros inferiores, vasos mesentéricos e pulmões. Os glóbulos vermelhos são protrombóticos na talassemia.
- c) **Hipoalbuminemia:** por perda renal de proteínas ou insuficiência hepática.
- d) **Úlceras de pernas:** mais comuns na talassemia intermediária.
- e) **Insuficiência renal aguda.**

4. DOR TORÁCICA: é um importante desafio diagnóstico, pois pode representar desde afecções benignas até aquelas com risco de morte. O diagnóstico diferencial inclui doença cardíaca aguda isquêmica, dissecação da aorta, pneumotórax hipertensivo, embolia pulmonar. A dor torácica na pessoa com talassemia também inclui os diagnósticos de pericardite, miocardite e embolia pulmonar. Informações mais detalhadas podem ser obtidas no capítulo “Complicações cardiovasculares”, na página 51 e “Talassemia beta intermediária”, na página 115. As causas podem ser:

- a) **Embolia pulmonar:** pode ser embolo único, mas é mais comum que sejam múltiplos pequenos êmbolos. É mais comum na talassemia intermediária. Avaliação com D dímero e tomografia de alta resolução.
- b) **Microfraturas das costelas:** além da dor após pressão leve do tórax, pode-se ter dispneia.
- c) **Pericardite:** pode ocorrer na cardiomiopatia por depósito de ferro, com atrito pericárdico (inflamação) ou bulhas abafadas (efusão). Avaliação com ECG.
- d) **Insuficiência cardíaca congestiva:** geralmente associada a dor abdominal, pelo aumento do fígado.
- e) **Síndrome coronária aguda:** pouco comum, mas deve ser pensada.

5. ANEMIA: é importante perguntar ao paciente questões sobre sua hemoglobina (Hb) basal (Hb pré-transfusional na talassemia maior, pois na talassemia intermediária a Hb basal é variável), a data da última transfusão, as reações transfusionais. Pacientes em transfusão regular podem ter anemia por atraso na data correta da transfusão, reação transfusional tardia, sangramento do trato gastrointestinal, infecção pelo eritrovírus humano B19 (parvovírus) ou por outras infecções agudas, deficiência de folato e deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD). Em caso de sangramentos ou de Hb abaixo da Hb basal do paciente, pode ser feita a transfusão de concentrado de hemácias fenotipadas (Rh, Kell).

Entre as causas de anemia por aumento da necessidade transfusional, devemos pensar em hiperesplenismo, aloanticorpos, autoanticorpos, infecção pelo eritrovírus humano B19 (parvovírus) e mudança no hematócrito das bolsas:

- a) **Hiperesplenismo:** é a associação de esplenomegalia, anemia, leucopenia e plaquetopenia, juntamente com hiperplasia da medula óssea compensatória para a pancitopenia periférica.
- b) **Aloanticorpos:** a aloimunização (desenvolvimento de um ou mais anticorpos específicos contra os glóbulos vermelhos) é comum em pacientes submetidos a regime de transfusão crônica. Assim, é importante o controle cuidadoso desses pacientes em busca de novos aloanticorpos, para sempre oferecer o melhor sangue. Os aloanticorpos contra antígenos dos eritrócitos mais comuns são anti-E, anti-C e anti-Kell, porém 5 a 10% dos pacientes têm aloanticorpos contra antígenos raros ou anticorpos quentes ou frios de especificidade não identificada.
- c) **Autoanticorpos:** na anemia hemolítica autoimune (Ahai), ocorre a produção de autoanticorpos, que se ligam às próprias hemácias do paciente, acarretando hemólise precoce. A Ahai pode estar combinada com a aloimunização, diminuindo ainda mais a sobrevida dos glóbulos

vermelhos, uma vez que ocorre destruição simultânea das células do doador e do paciente. Apesar dos resultados reservados, podem-se tentar corticosteroides, medicações imunossupressoras e imunoglobulina intravenosa. A Ahai ocorre com maior frequência nos pacientes que iniciaram os esquemas de transfusão mais tardiamente.

- d) **Infecção pelo eritrovírus humano B19 (parvovírus):** em pacientes com anemia hemolítica, como na talassemia maior, o eritrovírus humano B19 (parvovírus) promove crise aplástica transitória, que pode ser grave, com parada da eritropoiese por 5 a 7 dias e piora da anemia hemolítica crônica. Ocorrem queda da hemoglobina, reticulocitopenia (< 0,2%) e ausência de precursores eritroides na medula óssea. Além da anemia, pode causar miocardite.

6. DOR ABDOMINAL: a identificação da causa de dor abdominal na pessoa com talassemia beta maior também pode ser um desafio. Ela pode ser secundária a alterações abdominais (peritoneal, obstrução mecânica, vascular), alterações de locais fora do abdome (tórax, coluna, genitália), de causa metabólica (uremia, porfiria) e de causa neurogênica. As causas podem ser:

- a) **Colelitíase:** causa comum de dor abdominal, pode haver obstrução. Cerca de 2/3 das crianças com talassemia maior apresentam vários cálculos biliares calcificados até os 15 anos de idade. Casos de colecistite ou colangite são raros. Indica-se a remoção dos cálculos se o paciente estiver sintomático (com dor). Avaliação com ultrassom de abdome.
- b) **Infecção por *Yersinia enterocolitica*:** vide item 1 deste capítulo e capítulo “Infecções relevantes em pessoas com talassemia beta maior”, na página 97.
- c) **Trombose de veia porta:** mais comum na talassemia intermediária e na talassemia maior com esplenectomia. A base da trombose de veia porta é a tríade de Virchow (estase, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade). Em crianças, cerca de 60% dos casos de trombose de veia porta estão relacionados a cateter venoso central. A implantação de cateter venoso central na talassemia pode ser indicada quando há necessidade de infusão contínua de Desferroxamina. A manifestação clínica pode ser de abdome agudo (principalmente em adolescentes) ou o caso pode ser assintomático por anos, até se manifestar como obstrução vascular crônica (hipertensão portal com esplenomegalia e/ou sangramento por varizes de esôfago). Nos pacientes esplenectomizados, os restos dos glóbulos vermelhos destruídos podem se acumular e se ligar à veia porta, favorecendo a trombose.
- d) **Infarto mesentérico:** mais comum na talassemia intermediária e na talassemia maior com esplenectomia.

- e) **Litíase renal:** pode ocorrer na talassemia maior por hipercalcúria. Avaliação com ultrassom renal e urina I (hematúria).
- f) **Peritonite:** principalmente nos pacientes esplenectomizados.
- g) **Gastroenterite:** cuidado com *Yersinia*.
- h) **Apendicite aguda:** pensar na hipótese após exclusão de infecção por *Yersinia*.
- i) **Pancreatite:** dor abdominal e aumento de enzimas pancreáticas. A patogênese da pancreatite não está clara, mas na população em geral tem sido relacionada a cálculo biliar, ingestão de bebidas alcoólicas e hipercalcemia.

7. CEFALEIA:

- a) **História:** considere a duração, a recorrência, a piora da intensidade, o início súbito (com ou sem vômitos associados), a febre, os sinais neurológicos, a papiledema, a alteração do nível de consciência e o torcicolo.
- b) **Avaliação:** com tomografia de crânio com contraste, RNM é mais sensível para abscessos.
- c) **Causas de cefaleia:**
 - ▶ abscesso cerebral: *Klebsiella* é o principal agente;
 - ▶ meningite: principalmente nos esplenectomizados;
 - ▶ sinusite: mais comum na talassemia intermediária, pela hematopoiese extramedular na região dos seios nasais, acarretando deformidade local;
 - ▶ otite média: mais comum na talassemia intermediária, pela hematopoiese extramedular na região dos seios nasais, acarretando deformidade local;
 - ▶ hematopoiese extramedular: é raro que seja intracraniana;
 - ▶ medicações: interferon, Hidroxiuréia;
 - ▶ enxaqueca: sem relação específica com a talassemia, mas pode acometer esses pacientes.

8. SÍNCOPE E ALTERAÇÕES DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA:

As causas podem ser:

- a) **Taquiarritmias:** fibrilação atrial ou taquicardia ventricular, podem ser secundárias à sobrecarga de ferro miocárdico atual ou progressa ou à hipocalcemia. Monitore por 24 horas.

- b) **Embolia pulmonar de repetição:** pequenos êmbolos pulmonares são comuns na talassemia intermediária, mas também ocorrem na talassemia maior, uma vez que os glóbulos vermelhos são protrombóticos na talassemia.
- c) **Sangramento gastrointestinal:** pode ser medicamentoso (anti-inflamatórios não hormonais, quelante de ferro) ou por varizes de esôfago (secundária à hipertensão portal).
- d) **Hipotensão postural ou síndrome vasovagal:** pela hipotensão arterial em repouso e inadequada resposta postural na talassemia maior.
- e) **Abscessos cerebrais.**
- f) **Hipovolemia:** por perda de líquidos ou anemia aguda.

9. ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS:

- a) **Déficits focais:**
 - ▶ **Hematopoiese extramedular na coluna:** acarreta fraqueza, parestesia e perda de sensibilidade nas pernas. Pode haver dificuldade no controle do esfíncter da bexiga ou urgência miccional.
 - ▶ **Abscessos cerebrais:** em bacteremia por *Klebsiella*, pode haver sintomas inespecíficos, como mal-estar e cefaleia. RNM para diagnóstico.
 - ▶ **Meningite:** mais comum nos esplenectomizados.
 - ▶ **Trombose espinal:** rara. Alteração motora ou sensorial aguda, geralmente com outras alterações neurológicas. Avaliação com RNM.
- b) **Outras alterações neurológicas:**
 - ▶ **Perda auditiva ou tinitus:** evento adverso comum da Desferroxamina. Pense em trocar a terapia quelante. Avaliação com audiometria.
 - ▶ **Alteração da acuidade visual ou da visão colorida:** evento adverso da Desferroxamina, sugere-se trocar a terapia quelante. Avaliação com eletrorretinografia. Considere retinopatia diabética.

10. DOR LOMBAR: as causas podem ser:

- a) **Osteoporose:** ocorre em cerca de 50% das pessoas com talassemia beta maior. Causa microfraturas e fraturas dos corpos vertebrais.
- b) **Fraturas da coluna:** geralmente com compressão medular e déficits neurológicos. Pode acometer crianças.
- c) **Alterações degenerativas do disco intervertebral:** causa comum de dor nas costas, mais comum na região torácica inferior e na coluna lombar superior.

- d) **Hematopoiese extramedular:** ocorre compressão do cordão espinal, sendo os sinais neurológicos de compressão mais comuns do que a dor lombar. Ocorre achatamento dos corpos vertebrais lombares e torácicos. Aparece mais após a segunda década de vida.
- e) **Dor lombar aguda.**
- f) **Investigação da dor lombar:** exclua déficit neurológico ao exame físico, faça raio-X de coluna e RNM (melhor método para avaliar hematopoiese extramedular e degeneração de discos intervertebrais).

11. TRAUMA:

- a) **Rotura esplênica.**
- b) **Fratura óssea:** ocorre mesmo com traumas pequenos, acometendo costelas, coluna, quadris e metatarsos.

12. COMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS: diabetes, hipogonadismo, hipoparatiroidismo. Para mais detalhes, veja o capítulo “Complicações endócrinas na talassemia beta”, na página 67.

13. MEDICAMENTOS: os eventos adversos de medicamentos também podem fazer a pessoa com talassemia procurar o pronto-socorro. Assim, é importante saber quais medicações estão sendo utilizadas.

- a) **Quelantes de ferro:**
 - ▶ **Desferroxamina:** associada à infecção por *Yersinia* e *Klebsiella* e às alterações auditivas e visuais.
 - ▶ **Deferiprona:** associada à neutropenia, às dores articulares (joelhos, cotovelos), às náuseas, aos vômitos e à gastrite. Mudança de apetite (perda ou ganho) também pode ser observada.
 - ▶ **Deferasirox:** associado à alteração da função renal ou hepática, à diarreia, às náuseas e aos vômitos.
- b) **Tratamento para hepatite C:**
 - ▶ **Interferon:** sintomas de gripe (febre, calafrios, cefaleia, dor muscular, náusea), fadiga, depressão, irritabilidade, alterações do sono, disfunção sexual.
 - ▶ **Ribavirina:** a hemólise pode aumentar a necessidade transfusional e, conseqüentemente, a carga de ferro do paciente, ocasionando intensificação da terapia quelante de ferro.

Conclusão

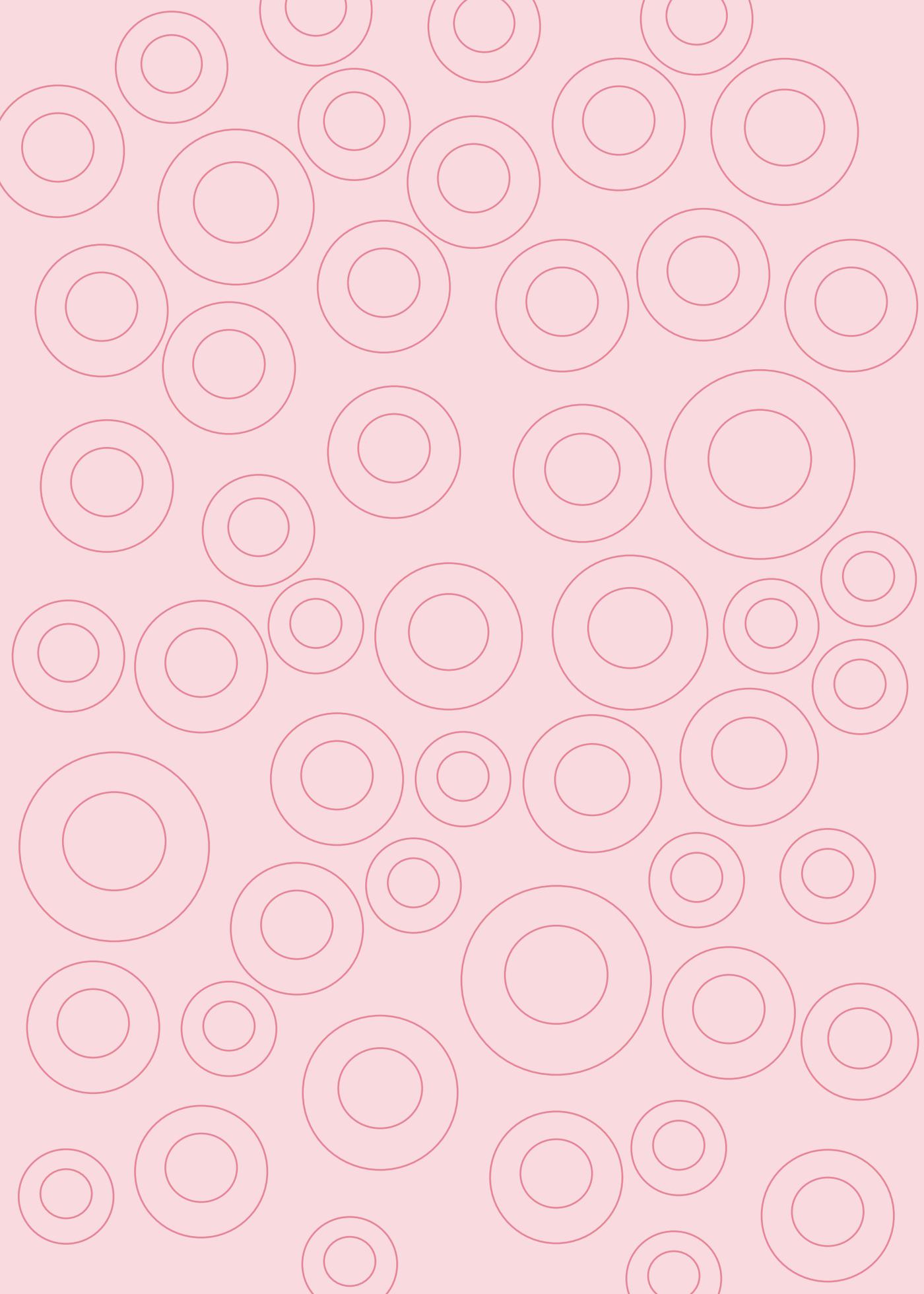
A pessoa com talassemia beta maior ou intermediária pode ter intercorrências específicas da patologia de base. Seu tratamento resulta na busca pelo atendimento de emergência. O conhecimento dessas emergências pelo médico do pronto-socorro e por especialistas relacionados (cardiologista, infectologista, neurologista, cirurgião, entre outros) permite o melhor manejo da pessoa com talassemia, permitindo o controle da morbidade e da mortalidade.

Bibliografia

CAPPELLINI, M. D. et al. A phase 3 study of Deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. **Blood**, [S.l.], v. 107, p. 3455-3462, 2006.

COHEN, A. R. et al. Safety profile of the oral iron chelator Deferiprona: a multicentre study. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 108, p. 305-312, 2000.

PORTER, J. et al. **Emergency management of thalassemia**. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2012.



Talassemia beta intermediária

Viviani Pessoa²²
Sandra Regina Loggetto²³

O espectro clínico da talassemia beta intermediária é mais amplo em relação ao espectro da talassemia beta maior, razão pela qual necessita de cuidados especiais para poder assegurar um tratamento apropriado ao paciente. Mesmo quando a talassemia beta intermediária não for dependente de transfusão, é importante que os pacientes sejam bem monitorados durante toda a sua vida.

A fisiopatologia das talassemias é baseada em desequilíbrio da síntese da cadeia de globina. Na talassemia beta intermediária, o desequilíbrio é maior do que aquele observado na talassemia beta menor/traço talassêmico beta, além de inferior ao da talassemia beta maior. As pessoas com talassemia beta intermediária são homocigotas ou heterocigotas compostas, o que significa que ambos os *loci* da beta-globina são afetados. As características clínicas leves da talassemia beta intermediária, em comparação com as características da talassemia maior, são resultantes de três mecanismos diferentes:

- ▶ Herança leve ou silenciosa da mutação da cadeia-beta, o que acarreta síntese subnormal. Isso propicia um desequilíbrio menor entre o número de cadeias alfa e beta, em comparação com a ausência de cadeias beta na talassemia maior.
- ▶ Co-herança do polimorfismo da enzima Xmn-I, que tem relação com o aumento da HbF. O aumento do número de cadeias gama ajuda a neutralizar a grande proporção de cadeias alfa livres.
- ▶ Co-herança de alfa-talassemia no *locus* da beta-globina ajuda a suprimir a síntese de cadeias de alfa-globina, causando menor desproporção entre cadeias alfa e beta.

Os modificadores genéticos primários podem interferir quantitativamente na produção de cadeias beta. Os modificadores genéticos secundários são aqueles que têm um efeito direto na produção de cadeias alfa. Já os modificadores terciários são polimorfismos que ocorrem em *loci* envolvidos com alterações

²² Médica hematologista do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Rio de Janeiro/Hemorio; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

²³ Médica hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

ósseas, sobrecarga de ferro, metabolismo da bilirrubina (com icterícia) e infecção, que podem afetar a expressão clínica da doença. A correlação entre fenótipo e genótipo na talassemia beta intermediária é dificultada também por modificadores ambientais. Os fatores ambientais relevantes incluem condições sociais, nutricionais e a disponibilidade de assistência médica.

A dependência transfusional é um fator importante na distinção do fenótipo e da gravidade das talassemias. *Talassemia não dependente de transfusão* (TNDD) é um termo usado para diferenciar os casos de pessoas que não necessitam de transfusões sanguíneas ao longo de suas vidas, podendo ou não ocorrerem transfusões esporádicas. A TNDD inclui a talassemia beta intermediária, a talassemia beta/HbE nas formas leves e moderadas e a doença da HbH (talassemia alfa intermediária).

A talassemia beta intermediária tem diferentes fenótipos. A pessoa com talassemia beta intermediária pode se comportar clinicamente como na talassemia beta menor/traço talassêmico beta (estado heterozigoto) e viver bem sem transfusões até ter clínica semelhante à da talassemia beta maior. Nos casos mais graves que não necessitam de transfusões regulares, pode haver comprometimento do crescimento e do desenvolvimento. O espectro clínico da talassemia beta intermediária indica a necessidade de uma abordagem individualizada do tratamento.

Diagnóstico diferencial

Estabelecer diferenciações entre a talassemia beta maior e a intermediária é essencial para a definição do tratamento adequado. A identificação de alterações fenotípicas leves pode evitar transfusões desnecessárias e as suas complicações. O diagnóstico de talassemia beta maior permitirá o programa de transfusão de sangue precoce, prevenindo o hiperesplenismo e reduzindo o risco de sensibilização com os antígenos eritrocitários. Porém, a diferenciação entre estas duas entidades não é tão fácil. Na Tabela 9, encontram-se as principais diferenças entre as talassemias beta maior e intermediária, considerando-se os dados clínicos, hematológicos, genéticos e moleculares.

Tabela 9 – Principais diferenças entre a talassemia beta maior e a intermediária

Análise	Mais provavelmente talassemia beta maior	Mais provavelmente talassemia beta intermediária
Clínica		
Idade (anos)	Menor que 2	Maior que 2
Níveis de Hb (g/dL)	Menor que 7	Entre 8 e 10
Aumento fígado/baço	Grave	Moderado a grave

Continua

Análise	Mais provavelmente talassemia beta maior	Mais provavelmente talassemia beta intermediária
Hematológica		
HbF (%)	Menor que 50	10 a 50 (pode ser até 100%)
Hb A2 (%)	Menor que 4	Maior que 4
Genética (pais)		
	Ambos portadores de beta talassemia com HbA ₂ elevada	Um ou ambos portadores atípicos: <ul style="list-style-type: none"> • Beta talassemia com HbF elevada • HbA₂ limítrofe
Molecular		
Tipo de mutação	Grave	Leve/silenciosa
Co-herança de alfa-talassemia	Não	Sim
Persistência hereditária de hemoglobina fetal	Não	Sim
Gama-beta-talassemia	Não	Sim
Polimorfismo Xmnl	Não	Sim

Fonte: (TAHER, 2006; WAINSCOAT, 1987; WEATHERALL, 2001).

Fisiopatologia

Os principais fatores responsáveis pelas complicações clínicas da TNDT beta intermediária são eritropoiese ineficaz, anemia crônica e sobrecarga de ferro. A eritropoiese ineficaz ocorre devido à alta instabilidade das cadeias alfa, que se precipitam no interior dos precursores eritroides da medula óssea, causando lesão na membrana e morte celular. A hipertrofia eritroide na medula óssea e a formação de sítios extramedulares de produção são consequências da eritropoiese ineficaz grave e resultam em deformidades características do crânio e fraturas patológicas dos ossos longos. O grau de eritropoiese ineficaz é o principal determinante do desenvolvimento da anemia, enquanto a hemólise periférica dos glóbulos vermelhos maduros e a redução da síntese de hemoglobina são determinantes secundários. A anemia crônica acarreta aumento da absorção intestinal de ferro, resultando em sobrecarga de ferro no fígado e nas glândulas endócrinas, com consequentes diabetes melito e hipogonadismo.

Complicações e manuseio da TNDT beta intermediária

Mesmo sem transfusões regulares, as pessoas com TNDT beta intermediária apresentam uma série de complicações específicas que não são comuns na talassemia beta maior, como cálculos biliares, hematopoiese extramedular, úlcera de membros inferiores, trombose e hipertensão pulmonar (Tabela 10).

Tabela 10 – Prevalência de complicações na TNDT beta intermédia em comparação com as complicações da talassemia beta maior

Complicações	% de pacientes acometidos			
	TI (Líbano): n = 37	TI (Itália): n = 63	TM (Líbano): n = 40	TM (Itália): n = 60
Esplenectomia	90	67	95	83
Colecistectomia	85	68	15	7
Litíase biliar	55	63	10	23
Hematopoiese extramedular	20	24	0	0
Úlcera de pernas	20	33	0	0
Trombose	28	22	0	0
Cardiopatia	3	5	10	25
Hipertensão pulmonar	50	17	10	11
Alterações das enzimas hepáticas	20	22	55	68
Hepatite C	7	33	7	98
Hipogonadismo	5	3	80	93
Diabete melito	3	2	12,5	10
Hipotireoidismo	3	2	15	11

Fonte: (TAHER, 2006).

Considerando-se um número maior de pacientes com TNDT beta intermediária em seis países (na Itália e no Oriente Médio), a prevalência de complicações (Tabela 11) mostra que o seguimento clínico dessas pessoas é importante e deve monitorar principalmente osteoporose, eritropoiese extramedular, hipogonadismo, colelitíase, trombose e hipoparatiroidismo. Sem se esquecer de que comorbidades menos comuns (como alteração da função hepática, úlceras de pernas, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca e diabete melito) também podem ocorrer. As alterações acontecem em qualquer faixa etária, mas principalmente após os 10 anos de idade.

Tabela 11 – Estudo *Optimal Care*: prevalência de comorbidades em pessoas com TNDT beta intermediária

Parâmetros	Frequência n = 584 (%)
Osteoporose	134 (22,9)
Eritropoiese extramedular	124 (21,2)
Hipogonadismo	101 (17,3)
Colelitíase	100 (17,1)
Trombose	82 (14)
Hipoparatiroidismo	64 (11)
Alteração da função hepática	57 (9,8)
Úlceras de pernas	46 (7,9)
Hipotireoidismo	33 (5,7)
Insuficiência cardíaca	25 (4,3)
Diabete melito	10 (1,7)

Fonte: (TAHER, 2010).

Esplenomegalia/hiperesplenismo

As principais indicações para esplenectomia na TNDT beta intermediária são:

- ▶ Aumento significativo do baço.
- ▶ Piora da anemia, com comprometimento do desenvolvimento e do crescimento.
- ▶ Necessidade transfusional sem condições adequadas de se transfundir e fazer quelação de ferro.
- ▶ Hiperesplenismo, com comprometimento clínico (infecções, sangramentos).

Durante a esplenectomia, de preferência por via laparoscópica, os cirurgiões devem avaliar a vesícula biliar e fazer colecistectomia sempre que cálculos biliares forem encontrados. Se indicada, também devem fazer biópsia hepática. A esplenectomia está associada ao aumento do risco de fenômenos tromboembólicos (cerca de 5 vezes), de hipertensão pulmonar (cerca de 4 vezes), de úlceras de perna (cerca de 4 vezes) e de infarto cerebral silencioso em pessoas com TNDT beta intermediária quando em comparação aos casos de pessoas não esplenectomizadas.

Como recomendações para as pessoas com TNDT beta intermediária com indicação de esplenectomia, têm-se as seguintes:

- ▶ Evitar em menores de cinco anos de idade.
- ▶ Profilaxia antibiótica contra bactérias encapsuladas pelo menos 2 anos após a esplenectomia. Conforme a evolução e a idade do paciente, pode se prolongar por mais anos. É feita com penicilina V oral, 125 mg, duas vezes ao dia, em menores de 3 anos; 250 mg, duas vezes ao dia, após 3 anos de idade; e em adultos, 500 mg, duas vezes ao dia. Em relação à dose de penicilina V oral, 125 mg = 200.000 UI; 250mg = 400.000 UI; e 500 mg = 800.000 UI. Antibióticos alternativos são a penicilina G benzatina e a eritromicina.
- ▶ Vacinas necessárias antes da cirurgia:
 - Pneumocócica 23 valente: idealmente, pelo menos 3 semanas antes da cirurgia e, depois, um reforço aos 3 a 5 anos após a esplenectomia. Caso o paciente não tenha sido vacinado, ele pode receber esta vacina após a cirurgia.
 - Haemophilus influenzae e meningocócica: se o paciente não a recebeu como rotina do calendário de vacinação, faça pelo menos 3 semanas antes da cirurgia. Caso não tenha sido vacinado, pode receber esta vacina após a cirurgia.
 - Influenzae: anual.

- ▶ Atenção ao risco de sepse pós-esplenectomia: em todo episódio de febre, deve-se procurar imediatamente serviço médico para avaliação e tratamento, independentemente da idade, do fato de estar usando corretamente a profilaxia antibiótica e de ter sido corretamente vacinado.
- ▶ Profilaxia da trombose: conforme protocolos locais ou internacionais.

Colelitíase e colecistectomia

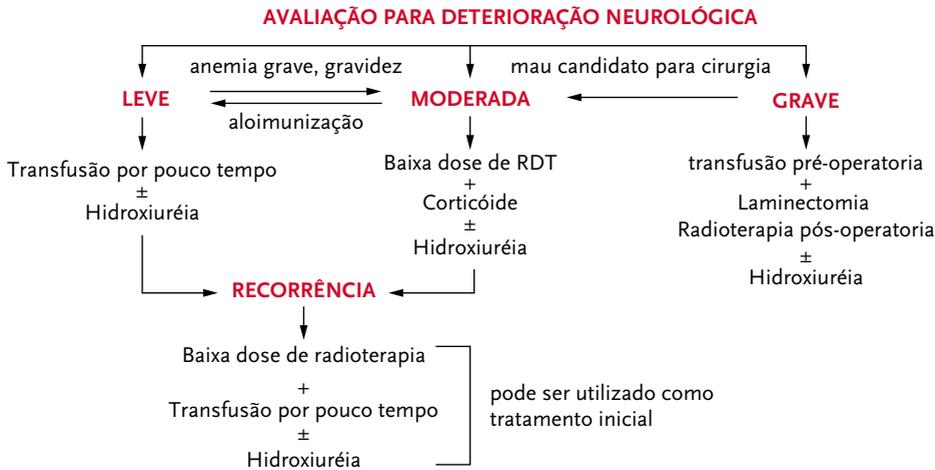
A colelitíase é muito mais comum na TNDT beta intermediária do que na talassemia maior, devido à eritropoiese ineficaz e à hemólise periférica. Quando ocorre, a colecistectomia é necessária.

Hematopoiese extramedular

A hematopoiese extramedular é um mecanismo compensatório para a anemia crônica, ocorrendo a produção de células vermelhas fora da medula óssea (como no fígado e no baço), além de pseudotumores no tórax e na coluna vertebral. Essas massas são visualizadas no raio-X e na ressonância nuclear magnética e podem comprimir a coluna vertebral, causando sintomas neurológicos. A hematopoiese extramedular na coluna pode ser controlada com transfusões regulares de sangue para suprimir a formação extra de sangue e, como consequência, diminuir a massa formada. No caso de sintomas neurológicos com sinais de compressão da medula espinhal, a redução da massa é realizada por meio de radioterapia.

A prevenção da formação dos pseudotumores com transfusão de sangue ou Hidroxiuréia não tem evidências na literatura em pessoas com TNDT, apesar de utilizada em outras situações. Já para o tratamento da hematopoiese extramedular instalada, a TIF sugere um fluxograma para o tratamento em seu protocolo para manejo de TNDT (Figura 5).

Figura 5 – Algoritmo para o manejo dos pseudotumores paraespinais da hematopoiese extramedular em pessoas com TNMT



Fonte: adaptado de (HAIDAR; MHAIDL; TAHER, 2010).

Úlcera de perna

As úlceras de perna são mais comuns em torno do tornozelo e em pacientes mais velhos. A diminuição da oxigenação dos tecidos pode deixar a pele fina, favorecendo o aparecimento de úlceras nas extremidades após pequenos traumas. Os fatores de risco associados são: anemia grave, eritropoiese ineficaz, esplenectomia, estado de hipercoagulabilidade, aumento da pressão venosa, insuficiência venosa e sobrecarga de ferro local. A importância da hemoglobina fetal ainda precisa ser esclarecida.

Clinicamente, é muito dolorosa e difícil de se curar. Não existem evidências suficientes que indiquem transfusão de sangue, quelantes de ferro ou Hidroxiuréia. Porém, quando usados por outras indicações, têm efeito benéfico na cicatrização. A suplementação com zinco pode ajudar a acelerar a cicatrização de úlceras. O tratamento deve ser em conjunto com o hematologista, o dermatologista e o cirurgião plástico.

Pode ajudar o procedimento de manter as pernas e os pés elevados acima do nível do coração durante 1 a 2 horas durante o dia ou ao dormir, com o pé da cama levantado, antibióticos tópicos e curativo oclusivo, além de creme de nitrito de sódio tópico. A transfusão de hemácias deve ser considerada como a primeira opção de tratamento. Outros tratamentos (sem estudos clínicos) que são utilizados são: Hidroxiuréia, vasodilatadores, câmara de oxigênio, enxertos de pele, fatores derivados de plaquetas e macrófagos-granulócitos e anticoagulação.

Trombofilia

Pessoas com TNDT intermediária têm maior risco de desenvolver trombose, pelo seu estado de hipercoagulabilidade, provavelmente relacionado à presença de plaquetas cronicamente ativadas, com aumento da agregação plaquetária, com a atividade pró-coagulante dos glóbulos vermelhos hemolisados, com a co-herança de defeitos da coagulação e com a depleção de fatores anti-trombóticos (antitrombina, proteína C e proteína S). Comparados com os de indivíduos normais, os metabólitos da prostaciclina e tromboxano A₂, que são marcadores da atividade hemostática, estão aumentados em 4 a 10 vezes nas pessoas com TNDT intermediária. Esses eventos ocorrem primariamente no sistema venoso. Os pacientes esplenectomizados têm risco maior para trombose do que os não esplenectomizados, devido à alta contagem de plaquetas. No sangue de pessoas com TNDT intermediária, encontra-se a E-selectina, molécula de adesão intercelular-1, fator de von Willebrand e molécula de adesão celular vascular-1, indicando lesão ou ativação endotelial como próprio da doença de base. Doença hepática ou endócrina na sobrecarga de ferro grave também favorece a hipercoagulabilidade. Acidentes vasculares cerebrais e infartos silenciosos também são observados em pessoas com TNDT beta intermediária com antecedente de trombose.

As pessoas com TNDT beta intermediária devem ser consideradas com maior risco para trombose ou doença cerebrovascular do que os indivíduos normais, principalmente se tiverem as seguintes características:

- ▶ adultas;
- ▶ esplenectomizadas;
- ▶ nunca ou pouco transfundidas;
- ▶ contagem de plaquetas elevada ($\geq 500.000/\text{mm}^3$);
- ▶ contagem de eritroblastos elevada ($\geq 300.000/\text{mm}^3$);
- ▶ nível de hemoglobina $< 9 \text{ g/dL}$;
- ▶ antecedente de hipertensão arterial pulmonar;
- ▶ sobrecarga de ferro (concentração de ferro hepático $\geq 5 \text{ mg Fe/g}$ de peso seco ou ferritina sérica $\geq 800 \text{ ng/mL}$);
- ▶ gravidez;
- ▶ história pessoal ou familiar de trombose;
- ▶ outros fatores de risco convencionais para trombose ou doença cerebrovascular.

A profilaxia com anticoagulantes ou antiplaquetários e o tratamento da doença trombótica ou cerebrovascular nas pessoas com TNDT beta intermediária devem seguir as normas e diretrizes locais e internacionais. A terapia com

aspirina deve ser considerada em pacientes esplenectomizados com contagem elevada de plaquetas ($\geq 500.000/\text{mm}^3$). Podem-se considerar transfusões regulares para a prevenção primária ou secundária de doença trombótica ou cerebrovascular em pacientes de alto risco para trombose. Não há evidências suficientes para recomendação da terapia quelante de ferro ou Hidroxiuréia para prevenção da doença trombótica ou cerebrovascular primária ou prevenção secundária, embora – quando utilizada para as diferentes indicações – possa ser observado um efeito benéfico.

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar se caracteriza pela presença de hipertensão pré-capilar na ausência de doença cardíaca, doença pulmonar ou tromboembolismo. O diagnóstico é feito quando a velocidade de regurgitação da válvula tricúspide (TRV) é superior a 2,5 a 2,8 m/s, o que corresponde à pressão sistólica da artéria pulmonar acima de 30 a 35 mmHg. Alguns estudos incluíram os sintomas na definição. Os valores da TRV são assim interpretados:

- ▶ TRV > 2,5 m/s = paciente assintomático: ‘possível’ de ter hipertensão pulmonar;
- ▶ TRV > 2,5 m/s = paciente sintomático ou com outro critério ecocardiográfico sugestivo de hipertensão pulmonar: ‘provável’ de ter hipertensão pulmonar;
- ▶ TRV > 3,2 m/s = paciente ‘provável’ de ter hipertensão pulmonar.

As pessoas que provavelmente têm hipertensão pulmonar evidenciada no ecocardiograma devem fazer cateterização direita do coração para confirmação diagnóstica. Para se avaliar a possibilidade de doença tromboembólica pulmonar, recomenda-se teste de avaliação de ventilação/perfusão pulmonar.

Ainda não se conhecem exatamente os mecanismos envolvidos na patogênese da hipertensão pulmonar. A associação entre idade avançada e os fatores de risco para hipercoagulabilidade citados aumenta o risco de hipertensão pulmonar, uma vez que trombos podem estar presentes nas artérias pulmonares distais e nas artérias pulmonares elásticas proximais. A hemoglobina livre no plasma resultante da hemólise crônica (que diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico e causa vasoconstrição pulmonar) e a associação com a sobrecarga de ferro (concentração de ferro hepático $\geq 5 \text{ mg Fe/g}$ de peso seco de fígado ou ferritina sérica $\geq 800 \text{ ng/mL}$) também são fatores de risco para a hipertensão pulmonar. Portanto, acredita-se que a etiologia da hipertensão pulmonar seja multifatorial, envolvendo interação de plaquetas, o sistema de coagulação, eritrócitos e células endoteliais e mediadores inflamatórios e vasculares.

Como pessoas com talassemia beta maior intermediária que fazem transfusão regular têm incidência menor de hipertensão pulmonar, acredita-se que as transfusões de hemácias sejam benéficas para tal complicação. Não existem estudos clínicos para confirmar esta hipótese, mas as transfusões melhoram a anemia, a hemólise e o estado de hipercoagulabilidade. Estudos observacionais encontraram benefícios com o uso de Hidroxiuréia e quelação de ferro. Citrato de sildenafil mostrou-se eficaz. Alguns relatos sobre pacientes em uso de bosentan e epoprostenol mostram que tais casos apresentaram alguns resultados promissores.

As pessoas com TNDT beta intermediária devem fazer controle com ecocardiograma anualmente, principalmente se tiverem as seguintes características:

- ▶ adultas;
- ▶ esplenectomizadas;
- ▶ nunca ou pouco transfundidas;
- ▶ contagem de plaquetas elevada ($\geq 500.000/\text{mm}^3$);
- ▶ contagem de eritroblastos elevada ($\geq 300.000/\text{mm}^3$);
- ▶ hemoglobina $< 9 \text{ g/dL}$ ou marcadores de hemólise aumentados;
- ▶ sobrecarga de ferro (concentração de ferro hepático $\geq 5 \text{ mg Fe/g}$ de peso seco de fígado ou ferritina sérica $\geq 800 \text{ ng/mL}$);
- ▶ história de trombose;
- ▶ fatores de risco convencionais para a hipertensão pulmonar.

O tratamento deve ser realizado por cardiologista com base em protocolos locais e internacionais. Transfusão de sangue, Hidroxiuréia, citrato de sildenafil, tratamento da sobrecarga de ferro e anticoagulação podem ser benéficos.

Desordens endocrinológicas²⁴

A eritropoiese ineficaz, a expansão da medula óssea e a anemia podem acarretar retardo no crescimento e deformidades esqueléticas nas crianças com TNDT beta intermediária, o que pode ser controlado com transfusões crônicas nos mesmos moldes da talassemia beta maior. As alterações endocrinológicas estão associadas à sobrecarga de ferro nas glândulas endócrinas. Mesmo sendo TNDT, podem ocorrer endocrinopatias, como *diabetes mellitus*, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo e insuficiência adrenal, sempre numa proporção bem menor quando em comparação com a talassemia beta maior. Esplenectomia, eritropoiese ineficaz grave e HbF baixa são fatores associados a doenças endócrinas na TNDT.

²⁴ Leia também o capítulo “Complicações endócrinas na talassemia beta”, na página 67.

A osteopenia e a osteoporose são comuns na TNDT beta intermediária. A fisiopatologia provavelmente é multifatorial. A hiperatividade da medula óssea para compensar a anemia torna o osso mais fino e frágil, retardando o crescimento e tornando-o mais vulnerável às fraturas. Problemas ósseos graves podem ser controlados com transfusões de sangue. Há evidências de diminuição da formação óssea devido à toxicidade de ferro em osteoblastos. A deposição de ferro nos ossos prejudica a maturação osteoide e inibe a mineralização local, resultando em osteomalácia focal. A osteoporose é comumente associada com dor óssea, deformidades esqueléticas e da coluna vertebral e fraturas. Diferentes regimes de vitamina D e cálcio são frequentemente prescritos, mas com monitorização cuidadosa da função renal.

A partir dos 10 anos de idade, as pessoas com TNDT devem ser investigadas em relação aos seguintes fatores:

- ▶ **Atraso do crescimento:** controle de altura em pé e de altura sentado a cada 6 meses, além de idade óssea. Pacientes abaixo do percentil de 5% do crescimento, com diminuição da velocidade de crescimento ou atraso na idade óssea, devem ser avaliados quanto ao estímulo com hormônio de crescimento, ao nível de fator de crescimento *insulina-like* (IGF)-1 e ao nível de IGF-BP3. Avalie a toxicidade da deferoxamine e outras alterações hormonais e nutricionais.
- ▶ **Hipogonadismo/estadiamento de Tanner anual:** no caso de evidência de atraso da puberdade, faça dosagem de hormônio liberador de gonadotropina, hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante, testosterona, estradiol, ultrassom pélvico, zinco, avaliação do retardo do crescimento, avaliação de hipotireoidismo. Em adultos, avalie a fertilidade, o hipogonadismo secundário e a impotência.
- ▶ **Hipotireoidismo:** T4 livre e TSH anual.
- ▶ **Hipoparatiroidismo:** cálcio, fósforo, vitamina D anual. PTH, se indicado.
- ▶ **Diabetes mellitus:** glicemia em jejum anual e curva glicêmica, se o exame for indicado.
- ▶ **Insuficiência adrenal:** teste de estímulo do hormônio adrenocorticotrópico anual.
- ▶ **Osteoporose:** densitometria óssea anual, avaliação de outros hormônios e alterações nutricionais, imagem da coluna (se houver dor lombar) ou de alterações neurológicas.

O tratamento deve ser feito em conjunto com um endocrinologista.

Gravidez²⁵

Embora a puberdade atrasada possa ser comum em mulheres com TNDT beta intermediária, a fertilidade geralmente é preservada. A anemia pode piorar durante a gestação, necessitando de terapia transfusional, para manter o nível de hemoglobina acima de 10 g/dL e para permitir o desenvolvimento fetal normal. O risco para trombose está aumentado, principalmente se houver outros fatores de risco de trombose associados, entre eles a esplenectomia. Para se prevenir a trombose, pode-se pensar em usar aspirina e heparina de baixo peso molecular profiláticos. A esplenomegalia pode interferir no crescimento do útero e ainda causar hiperesplenismo. A gravidez é considerada de alto risco e deve ser seguida por hematologista, ginecologista, cardiologista e outros especialistas envolvidos.

Na gravidez, indica-se transfusão de acordo com o nível de hemoglobina, com o estado geral e cardíaco da mãe e com o crescimento fetal. Existe o risco de aloimunização nas mulheres que nunca receberam transfusão de sangue ou foram pouco transfundidas.

Caso seja necessária terapia de reprodução assistida, faça com profissionais experientes.

Aumento da necessidade de ácido fólico

O aumento da produção dos glóbulos vermelhos para compensar o quadro de anemia pode necessitar de quantidades extras de ácido fólico.

Terapia transfusional

Transfusões de hemácias esporádicas podem ser indicadas em caso de piora da anemia em situações de gravidez, cirurgia ou infecção ou quando a Hb estiver abaixo de 5 g/dL.

As transfusões crônicas nos mesmos moldes da talassemia beta maior, mantendo hemoglobina pré-transfusional entre 9,5 a 10,5 g/dL, também podem ter sua indicação na talassemia beta intermediária. Nestas situações, existe a possibilidade de, assim que o problema se resolver, haver a suspensão das transfusões. Por exemplo, se a indicação for atraso no crescimento, quando o adolescente terminar sua fase de crescimento, a transfusão pode não ser mais necessária. As indicações estabelecidas são:

- ▶ Diminuição do nível de hemoglobina associada ao aumento do baço.
- ▶ Sinais de alterações ósseas, tipo deformidades faciais.

²⁵ Leia também o capítulo “Complicações endócrinas na talassemia beta”, na página 67.

- ▶ Fraturas ósseas patológicas.
- ▶ Atraso do crescimento.
- ▶ Baixo rendimento escolar.
- ▶ Diminuição de tolerância aos exercícios físicos.
- ▶ Comprometimento do desenvolvimento sexual associado ao atraso da idade óssea.
- ▶ Comprometimento da qualidade de vida.
- ▶ Complicações cardíacas devido à anemia crônica.

Na prevenção e no manejo da doença cerebrovascular ou trombótica, da hipertensão pulmonar (com ou sem falência cardíaca secundária), da hematopoiese extramedular e das úlceras de perna, podem-se indicar transfusões de hemácias.

Lembre-se do risco de aloimunização, principalmente nas gestantes, nos esplenectomizados e nos que nunca receberam sangue.

Sobrecarga de ferro

A eritropoiese ineficaz que ocorre na TNDT beta intermediária contribui para o quadro de anemia crônica e conseqüente hipóxia, causando aumento dos níveis de eritropoetina e diminuição da hepcidina. O aumento da eritropoetina ocasiona aumento da absorção intestinal de ferro devido à diminuição dos níveis de ferroportina. A redução dos níveis de hepcidina também causa aumento da absorção intestinal de ferro, além de aumentar a liberação do ferro do sistema retículo endotelial. Como conseqüência, ocorre sobrecarga de ferro em uma situação de ferritina não tão alta. As transfusões de hemácias esporádicas têm um papel menor da etiologia do excesso de ferro na TNDT.

O acúmulo de ferro a partir do aumento da absorção intestinal é mais lento do que o observado na hemosiderose transfusional. Mesmo assim, pode ocorrer acúmulo de ferro hepático em pessoas com TNDT. A sobrecarga de ferro hepático pode acarretar fibrose e carcinoma hepatocelular em pacientes sem hepatite. Pessoas com TNDT beta intermediária e sobrecarga hepática de ferro também têm maior risco de trombose, hipertensão pulmonar, hipotireoidismo, hipogonadismo e osteoporose. Em um seguimento de 10 anos de pessoas com TNDT, observou-se que a ferritina ≥ 800 ng/mL está associada a maior morbidade. A sobrecarga de ferro cardíaco é uma importante causa de morbidade e mortalidade na talassemia beta maior, mas não é uma grande preocupação em pessoas com TNDT beta intermediária, mesmo naquelas com níveis elevados de ferro corporal total. A associação entre sobrecarga de ferro e disfunção renal tubular avaliada a partir de proteinúria foi reportada nessas

pessoas, além de alta prevalência de infarto cerebral silencioso, doenças dos vasos cerebrais grandes e diminuição da função neuronal.

Portanto, o diagnóstico e o tratamento da sobrecarga de ferro são importantes nas pessoas com TNDT beta intermediária, para prevenir a ocorrência de complicações clínicas graves.

A avaliação da concentração de ferro no fígado é feita como na talassemia beta maior, mediante a ressonância magnética nas sequências de pulsos R2 (1/T2) ou R2* (1/T2*). Controle do excesso de ferro com a ferritina sérica pode subestimar a sobrecarga de ferro e atrasar o início da terapia quelante. A concentração de ferro no fígado prevalece em relação ao nível de ferritina sérica quando ambas as medições estão disponíveis.

Portanto, na TNDT, as recomendações para o diagnóstico e o tratamento da sobrecarga de ferro são as seguintes:

- ▶ A partir de 10 anos de idade, inicie a avaliação da sobrecarga de ferro com a concentração de ferro no fígado por ressonância magnética a cada 1 a 2 anos e controle de ferritina sérica a cada três meses.
- ▶ A ressonância magnética cardíaca T2* pode ser considerada em idosos com sobrecarga de ferro grave ou quando o procedimento for clinicamente indicado.
- ▶ Recomenda-se terapia quelante de ferro com Deferasirox em pessoas acima de 10 anos de idade quando a concentração hepática de ferro for ≥ 5 mg Fe/g de peso seco (ou nível de ferritina sérica ≥ 800 ng/mL e quando a medida da concentração de ferro no fígado não estiver disponível).
- ▶ A dose inicial de Deferasirox é de 10 mg/kg/dia.
- ▶ O controle da sobrecarga hepática de ferro é feito após 6 meses do início do tratamento e, em seguida, a cada 6 a 12 meses. O nível de ferritina sérica é feito a cada 3 meses.
- ▶ Nos casos de concentração do ferro hepático > 7 mg Fe/g de peso seco (ou nível de ferritina sérica de 1.500 a 2.000 ng/mL, quando o ferro hepático não estiver disponível), recomenda-se aumento da dose de Deferasirox para 20 mg/kg/dia.
- ▶ O tratamento com Deferasirox deve ser interrompido quando a concentração de ferro no fígado atingir 3 mg Fe/g de peso seco (ou nível de ferritina sérica de 300 ng/mL, quando a medida da concentração de ferro no fígado estiver indisponível).
- ▶ Controle da segurança, monitoramento e modificações de dose devem seguir padrões utilizados para a talassemia beta maior (leia o capítulo “Terapia transfusional em pessoas com talassemia maior”, na página 29).

- ▶ A adesão à terapia quelante deve ser cuidadosamente monitorada.
- ▶ O uso de outros quelantes de ferro não pode ser recomendado até que mais estudos randomizados estejam disponíveis.
- ▶ O consumo de chá mate e chá preto deve ser incentivado, pois pode propiciar algum benefício na redução da absorção do ferro no intestino.

O manejo da quelação de ferro nas pessoas com talassemia beta intermediária que dependem de transfusões deve ser o mesmo daquele indicado para a talassemia beta maior (leia o “Terapia transfusional em pessoas com talassemia maior”, na página 29).

Conclusões

Conhecer a morbidade relacionada à TNDT beta intermediária é de suma importância para que essas pessoas sejam adequadamente seguidas e tratadas, permitindo melhorar sua sobrevivência e sua qualidade de vida.

Referências

HAIDAR, R.; MHAIDLI, H.; TAHER, A. T. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. **European Spine Journal**, [S.l.], v. 19, n. 6, p. 871-878, 2010.

TAHER, A. et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. **Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 96, p. 488, 2006.

_____ et al. Overview on Practices in Thalassemia Intermedia Management Aiming for Lowering Complication-rates Across a Region of Endemicity: the OPTIMAL CARE study. **Blood**, [S.l.], v. 115, p. 1886-1892, 2010.

WAINSCOAT, J. Out of the garden of eden. **Nature**, [S.l.], v. 325, p. 13, 1987.

WEATHERALL, D. J. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. **Nature Reviews Genetics**, [S.l.], v. 2, p. 245-255, 2001.

Bibliografia

BORGNA-PIGNATTI, C. et al. Thalassemia minor, the Gilbert mutation, and risk of gallstones. **Haematologica**, [S.l.], v. 88, p. 1106-1109, 2003.

CAPPELLINI, M. D. et al. **Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT)**. 3. ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation, 2014.

_____ et al. Thalassemia intermedia: clinical aspects and management. **Haematologica**, [S.l.], v. 86, p. 194-196, 2001.

- CASTELLI, R. et al. Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. **American Journal of the Medical Sciences**, [S.l.], v. 328, p. 299-303, 2004.
- CHEHAL, A. et al. Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. **Spine**, [S.l.], v. 28, p. E245–E249, 2003.
- GALANELLO, R. et al. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 1, n. 15, p. 926-928, 2001.
- GUIDELINES for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Nicosia: Thalassaemia International Federation, 2013.
- KARIMI, M. et al. Frequency and distribution of asymptomatic brain lesions in patients with beta-thalassemia intermedia. **Annals of Hematology**, [S.l.], v. 91, n. 12, p. 1833-1838, 2012.
- _____; KHANLARI, M.; RACHMILEWITZ, E. A. Cerebrovascular accident in beta-thalassemia major (beta-TM) and beta-thalassemia intermedia (beta-TI). **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 83, n. 1, p. 77-79, 2008.
- MORRIS, C. R. et al. Sildenafil therapy in patients with thalassemia and an elevated tricuspid regurgitant jet velocity (TRV) on doppler echocardiography at risk for pulmonary hypertension: report from the thalassemia clinical research network [abstract]. **Blood**, [S.l.], v. 120, n. 21, p. 1023, 2012.
- MUSALLAM, K. M. et al. Cerebral infarction in beta-thalassemia intermedia: breaking the silence. **Thrombosis Research**, [S.l.], v. 130, n. 5, p. 695-702, 2012.
- _____ et al. Serum ferritin levels and morbidity in β -thalassemia intermedia: a 10-year cohort study [abstract]. **Blood**, [S.l.], v. 120, n. 21, p. 1021, 2012.
- PRICE, V. E.; BLANCHETTE, V. S.; FORD-JONES, E. L. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 697-710, 2007.
- RX LIST. **Penicilin VK**. 2010. Disponível em: <<http://www.rxlist.com/penicillin-vk-drug/indications-dosage.htm>>. Acesso em: 5 out. 2015.
- SAXON, B. R.; REES, D. C.; OLIVIERI, N. F. Regression of extramedullary haematopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in β -thalassaemia. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 101, p. 416-419, 1998.
- TAHER, A.; ISMA'EEL, H.; CAPPELLINI, M. D. Thalassemia intermedia: revisited. **Blood Cells, Molecules & Diseases**, [S.l.], v. 37, p. 12-20, 2006.
- TAHER, A. T. et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 8, n. 10, p. 2152-2158, 2010.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas em pessoas com talassemia maior

Fabício Biscaro Pereira²⁶

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma opção terapêutica capaz de curar as pessoas com talassemia. No entanto, apresenta riscos inerentes ao procedimento que devem ser ponderados com o paciente e seus familiares. No Brasil, o procedimento é regulamentado pela Portaria GM/MS, de 21 de outubro de 2009, que, no seu anexo VII, inclui a talassemia maior para indivíduos menores de 15 anos com hepatomegalia até dois centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro entre os diagnósticos passíveis de TCTH aparentado, tanto de medula óssea como de sangue de cordão.

O TCTH em pessoas com talassemia remonta ao final da década de 1980 e início dos anos de 1990, sendo o grupo de Pesaro a referência para o procedimento. Durante esse período, foram realizados mais de 1.000 TCTH aparentados HLA (antígeno leucocitário humano, do inglês: *human leukocyte antigen*) compatível com 73% de sobrevida livre da talassemia no período de 20 anos. Com base nessa experiência, esse grupo propôs uma classificação quanto ao prognóstico para pacientes abaixo de 17 anos. Esta classificação utiliza três critérios, todos relacionados à sobrecarga de ferro: 1 – qualidade da quelação de ferro durante toda a vida na fase pré-TCTH; 2 – presença de hepatomegalia (em pacientes adequadamente transfundidos); 3 – presença de fibrose na biópsia hepática pré-transplante. Com base nessas variáveis, os pacientes foram estratificados em três grupos: I – ausência de fatores de risco; II – um ou dois fatores de risco; III – presença dos três fatores de risco.

Os pacientes do grupo I apresentam taxa de sobrevida geral de 94% com sobrevida livre de talassemia de 87%; os do grupo II possuem taxas de 84% e 81%; enquanto os do grupo III, apenas de 70% de sobrevida geral e 58% de sobrevida livre de talassemia, respectivamente. Esses resultados não podem ser aplicados a pacientes com idades superiores a 17 anos, porque as taxas de

²⁶ Médico hematologista e hemoterapeuta do Hemocentro da Unicamp, Campinas/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

sobrevida livre da talassemia não ultrapassam os 63%, com mortalidade de 35% relacionada ao transplante.

Há algumas críticas à classificação de Pesaro, principalmente pelo fato de que duas das três variáveis sejam qualitativas, estando sujeitas a variações interpessoais. Outra crítica é a de que essa classificação não é prontamente aplicável nos serviços que não realizam biópsia hepática rotineiramente e se baseou em crianças com acesso a um programa transfusional adequado. A hepatomegalia pode ser consequência de eritropoiese ineficaz e não da sobrecarga de ferro em pacientes transfundidos de forma inadequada.

Com base nesses pressupostos, alguns autores propõem uma estratificação de risco alternativa que não leve em consideração a biópsia hepática. Crianças com menos de sete anos e hepatomegalia menor do que 5 cm do rebordo costal apresentam taxas de sobrevida livre da talassemia, pós-TCTH, de cerca de 70%, independentemente da biópsia ou do histórico de quelação, sendo que alguns grupos fora da Itália obtiveram taxas de sobrevida livre de talassemia de 94% e sobrevida global de 98% após os cinco anos, quando considerados pacientes com menos de sete anos e ausência de hepatomegalia (fígado a menos de 2 cm do rebordo costal).

Pacientes esplenectomizados podem apresentar maior mortalidade relacionada ao transplante; no entanto, essa condição não está bem estabelecida como um fator de risco independente.

A toxicidade relacionada ao transplante vem sendo alvo de várias discussões, com a proposição de alguns esquemas de condicionamento, sendo o mais frequentemente utilizado o feito à base de busulfan e ciclofosfamida. Para pacientes com alterações hepáticas, regimes com redução da dosagem de ciclofosfamida ou utilização de fludarabina têm sido propostos, com redução da mortalidade.

Apesar dos avanços dos esquemas de condicionamento e melhora dos índices de sobrevida livre de talassemia e mortalidade, um dos principais limitantes ao TCTH é a ausência de doadores aparentados HLA compatíveis. O TCTH alogênico não aparentado está associado a uma maior taxa de mortalidade, a rejeição e GVHD (doença do enxerto contra hospedeiro, do inglês: *graft-versus-host disease*), enquanto os TCTH haploidênticos, de intensidade reduzida ou de sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP), vêm apresentando resultados promissores, mas ainda necessitam de mais tempo e de um número maior de pacientes para uma melhor avaliação.

Alguns cuidados devem ser observados após o transplante. Caso o paciente ainda apresente sobrecarga de ferro, podem-se realizar sangrias terapêuticas de 6 mL/Kg a cada 15 dias. Os pacientes devem estar atentos a uma maior susceptibilidade às infecções oportunistas e devem ser monitorados quanto aos

sinais de GVHD crônico e quimerismo. Até 11% vão se manter cronicamente como casos de quimera mista, geralmente sem necessidade de transfusão, apresentando apenas uma discreta hiperplasia eritroide.

Atualmente, com a maior utilização dos quelantes orais, com a melhoria nos cuidados com as pessoas com talassemia e a melhoria da qualidade e da segurança dos hemocomponentes transfundidos, a indicação ou não de TCTH deve ser discutida individualmente, levando-se em consideração a idade, o estado clínico, a disposição em se submeter ao procedimento, a disponibilidade de doadores, a adesão à quelação de ferro e a qualidade de vida.

O TCTH ainda é o único tratamento capaz de curar a talassemia e apresenta bons resultados em pacientes jovens e sem complicações hepáticas. Os quelantes orais, apesar de melhorarem a qualidade de vida dos pacientes, não modificaram esta premissa, sendo especialmente úteis nos pacientes adultos ou nos que já apresentem complicações relacionadas à talassemia. A terapia gênica está cada vez mais próxima de se tornar factível, mas ainda é uma promessa e tem um longo caminho a percorrer até demonstrar que é pelo menos equivalente ao TCTH.

Bibliografia

ANGELUCCI, E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. **Hematology American Society Hematology Education Program**, [S.l.], v. 2010, p. 456-462, 2010.

BHATIA, M.; WALTERS, M. C. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 41, n. 2, p. 109-117, Jan. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 out. 2009. Seção 1. p. 77.

CAPPELLINI, M. D. et al. **Guidelines for the clinical management of thalassemia**. 2. ed. Nicósia; Chipre: Thalassaemia International Federation, 2008.

GALAMBRUN, C. et al. French multicenter 22-year experience in stem cell transplantation for beta thalassemia major: lessons and future directions. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 62-68, Jan. 2013.

GAZIEV, J.; LUCARELLI, G. Hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. **Current Stem Cell Research & Therapy**, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 162-169, June 2011.

GHAVAMZADEH, A. et al. Peripheral Blood versus Bone Marrow as a Source of Hematopoietic Stem Cells for Allogeneic Transplantation in Children With Class I and II Beta Thalassemia Major. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 301-308, Mar. 2008.

HONGENG, S. et al. Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 12, n. 6, p. 683-687, June 2006.

LUCARELLI, G. et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 322, n. 7, p. 417-421, 1990.

MATHEWS, V. et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with β -thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 13, p. 889-894, 2007.

_____ et al. Impact of pre-transplant splenectomy on patients with β -thalassemia major undergoing a matched-related allogeneic stem cell transplantation. **Pediatric Transplant**, [S.l.], v. 13, p. 171-176, 2009.

MEHTA, P. A.; FAULKNER, L. B. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia: a global perspective BMT tandem meeting 2013. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 19, p. S70-73, Jan. 2013. Suppl. 1.

PAYEN, E.; LEBOULCH, P. Advances in stem cell transplantation and gene therapy in the β -hemoglobinopathies. **Hematology American Society Hematology Education Program**, [S.l.], v. 2012, p. 276-283, 2012.

SABLOFF, M. et al. HLA-matched sibling bone marrow transplantation for β -thalassemia major. **Blood**, [S.l.], v. 117, n. 5, p. 1745-1750, Feb. 2011.

SMIERS, F. J.; KRISHNAMURTI, L.; LUCARELLI, G. Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: current practice and emerging trends. **Pediatric Clinics of North America**, [S.l.], v. 57, n. 1, p. 181-205, Feb. 2010.

Modulação da hemoglobina fetal para o tratamento da talassemia

*Isabeth Fonseca Estevão²⁷
Viviani Pessoa²⁸
Sandra Regina Loggetto²⁹*

O conhecimento de que a elevação dos níveis de hemoglobina fetal (HbF) diminui o desequilíbrio entre as cadeias de globina alfa e beta e, consequentemente, o grau de anemia, como observado em pessoas com talassemia intermediária com persistência de hemoglobina fetal, tem incentivado a busca por terapias que estimulem a síntese da HbF. Estas terapias atuam reativando a expressão da gama-globina. Observam-se melhora da eritropoiese ineficaz, diminuição da hemólise e aumento do nível de hemoglobina, devido ao aumento da sobrevivência dos glóbulos vermelhos com maior quantidade de HbF.

Alguns moduladores da síntese da HbF já foram estudados em pessoas com talassemia. Porém, é importante saber que não foram realizados conforme regras de pesquisa clínica randomizada com um número adequado de pacientes. Atualmente, novas moléculas parecem promissoras para a regulação da HbF, tais como BCL11A, MYB e KLF1, mas ainda estão em estudo.

Os agentes moduladores da HbF em estudos publicados em literatura com pessoas com talassemia foram os seguintes:

1. AGENTES CITOTÓXICOS: seu uso baseia-se na observação de que ocorre reativação da síntese da hemoglobina fetal durante recuperação hematopoiética após supressão medular causada por esses fármacos. Vários agentes citotóxicos foram estudados, como 5-azacitidina, decitabina e Hidroxiuréia (HU). A toxicidade das duas primeiras limita seu uso e a eficácia da terceira não foi comprovada em talassemia beta maior. Na forma TNDT beta intermediária, seu benefício foi limitado.

²⁷ Médica hematologista, mestre e doutora em Genética/Universidade Federal de São Carlos/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

²⁸ Médica hematologista do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Rio de Janeiro/Hemorio; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

²⁹ Médica hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

a) Inibidores da metilação do DNA:

- ▶ 5-azacitidina: foi utilizada em cinco pessoas com talassemia maior de diferentes autores, resultando em aumento do nível de Hb. Porém, a principal toxicidade foi por mielossupressão. Questionou-se seu uso em função da segurança da medicação (citotoxicidade, mutagenicidade, imunogenicidade e mielossupressão).
- ▶ Decitabina: foi avaliada em um estudo-piloto com cinco pessoas com talassemia intermediária, resultando em aumento da Hb e da HbF e melhoria dos índices hematimétricos.

b) Antimetabólicos: a HU aumenta a HbF *in vitro* e *in vivo*; porém, na talassemia, o aumento da HbF nem sempre se correlaciona com o aumento da Hb total. Este fato pode ser explicado porque a HU aumenta a relação das globinas alfa e beta, mas não das globinas alfa e gama na talassemia beta. Em 24 artigos publicados com pesquisas de casos de pessoas com talassemia maior e/ou talassemia intermediária, todas com braço único com poucos pacientes ou com estudos retrospectivos, a elevação da HbF variou entre 1 a 90% (deve-se considerar que a HbF basal dos pacientes incluídos já era maior, com variação entre 15 a 90% nos respondedores). Alguns artigos relataram melhora hematológica, com aumento da Hb, mas outros, não. Outros estudos observaram manutenção da resposta à HU ao longo do tempo, enquanto outros relataram perda da resposta após 12 meses de seguimento. Entretanto, ainda em estudos pequenos, a HU diminuiu a frequência de algumas morbidades, como hipertensão pulmonar, função endócrina, úlceras de pernas e hematopoiese extramedular. Estes achados foram confirmados em estudo com 584 pessoas com talassemia intermediária do Líbano e da Itália, onde a HU foi associada à redução dos tumores de hematopoiese extramedular, úlceras de pernas, hipotireoidismo e osteoporose, independentemente do nível de HbF ou da situação transfusional. Isso sugere que a HU pode ter outros efeitos além do aumento da HbF e melhora da Hb.

2. DERIVADOS DE ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA: seu uso baseia-se na ativação do promotor do gene da globina fetal, resultando no aumento do mRNA em alguns pacientes. Até o momento, a medicação mais eficaz desse grupo é o butirato de argenina.

a) **Butirato de argenina:** esse composto modifica a acetilação de histona e/ou interage com sequências silenciadoras no promotor do gene gama. Em oito pacientes com talassemia beta maior, induziu o aumento da síntese da HbF, elevando os níveis de hemoglobina de 2 a 3 g/dL. Porém, não manteve a resposta com o tempo. Todavia, tem

a desvantagem do uso intravenoso e da grande variação de resposta entre os indivíduos.

- b) **Fenilbutirato sódico:** medicação por via oral. Resultou em aumento da HbF, com elevação da Hb (mediana de 2,1 g/dL) em 4/11 pacientes com talassemia beta.
- c) **Isobutiramida:** derivado do butirato por via oral. Resultou em aumento de HbF em 12 pacientes com talassemia beta intermediária não dependentes de transfusão, porém com grande variabilidade entre os indivíduos. Em oito pacientes dependentes de transfusão (talassemia beta maior), o aumento da HbF variou entre 3 a 6%, com queda da Hb livre no plasma e dois pacientes com redução da necessidade transfusional.

3. TERAPIA COMBINADA: apesar de alguns resultados desapontadores dos agentes moduladores da expressão do gene da globina fetal em pessoas com talassemia dependentes de transfusão, abordagens combinadas e dosagens adequadas das medicações podem ser promissoras em alguns subgrupos de pacientes. Algumas associações têm sido relatadas, como o uso de HU/fenilbutirato sódico ou de eritropoietina recombinante/HU/fenilbutirato sódico, porém ainda carente de mais estudos randomizados.

4. OUTROS AGENTES: talidomida e derivados (pomalidomida, lenalidomina) também podem induzir o aumento de HbF.

Na Tabela 12, observam-se os achados e as limitações dos atuais estudos com medicações indutoras de HbF na talassemia beta.

Tabela 12 – Resumo dos achados e das limitações dos estudos com indutores de hemoglobina fetal em pessoas com talassemia beta

Agentes	Principais achados positivos	Limitações
5-azacitidina (inibidora da metilação do DNA)	Resposta hematológica acentuada	<ul style="list-style-type: none"> • Poucos estudos • Poucos pacientes • Problemas de segurança
Decitabina (inibidora da metilação do DNA)	<ul style="list-style-type: none"> • Alcança resposta hematológica • Efeitos favoráveis nos índices hematimétricos • Tratamento bem tolerado 	<ul style="list-style-type: none"> • Poucos estudos • Poucos pacientes
Hidroxiuréia (HU)	<ul style="list-style-type: none"> • Alcança resposta hematológica • Efeitos favoráveis no glóbulo vermelho, na hemólise e no estado de hipercoagulabilidade • Efeitos favoráveis na morbidade • Tratamento bem tolerado 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenótipos heterogêneos estudados juntos • Estudos e pontos do estudo heterogêneos • Dose ideal e tempo de tratamento ainda controversos • Ausência de eficácia em longo prazo • Preditores de resposta ainda controversos

Continua

Conclusão

Agentes	Principais achados positivos	Limitações
Ácidos graxos de cadeia curta	<ul style="list-style-type: none">• Alcançam resposta hematológica• Efeitos favoráveis no glóbulo vermelho e na hemólise• Tratamento bem tolerado	<ul style="list-style-type: none">• Poucos pacientes• Ausência de eficácia em longo prazo
Agentes estimulantes de eritropoiese	<ul style="list-style-type: none">• Alcançam resposta hematológica• Efeitos favoráveis quando combinados à HU• Tratamento bem tolerado	<ul style="list-style-type: none">• Poucos estudos• Poucos pacientes• Necessita-se de altas doses• Sem efeito aditivo quando associados a ácidos graxos de cadeia curta
Talidomida e derivados	<ul style="list-style-type: none">• Alcançam resposta hematológica• Tratamento bem tolerado	<ul style="list-style-type: none">• Poucos estudos• Poucos pacientes

Fonte: Adaptado de (MUSALLAM et al., 2013).

No protocolo da *Thalassemia International Federation* (TIF) publicado em 2014, não se recomenda o uso de agentes indutores de HbF ou de agentes estimuladores da eritropoiese fora do contexto de estudos clínicos. Como a HU parece ser útil no tratamento de alguns casos de talassemia beta, caso a resposta ao tratamento instituído não esteja adequada, pode-se discutir a possibilidade de incluir o paciente em algum estudo com HU.

Conclusão

A introdução de agentes indutores de HbF no arsenal terapêutico da talassemia maior e da intermediária pode ser uma opção interessante para esse grupo de pacientes, mas são necessários estudos para o melhor entendimento do mecanismo de ação dessas medicações na talassemia beta, bem como grandes estudos clínicos randomizados para avaliação da sua segurança e eficácia.

Referências

MUSALLAM, K. M. et al. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood*, [S.l.], v. 121, n. 12, p. 2199-2212, Mar. 2013.

Bibliografia

GAMBARI, R.; FIBACH, E. Medicinal chemistry of foetal haemoglobin inducers for treatment of beta-thalassaemia. *Current Medicinal Chemistry*, [S.l.], v. 14, p. 199-212, 2007.

PACE, B. S.; ZEIN, S. Understanding mechanisms of A-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological foetal haemoglobin induction. *Developmental Dynamics*. [S.l.], v. 235, p. 1727-1737, 2006.

TAHER, A. T. et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*, [S.l.], v. 115, n. 10, p. 1886-1892, 2010.

THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION. *Guidelines for the clinical management of thalassaemia*. 3rd ed. Nicosia, Cyprus: Team up Creations, 2014. 253 p.

Terapia gênica

Eliana Litsuko Tomimatsu Shimauti³⁰
Isabeth Fonseca Estevão³¹

Até o momento, o único tratamento curativo das hemoglobinopatias é o transplante de medula óssea. Entretanto, essa modalidade terapêutica é possível apenas para pacientes com doadores com antígeno de histocompatibilidade (HLA) compatíveis e com condição clínica adequada.

A terapia gênica objetiva modificar o material genético das células de um organismo para fins terapêuticos. Consiste na introdução de um segmento de ácido desoxirribonucleico (DNA) que contenha sequência genética isolada de um indivíduo em uma célula de outro indivíduo, por meio de um vetor. A proposta da terapia de genes é transferir cópias de genes funcionantes e eliminar as consequências fisiopatológicas associadas a uma doença.

O desenvolvimento da transferência de gene para o tratamento de talassemia tem sido objetivo de estudo por mais de três décadas. Os alvos da transferência de gene são as células-tronco hematopoiéticas (*stem cell*), geralmente coletadas da medula óssea da pessoa com talassemia beta, purificadas pela imunosseleção, mantidas em meio de cultura, transfectadas e retornando ao paciente. Este é um processo complexo, que requer escolha criteriosa do vetor viral e cuidados no procedimento de transplante. Na última década, houve avanço no desenvolvimento de métodos para melhorar os vetores virais e a transdução, o que tem minimizado o risco de mutagênese e de ativação de proto-oncogênese, bem como tem possibilitado maior nível de expressão de gene transfectado. Porém, ainda existem dificuldades para a obtenção de expressão, por longo período, dos genes introduzidos nas *stem cells* hematopoiéticas. Atualmente, melhores resultados têm sido obtidos utilizando-se construções que incluem a *locus control region* (LCR). Além disso, a recombinação homóloga, direcionada pela inserção de sequências normais do gene da globina no *locus* da globina beta humana, tem sido considerada como abordagem alternativa para a correção do gene beta (β) mutante. O principal inconveniente dessa técnica é sua baixa eficácia.

³⁰ Professora adjunta, farmacêutica-bioquímica; mestre em Ciências Biológicas; doutora em Genética/Universidade Estadual de Maringá/PR; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

³¹ Médica hematologista/Universidade Federal de São Carlos/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

Os vetores virais mais promissores parecem ser os lentivírus (um tipo de retrovírus), que atenuam o risco de mutagênese insercional. O uso de vetores lentivirais permitiu a introdução de grandes elementos do locus genômico de β -globina, diferentes promotores, potencializadores e determinantes da estruturada cromatina, que propiciaram a linha gemespecífica e de elevada expressão de globinas beta, alfa e gama, *in vivo*. Isso resultou no melhoramento ou na correção da anemia e na diminuição dos danos orgânicos em vários modelos murinos de hemoglobinopatias.

A transferência de gene mediada por vetor retroviral em *stem cell* hematopoiética fornece uma terapia potencialmente curativa para a forma grave de talassemia beta. Existe registro de um paciente que alcançou a independência de transfusões por 2 a 3 anos após a transferência de genes em células-tronco da medula óssea. Outros estudos e estratégias estão sendo desenvolvidos para melhorar a eficiência da transferência de genes em *stem cell* mediada por vetor lentiviral, para que o potencial curativo possa ser consistentemente alcançado.

A tecnologia de *stem cell* pluripotente induzida (SCPi) detém grandes promessas de cura para as hemoglobinopatias. Construções e métodos seguros para inserção dos genes terapêuticos (vetores) para corrigir o gene mutado precisam ser desenvolvidos. Inserção em sítio específico é um método atrativo para a terapia gênica, porque os riscos de mutagênese insercional são eliminados, desde que o “porto seguro” de integração seja identificado. Outra vantagem desse método consiste na correção de uma grande variedade de mutações por meio da utilização de único conjunto de construções validadas, simplificando assim eventual uso clínico. Estudos mostram a inserção e expressão do gene da beta globina em pessoas com talassemia beta maior carregando transgene terapêutico em SCPi. Outros relatos mostram a correção da mutação causadora da anemia falciforme utilizando-se recombinação homóloga em SCPi. Nesses estudos, as correções foram demonstradas em SCPi indiferenciadas. Os genes foram expressos, porém os níveis de expressão foram baixos, uma vez que o protocolo de diferenciação de SCPi produz células eritroides que expressam principalmente a hemoglobina (Hb) embrionária Gower 1 (zeta2 epsilon2) e Hb fetal (alfa2 gama2), sendo produzidos somente traços de globina beta.

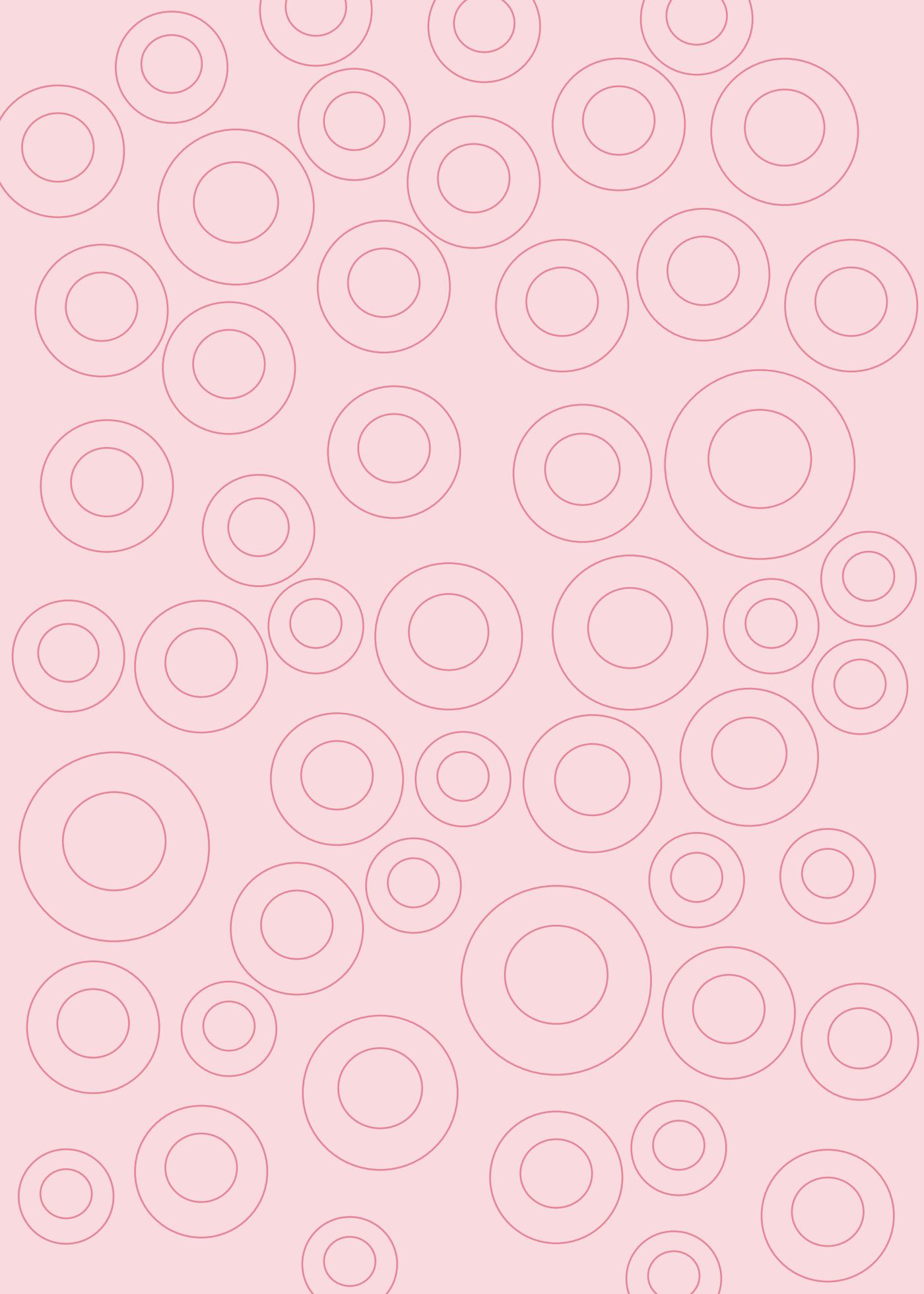
A talassemia alfa causada pela mutação no grupamento de genes da globina alfa é um bom modelo para testar o método de correção de gene da globina em SCPi, visto que o gene da globina alfa é expresso em elevado nível nas células eritroides. A mutação genética no grupamento da globina alfa (que acarreta a hidropsia fetal, formas grave e letal) é causada por deleção, envolvendo os genes das globinas alfa 1 e alfa 2. Foi relatada supressão da hidropsia fetal com células SCPi por meio da inserção de transgene globina no sítio AAVS1, considerado como possível “porto seguro” em cromossomo humano 19, mediado

por *zinc finger nucleases* (ZFN). A inserção de construção testada propiciou completa correção no desequilíbrio de cadeia globínica em células eritroides diferenciadas a partir das células SCPi corrigidas.

A correção de grandes deleções é difícil de ser conduzida pela recombinação homóloga. A inserção de transgene mediada pelo lentivírus pode ser utilizada, porém está associada ao risco de mutagênese insercional. Tal risco pode ser atenuado pela integração de vírus no “porto seguro”; entretanto, o procedimento é complexo e de difícil implementação clínica. As grandes deleções são corrigidas com o uso de ZFN para integrar o transgene terapêutico ao sítio AAVS1, localizado no cromossomo 19. Esse método, além de ser prático, apresenta vantagem econômica, por ter desenho e construção personalizada para cada mutação particular. Essa estratégia corrigiu completamente a talassemia alfa homozigota. Portanto, o desenvolvimento da tecnologia de SCPi pode representar uma abordagem mais segura do que a da terapia gênica convencional na cura das hemoglobinopatias. Contudo, a principal limitação dessa técnica é a capacidade limitada das SCPi de expressar a Hb humana. Desse modo, sua disponibilidade para fins terapêuticos pode demorar alguns anos.

Bibliografia

- ARORA, N.; DALEY, G. Q. Pluripotent stem cells in research and treatment of hemoglobinopathies. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S.l.], v. 2, n. 4, p. a011841, Apr. 2012.
- CHANG, C. J.; BOUHASSIRA, E. E. Zinc-fingernuclease-mediated correction of α -thalassemia in iPS cells. **Blood**, [S.l.], v. 120, n. 19, p. 3906-3914, Nov. 2012.
- DONG, A.; RIVELLA, S.; BREDA, L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. **Translational Research**, [S.l.], v. 161, n. 4, p. 293-306, Apr. 2013.
- NIENHUIS, A. W.; PERSONS, D. A. Development of gene therapy for thalassemia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, [S.l.], v. 2, n. 11, p. a011833, Nov. 2012.
- RAJA, J. V.; RACHCHH, M. A.; GOKANI, R. H. Recent advances in gene therapy for thalassemia. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, [S.l.], v. 4, n. 3, p. 194-201, July 2012.
- THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION. **Guidelines for the clinical management of thalassaemia**. 2nd ed. Nicosia, Cyprus: Team up Creations, 2008. 199 p.
- ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia Molecular Básica**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 403 p.



Cuidados de enfermagem na talassemia beta

*Carolina Almeida de Oliveira Pereira³²
Luciana Aparecida Luvezuti Gonçalves³³
Marcela Ganzella³⁴*

A enfermagem é uma ciência humana com uma orientação prática, uma tradição de cuidar e uma orientação para as questões de saúde (MELEIS, 2012). É composta por uma equipe de auxiliares e técnicos de enfermagem liderados pelo enfermeiro. Também é parte integrante e essencial da equipe multidisciplinar. Atua no cuidado direto ao paciente e tem as funções de: prestar a assistência ao paciente, ensinar, promover o autocuidado e ainda administrar a unidade. A enfermagem é a equipe que permanece ao lado do paciente por maior tempo. Sendo assim, a equipe precisa ter conhecimento técnico sobre a doença e o tratamento, mas também deve estar capacitada para apoiar os pacientes e familiares.

A pessoa com talassemia inicia o tratamento em tenra idade. Geralmente, os pais percebem e relatam ao pediatra os sinais e sintomas, como fraqueza, cansaço, palidez e atraso no desenvolvimento motor, como demora em engatinhar ou andar. Por meio de exames clínicos e laboratoriais, o pediatra faz o diagnóstico de talassemia e encaminha a criança para um serviço de referência.

O objetivo do tratamento é possibilitar que os pacientes aceitem suas doenças e focar para que eles alcancem plenitude na vida. Para isso, é essencial que o enfermeiro e sua equipe trabalhem respeitando as dificuldades, ansiedades e diferenças de cada faixa etária. A enfermagem tem um papel crítico em preparar o paciente para negociar com êxito os desafios da vida.

Transfusão de concentrados de hemácias

Como discutido no “Talassemia beta: da síntese da hemoglobina ao diagnóstico clínico e molecular”, na página 11, um dos pilares do tratamento para a talassemia é a transfusão de sangue. Por isso, a equipe de enfermagem deve

³² Enfermeira do Hemocentro de Ribeirão Preto/SP.

³³ Enfermeira do Hemocentro de Ribeirão Preto/SP.

³⁴ Enfermeira do Hemocentro de Ribeirão Preto/SP e membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

estar capacitada a executar essa técnica conforme o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos, definidos pela Portaria GM/MS nº 2.712, de 12 de novembro de 2013, e por protocolos de segurança do paciente.

O processo inicia-se pela solicitação de transfusão, requisitada pelo médico, devidamente preenchida e contendo:

- ▶ o nome completo do receptor sem abreviaturas;
- ▶ a data de nascimento;
- ▶ o sexo;
- ▶ a idade;
- ▶ o número de identificação do paciente (registro do hospital);
- ▶ o número do leito (no caso de paciente internado);
- ▶ a data da solicitação;
- ▶ o diagnóstico;
- ▶ o hemocomponente solicitado, o volume ou a quantidade;
- ▶ a modalidade da transfusão (programada, de rotina, urgência ou emergência);
- ▶ os resultados laboratoriais;
- ▶ o peso do paciente;
- ▶ os antecedentes transfusionais gestacionais e de reações sempre que relacionadas pelo paciente;
- ▶ o nome completo do médico, sua assinatura e seu número de registro no CRM.

Coleta das amostras pré-transfusionais

O coletor, ao se dirigir até o paciente, deve perguntar-lhe de forma direta qual é o seu nome e não pode fazer inferências, como, por exemplo: “o senhor é o sr. João?”. O paciente poderá responder que sim inadvertidamente e uma troca de amostras pré-transfusionais ou uma rotulagem errada pode acarretar danos graves. Um instrumento essencial neste momento é a pulseira de identificação do paciente, tendo como objetivo garantir sua correta identificação, a fim de reduzir a ocorrência de incidentes.

As amostras de sangue para exames pré-transfusionais são coletadas para este fim específico e têm validade de até 72 horas. Os tubos utilizados para a realização dos exames são um tubo com EDTA e um tubo seco.

Os tubos devem ser rotulados à beira do leito, enquanto o profissional está ao lado do paciente. A etiqueta deve conter no mínimo:

- ▶ o nome completo do receptor (sem abreviaturas);
- ▶ um número de identificação do serviço;
- ▶ a identificação do coletor; e
- ▶ a data da coleta.

O laboratório, ao receber as amostras, confirmará se os dados que constam na etiqueta do tubo estão de acordo com os da solicitação transfusional. Caso haja alguma discrepância, as amostras serão descartadas e novas amostras deverão ser coletadas. Caso os dados estejam corretos, a equipe do laboratório irá realizar os testes pré-transfusionais.

Instalação do concentrado de hemácias (CH)

A equipe de enfermagem, ao receber a bolsa de concentrado de hemácias, deverá analisá-la visualmente conforme a sua integridade: presença de coágulos, coloração, integridade do sistema e data de validade.

À bolsa de hemácias será afixado um cartão de transfusão com os seguintes dados:

- ▶ nome completo do receptor;
- ▶ local em que se encontra o receptor;
- ▶ o registro e a tipagem ABO do receptor;
- ▶ número de identificação da bolsa;
- ▶ ABO e RHD da bolsa;
- ▶ a conclusão do teste de compatibilidade;
- ▶ a data de envio do hemocomponente para transfusão;
- ▶ o nome do responsável pela realização dos testes pré-transfusionais e pela liberação do hemocomponente.

O cartão de transfusão do hemocomponente deverá conter instruções de procedimento ao transfusionista, que deverá identificar corretamente o receptor, transfundir somente mediante prescrição médica, conferir os resultados dos exames que aparecem no rótulo da bolsa, utilizar equipo de infusão específico para transfusão, não adicionar e nem infundir conjuntamente medicamentos ou soluções não isotônicas e verificar e informar o serviço de hemoterapia sobre qualquer efeito adverso imediato.

Recomenda-se que no cartão estejam também a data, o horário de início e término da transfusão e o seu responsável. Este é um documento muito importante e deve estar presente no prontuário do paciente; no entanto, não substitui a anotação de enfermagem, que é um registro realizado pelo profissional de enfermagem que atendeu o paciente e que deve conter todos os cuidados por ele executados.

O próximo passo, após a análise visual da bolsa de hemácias, é a conferência do cartão de transfusão, com a solicitação de transfusão e o rótulo da bolsa. Se

estiver tudo certo, a transfusão ocorrerá. Caso haja alguma divergência na conferência, a bolsa não poderá ser instalada até que o problema seja resolvido.

O calibre da agulha para transfusão depende da rede venosa; no entanto, dispositivos de pequeno calibre devem ser evitados, pois podem causar hemólise mecânica.

Nas pessoas com talassemia beta maior ou com talassemia beta intermediária que são politransfundidas, o ideal é a transfusão de CH fenotipado e leucorreduzido (filtrado). Neste caso, deve-se utilizar equipo com filtro específico redutor de leucócitos, chamado de “à beira do leito”. Tal prática está sendo substituída pela leucorredução no laboratório ou mais frequentemente no momento da coleta. Essa bolsa dispensa o uso do filtro leucorreduzidor “à beira do leito” e tal informação está no rótulo da bolsa e no cartão de transfusão.

Figura 6 – Equipo comum e equipo leucorreduzidor



Fonte: (GHOSTMED, c2010; CONTATTI MEDICAL, c2011).

Como o tempo de infusão de cada CH não deve exceder a quatro horas, recomenda-se o uso de equipo com filtro “à beira do leito” com capacidade para um CH. Portanto, para cada bolsa de CH deve ser utilizado um equipo.

Antes de conectar o equipo de sangue ao acesso venoso do paciente, pergunte a ele qual é o seu nome e confira o dado na pulseira de identificação e no cartão fixado à bolsa. Se o paciente estiver consciente e orientado, é recomendado que ele participe do processo de identificação. Se for criança ou estiver impossibilitado, o processo pode ser realizado com um familiar ou entre dois profissionais.

De acordo com o protocolo de identificação do paciente, em cada mil pacientes que recebem transfusões de hemocomponentes, um deles recebe a bolsa que deveria ser destinada a outra pessoa. Em dois terços dos casos, o motivo é a identificação errada da bolsa, razão pela qual tais casos podem evoluir para o óbito dos pacientes.

Os sinais vitais do paciente, o pulso, a pressão arterial e a temperatura são verificados imediatamente antes da transfusão, a cada troca de bolsas e no final da transfusão.

O gotejamento da transfusão deverá ser ajustado de acordo com a prescrição médica; porém, nos primeiros minutos, deve ser lento (recomenda-se tal procedimento nos primeiros 15 minutos). Após esse tempo, a pinça poderá ser aberta, conforme solicitação do médico. É importante ressaltar que o tempo máximo para infusão de um concentrado de hemácias é de quatro horas. O profissional que instalou a bolsa de CH permanecerá ao lado do paciente nos primeiros dez minutos. Após esse tempo, a transfusão deve ser monitorada periodicamente.

Nenhum medicamento pode ser adicionado à bolsa. A única solução que pode ser infundida com o hemocomponente é a solução fisiológica (0,9%) em “y” no mesmo acesso venoso. Atente-se para o volume a ser infundido, principalmente se o paciente tiver risco de desenvolver uma sobrecarga volêmica. O verso do cartão de transfusão traz essa e outras informações para auxiliar o transfusionista.

Em qualquer sinal de reação transfusional, siga os passos a seguir:

- ▶ pare a transfusão;
- ▶ mantenha um acesso venoso;
- ▶ solicite ajuda médica; e
- ▶ verifique a identificação da bolsa.

As reações transfusionais precisam ser anotadas e notificadas no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa).

A anotação de enfermagem é de extrema importância. Por isso, escreva todos os passos que você executou para a instalação da bolsa de hemácias, as reações que ocorreram e suas condutas em relação a elas. Uma anotação bem feita é sinal de zelo com o paciente e da qualidade do profissional.

Quelante de ferro

Atualmente, estão disponíveis no SUS três quelantes de ferro, conforme evidenciado no capítulo “Tratamento da sobrecarga de ferro”, na página 37.

Deferiprona

O uso do Deferiprona (DFP) iniciou-se em 1982, sendo o primeiro quelante oral disponível para tratamento. Sua meia vida é curta (de 3 a 4 horas); portanto, a dose a ser administrada é de três vezes ao dia. Mostrou-se mais eficaz

para quelar ferro no coração, por ser uma molécula pequena que penetra e remove o ferro nas células cardíacas com mais facilidade.

Pode ser utilizado associado ao DFO, por proporcionar um efeito aditivo que propicia o aumento da excreção do ferro do organismo.

O efeito adverso mais observado com Deferiprona foi a cor da urina avermelhada ou marrom, devido à excreção do complexo ferro-Deferiprona. Outros eventos incluem: náuseas, vômitos, gastralgia e aumento do apetite, que são mais frequentes no início da terapia com Deferiprona e, na maioria dos casos, regredem em poucas semanas, sem a descontinuação do tratamento. Uma das orientações do fabricante para amenizar tais sintomas é ingerir o medicamento com alimentos. Pode ocorrer deficiência de zinco, que pode ser suplementado.

O efeito adverso mais grave causado pelo Deferiprona é a redução do nível de leucócitos (neutropenia de 1 a 4% ou agranulocitose de 0,5 a 1,5%). Por isso, a equipe de enfermagem deve estar atenta aos sinais de infecção, tais como: febre e, até mesmo, tosse ou coriza. Avise a um médico, que poderá solicitar um hemograma para saber a quantidade de leucócitos. Neste caso, o medicamento deve ser interrompido.

Outros efeitos adversos são dores e edema nas articulações (joelhos, tornozelos, cotovelos, quadris e coluna lombar). Se a dor for muito forte, o medicamento também deve ser descontinuado.

Desferroxamina

Desferroxamina (DFO) foi o primeiro quelante de ferro a ser fabricado, sendo introduzido no mercado no início de 1970, para o tratamento de talassemia beta maior.

É um medicamento injetável e sua meia vida plasmática é curta, ou seja, é eliminado do sangue em 20 a 30 minutos. Por isso, as infusões do medicamento devem levar de 8 a 12 horas para dar tempo para que este consiga absorver o máximo possível de ferro. Pode ser infundido por via subcutânea ou endovenosa.

Pela via subcutânea, o tratamento com DFO tem alta eficiência, se usado frequentemente e lentamente, como já mencionado. Essa prática pode ser realizada em domicílio, com o auxílio de uma bomba portátil de infusão. Neste caso, recomenda-se fazê-la durante o sono. A maioria das crianças começa a utilizar o Desferroxamina com dois ou três anos de idade. Nessa etapa, o papel do profissional de enfermagem é fundamental.

O profissional de enfermagem realiza o treinamento dos pais, para que possam cuidar de seus filhos em casa. O período do treinamento depende da habilidade

de cada pessoa. Este é um momento muito difícil, pois os pais terão de colocar uma agulha em seu próprio filho. Por isso, ao realizar o treinamento, o profissional de enfermagem precisa, além de conhecimento técnico, demonstrar empatia e transmitir confiança à família.

Para utilizar DFO por meio de bomba portátil de infusão:

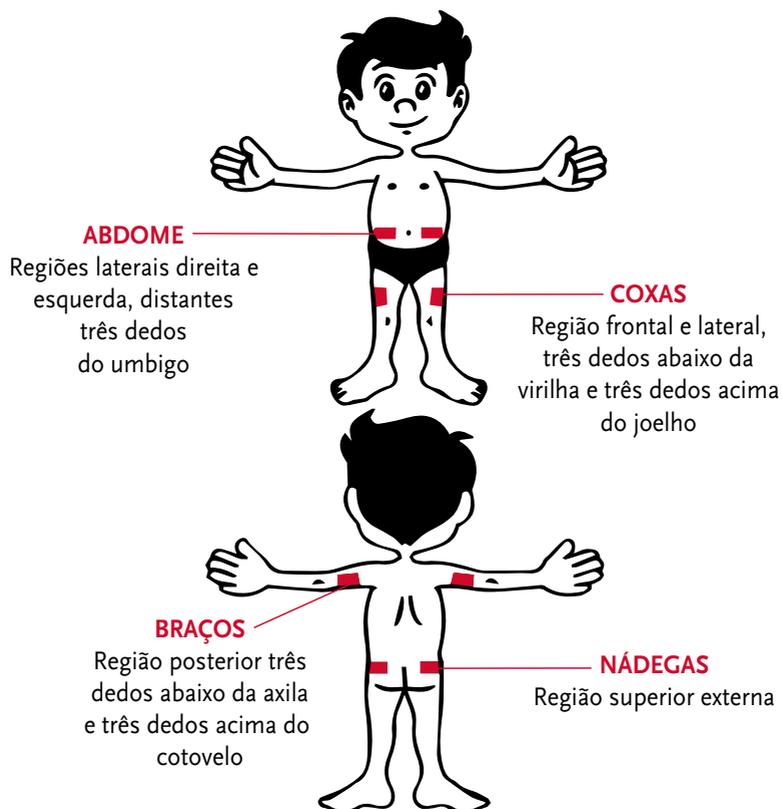
- ▶ Reúna todo o material necessário: seringa, agulha para aspiração, escalpe, medicação, diluente (água para injeção), algodão, álcool a 70%, esparadrapo e bomba de infusão.
- ▶ Lave as mãos.
- ▶ Utilizando técnica asséptica, aspire a água para injeção utilizando a agulha e a seringa.
- ▶ Limpe, com algodão embebido em álcool a 70%, a rolha de borracha do frasco de DFO e, no centro da rolha, injete o conteúdo da seringa no frasco.
- ▶ Agite o frasco até dissolver totalmente o produto, o qual fica límpido.
- ▶ Aspire, do frasco para a seringa, a solução obtida.
- ▶ Retire a agulha da seringa e adapte o escalpe a ela, injetando o medicamento pelo escalpe até retirar todo o ar do escalpe.
- ▶ Coloque a seringa na bomba portátil de infusão, ajustando o controle de infusão conforme a orientação médica.
- ▶ Teste a bomba e desligue-a.
- ▶ Após a escolha e a assepsia do local de infusão com algodão embebido em álcool a 70°, realize a punção subcutânea em ângulo de 45°.
- ▶ Fixe o escalpe na posição com esparadrapo.
- ▶ Ligue e acomode a bomba portátil de infusão de maneira segura e confortável.
- ▶ Ao final da infusão, retire a punção e pressione o local, caso haja sangramento.
- ▶ Comunique a equipe de enfermagem e médica caso tenha ocorrido algum efeito indesejado.

Aconselhe os pacientes a utilizar uma cinta com uma bolsa de tecido (tipo pochete) para segurar a bomba junto ao corpo.

Os pais devem ser treinados quanto à necessidade de lavar as mãos antes de preparar a medicação e de puncionar a criança, por causa dos riscos de infecção, bem como utilizar as técnicas assépticas para manusear os materiais.

Ensine a eles também informações sobre o rodízio dos locais de aplicação, conforme a Figura 7, para evitar hematomas ou endurecimento do tecido.

Figura 7 – Rodízio dos locais de aplicação



Fonte: (CENTRO MUNICIPAL DE SAÚDE PADRE MIGUEL, 2012, adaptado).

Pomadas anestésicas podem ser utilizadas. Neste caso, oriente os pais a cobrir com a pomada o local tocado pela agulha e aguardar por uma hora, conforme orientações do fabricante. Depois, eles devem retirar a pomada com uma gaze ou um paninho, lavar a pele com água e sabão e fazer a antisepsia, utilizando o álcool a 70%.

O descarte correto de materiais perfurocortantes utilizados no domicílio deve ser orientado aos familiares. Agulhas, escalpes, seringas e frascos devem ser colocados em recipientes rígidos com tampa e direcionados a locais com coleta de lixo hospitalar.

Deferasirox

O tratamento com Deferasirox (DFX) teve início em 2006 e se mostrou eficaz para a terapia de quelação de ferro. Sua principal vantagem é poder ser

utilizado em dose única diária, pois sua meia vida é longa (de 12 a 18 horas). Diferentemente dos demais, o ferro é eliminado pelas fezes.

Está indicado no tratamento de sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) em pacientes adultos e pediátricos.

O profissional de enfermagem orientará o paciente ou a família a usar o medicamento quando for prescrito pela primeira vez ou sempre que desconfiar que o paciente esteja fazendo uso de forma inadequada.

De acordo com fabricante, deve ser ingerido com o estômago vazio ou, pelo menos, 30 minutos antes de se alimentar e no mesmo horário todos os dias. Recomenda-se aguardar meia hora após a ingestão do medicamento para alimentar-se.

Os comprimidos são diluídos na água, no suco de laranja ou de maçã (de 100 a 200 ml, dependendo da dose), nunca em bebidas gasosas ou gordurosas. Pede-se para agitar a solução até que os comprimidos estejam totalmente dissolvidos.

Após ingerir o medicamento diluído, misture os resíduos que restaram no copo com um pequeno volume de líquido e beba.

Os comprimidos não podem ser amassados, mastigados ou ingeridos inteiros.

As reações adversas reportadas mais frequentemente, durante o tratamento crônico em pacientes adultos e pediátricos, incluem: distúrbios gastrointestinais (principalmente náusea, vômito, diarreia ou dor abdominal) e erupção cutânea (*rash*).

O aumento da creatinina é uma das mais frequentes reações; por isso, exames são coletados periodicamente para se observar a função renal. Alterações de acuidade visual e auditiva devem ser verificadas periodicamente também. São reações raras, mas merecem atenção.

A equipe de enfermagem deve estar atenta ao paciente e aos sinais de reações adversas ao medicamento.

A vinda dos quelantes orais tornou a vida das pessoas com talassemia beta mais independente; no entanto, se não houver a adesão ao tratamento, o paciente não terá a qualidade de vida desejada.

Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento é extremamente importante para o cuidado e a qualidade de vida da pessoa com talassemia beta. A não adesão ocorre principalmente em relação à terapia quelante. O paciente sente os efeitos da anemia quando não comparece para receber a transfusão do concentrado de hemácias, mas isso não ocorre com a sobrecarga de ferro, ou seja, o paciente não sente imediatamente os efeitos por não fazer a quelação de ferro.

Os efeitos da sobrecarga de ferro somente serão sentidos pelos pacientes quando estiverem com complicações muito graves. O surgimento dos quelantes orais tem melhorado a adesão ao tratamento; no entanto, ainda existem pacientes que têm dificuldades de mantê-la.

Como eles não conseguem sentir imediatamente os efeitos da quelação de ferro, somente podem pensar como o excesso de ferro em seus organismos é prejudicial e que a quelação os ajuda.

Fatores como estresse, fadiga, medo dos eventos adversos e até mesmo os acontecimentos da vida podem fazer a pessoa com talassemia beta interromper o seu tratamento.

Pode-se perceber, com a prática na rotina de um ambulatório, que a adesão também se diferencia conforme a faixa etária do paciente. Quando é uma criança, a adesão ao tratamento é mais fácil, devido à presença dos pais, enquanto na fase adolescente os pais acompanham, mas já não conseguem com tanta facilidade manter a adesão ao tratamento. A imagem corporal (que pode ser prejudicada pelos hematomas ocasionados pelo Desferroxamina) e os efeitos colaterais (que prejudicam a vida social e os compromissos sociais), entre outros, são fatores que podem levar o paciente à interrupção do tratamento.

A pessoa com talassemia carece de compreender a importância da manutenção do tratamento para o sucesso de sua terapia, que garante qualidade de vida e aumenta suas expectativas de vida.

Conversar com o paciente, observar seus resultados de exame e questioná-lo quanto ao período no qual ele está indo à farmácia retirar a medicação pode ajudar a investigar se o paciente faz a terapia adequadamente ou se precisa de ajuda.

A equipe de enfermagem precisa entender as dificuldades encaradas pelos pacientes, os seus valores e as suas crenças para apoiá-los na manutenção da terapia em conjunto com a equipe multidisciplinar e a família.

Cuidados de enfermagem

Os cuidados de enfermagem para a pessoa com talassemia vão desde os cuidados assistenciais – no qual executamos as técnicas e os procedimentos (afecção de sinais vitais, administração de medicamentos, instalação de hemocomponentes, consultas de enfermagem, entre outros) – aos cuidados que promovem o bem-estar psicossocial do paciente.

O enfermeiro, ao realizar a consulta de enfermagem, deve estar atento aos sinais clínicos que podem precisar ser discutidos com o médico do paciente e até encaminhar este para outras especialidades:

- ▶ cansaço;
- ▶ palidez grave;

- ▶ deformidades ósseas, especialmente do crânio;
- ▶ retardo de crescimento;
- ▶ sinais e sintomas de diabetes: emagrecimento, poliúria, polifagia e polidipsia;
- ▶ dores;
- ▶ coloração da pele: icterícia ou acinzentada.

Os auxiliares e técnicos de enfermagem também são importantes na detecção de sinais e sintomas. Caso o paciente relate ou o profissional observe alterações, deve-se comunicar o fato ao enfermeiro imediatamente.

Outra função importante do enfermeiro é o ensino para o desenvolvimento do autocuidado. O enfermeiro, além de conhecimento técnico, deve saber mais sobre o paciente, para que possa elaborar um plano de aprendizagem individual que esteja de acordo: a) com as condições de aprendizagem que a pessoa demonstra; b) com a realidade socioeconômica; e c) com o meio ambiente no qual o paciente está inserido. Neste plano deve constar o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas de complicações, a administração do quelante de ferro e de outros medicamentos, além do bem-estar psicossocial do paciente.

Referência

CENTRO MUNICIPAL DE SAÚDE PADRE MIGUEL (Rio de Janeiro). **Tenho Diabetes Mellitus e o médico prescreveu a insulina!** Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <<http://www.smsdc-cmspadremiguel.blogspot.com.br/2012/07/tenho-diabetes-mellitus-e-o-medico.html>>. Acesso em: 1 mar. 2016.

CONTATTI MEDICAL. **Filtros para hemácias.** Porto Alegre, c2011. Disponível em: <<http://www.contattimedical.com.br/produtos/filtros-para-hemacias/>>. Acesso em: 23 out. 2015.

GHOSTMED. **Produtos hospitalares.** Vila Velha, c2010. Disponível em: <http://www.ghostmed.com.br/produtos_detalhes.asp?cod_categoria=10&cod_produto=94>. Acesso em: 10 mar. 2016.

Bibliografia

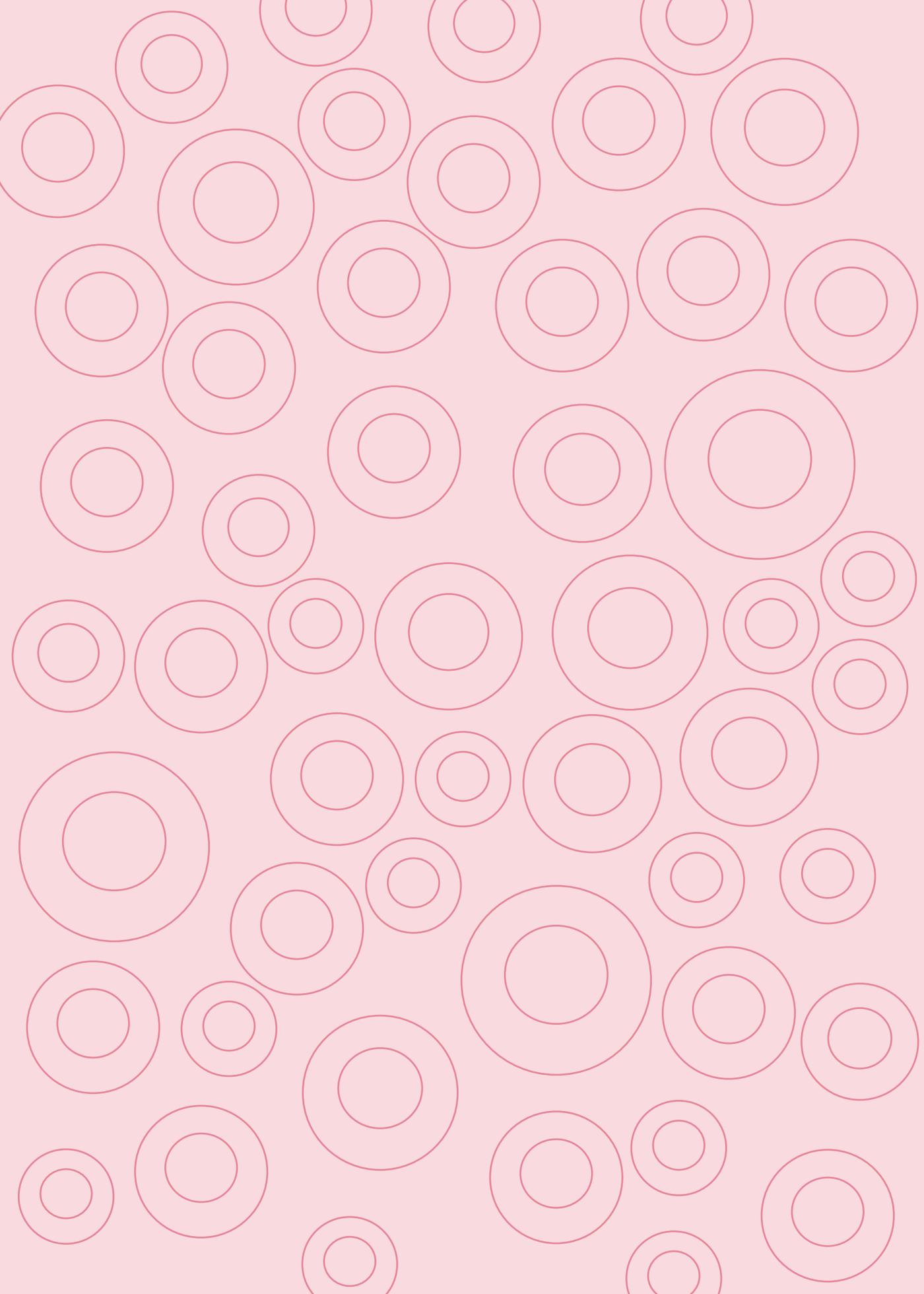
BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2712, de 12 de novembro de 2013. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 nov. 2013. Seção 1. p. 106.

COVAS, D. T.; UBIALI, E. M. A.; DE SANTIS, G. C. **Manual de Medicina Transfusional.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

GANZELLA, M.; ZAGO, M. M. F. **A experiência dos talassêmicos adultos com o seu regime terapêutico.** 2010. 86 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

MELEIS, A. I. **Theoretical nursing: development and progress.** 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

THALASSEMIA INTERNATIONAL FEDERATION. **A Guide for the Haemoglobinopathy Nurse.** Cyprus, 2012.



Psicologia: programa multiprofissional da talassemia

Sandra Antonia Fanucci Moraes de Almeida³⁵

O caráter crônico da doença na infância, acrescido do impacto na família e no desenvolvimento psicossocial da pessoa com talassemia, justifica a necessidade de atuação médica e não médica no seu tratamento como um todo.

A pessoa com talassemia encaminhada à psicologia vem com um sintoma/comportamento que a incomoda/preocupa ou aos seus pais/cuidadores ou à equipe que dela cuida.

O sintoma, do ponto de vista da compreensão da psicologia, sob o vértice da psicanálise, é uma metáfora: está sempre no lugar de alguma outra coisa, fala algo no lugar de outro, algo que não pode/não consegue ser dito, na ordem afetiva dos componentes desta história. Por exemplo: se o corpo não pode ser modificado pelo desejo (dos pais/do outro) para se tornar um corpo saudável, este pode criar um sintoma para denunciar rejeição, frustração, castração.

A demanda que chega, então, ao serviço de saúde mental, requerendo ação/intervenção, é o sintoma. Para composição desse serviço, ressalta-se a atuação do(a) psicólogo(a), do(a) psiquiatra e do(a) neurologista.

Como não se refere a um sintoma puramente físico e se trabalha com mecanismos psíquicos de defesa, cuja função é proteger a vulnerabilidade psíquica, o trabalho da saúde mental não pode desconhecer/desrespeitar essa ordem. Para desvendá-lo, é necessário investigar a serviço do que ele se presta. Precisamos investigar, analiticamente, o que ele encobre e a qual trauma/trama esse símbolo está ligado. É um trabalho que exige uma escuta profissional, pois, atrás de um símbolo, pode estar outro e mais outro, como se fossem cascatas de simbologias, que protegem o psiquismo do sujeito.

A escuta não depende do sintoma, na busca da sua compreensão, mas a intervenção, sem dúvida, parte do sintoma e do tempo necessário que ele precisa funcionar para proteger o psiquismo do sofrimento e do risco da desestruturação psíquica (às vezes, irreversível), com sintomas mais devastadores (como surtos) ou atuações mais agressivas. Se a intervenção não for embasada em

³⁵ Psicóloga do Centro Infantil Boldrini, Campinas/SP.

conhecimento técnico, teórico, supervisões e em estratégias adequadas, torna-se tão invasiva quanto agressiva. Este não é um trabalho educativo, mas de resolução psíquica, com processos transferenciais/contratransferências, envolvendo atuações do(a) psicólogo(a) e/ou dos(as) profissionais que cuidam.

Nem sempre a resolução significa uma mudança de comportamento.

Não se trata de prevenção. A ordem do trabalho é de ressignificação de conflitos e sofrimentos que já se inscreveram e que podem ser fixados no corpo, nas inter-relações psicossociais, na aprendizagem e no psicodinamismo do sujeito, já que o sintoma pode estar no corpo, mas não fica o tempo todo nele. Há uma movimentação do sintoma, que pode se deslocar e criar outras formas de apresentação na família e no comportamento do paciente. É necessário, sempre que possível, determinar as condições de seu aparecimento: onde, como apareceu e quando se fixou.

Considerando-se a teoria freudiana do trauma, essas fixações corporais acontecem após a fixação, na mente, de uma lembrança ou de uma imagem que se remeta a uma situação traumática e serão fixações enigmáticas. O sintoma será símbolo dessas fixações.

Assim sendo, diante do sintoma, é necessário buscar o que o justifica, para se chegar à situação traumática que o originou e, só então, propiciar a condição de desmanche desse nó original.

A complexidade do tratamento da talassemia gera a necessidade de outros profissionais de saúde, além dos médicos, introduzindo os conceitos/cuidados de multiprofissionalidade/multidisciplinaridade/interdisciplinaridade, na integração de duas ou mais áreas, na construção do conhecimento, superando, assim, a fragmentação causada pelas ações das especialidades.

Integram-se o conhecimento e a ação.

A psicologia tem como objetivo geral oferecer espaço operativo e terapêutico para a melhor compreensão e aceitação do diagnóstico e do tratamento da talassemia, tanto aos pais quanto aos pacientes, favorecendo um menor sofrimento psíquico e maior enfrentamento, tanto para a adesão ao tratamento quanto para a preservação dos seus projetos de vida e manutenção da esperança. Fazem parte dos objetivos específicos da psicologia os seguintes pontos:

- ▶ Avaliar e compreender como a pessoa foi inserida no universo dos pais antes do diagnóstico da talassemia e como ficou essa inserção após o diagnóstico.
- ▶ Compreender os mecanismos subjetivos que atuam no imaginário do paciente e interferem na sua adesão/aderência ao tratamento e na sua qualidade de vida.

- ▶ Avaliar os aspectos objetivos e subjetivos que fazem parte do universo familiar e que possam estar ligados ao desenvolvimento do paciente.
- ▶ Avaliar em que fase do desenvolvimento emocional se encontra o paciente (independentemente da sua faixa etária) e se os aspectos emocionais estão atravessados nessas etapas.
- ▶ Oferecer estratégias terapêuticas que possam facilitar o sujeito nessa sua relação com a doença.
- ▶ Avaliar qual é o simbolismo do corpo para o paciente e sua família.

A seguir, será descrita uma sugestão de metodologia para o atendimento psicológico:

Descrição das etapas:

- ▶ Os casos novos são encaminhados para entrevista inicial e apresentação do trabalho do setor.
- ▶ Os pacientes em seguimento regular e/ou familiares são encaminhados para atendimento psicológico por qualquer profissional da equipe do programa de talassemia ou por demanda espontânea ou por solicitação da própria equipe de saúde mental.
- ▶ As consultas deverão, sempre que possível, coincidir com os dias em que o paciente recebe transfusão de sangue.
- ▶ As consultas ocorrerão em algum dos seguintes espaços, conforme necessidade e/ou disponibilidade: salas de psicologia ou sala de transfusão/leito-dia.
- ▶ Os atendimentos serão em grupo e/ou individuais com pacientes/familiares de acordo com a demanda.
- ▶ Os atendimentos individuais de rotina devem ser previamente agendados.
- ▶ Todos os atendimentos serão registrados no prontuário do paciente e em arquivos do setor.
- ▶ Quando o profissional julgar necessário, encaminhará o paciente e/ou os familiares para outro membro da equipe multiprofissional e/ou para profissionais de outra instituição.
- ▶ Os aspectos de maior importância para o tratamento do paciente devem ser discutidos em reunião multiprofissional do programa de talassemia.

Rotina:

- ▶ Atendimento individual dos pacientes e familiares que se dispuserem.
- ▶ Entrevista semidirigida e individual com os pacientes e/ou familiares.

- ▶ Questionário de dificuldades e impressões da equipe que cuida em relação a cada paciente e sua família.
- ▶ Aplicação da técnica projetiva do desenho (“estória com tema”) com base nos pressupostos teóricos de Trinca (1976 e 1997) para crianças de 5 a 10 anos.
- ▶ Ludoterapia, quando necessária, utilizando papéis, tesoura, cola, tinta, massinha, música e outros meios.
- ▶ Dinâmicas de grupo com sensibilização corporal para crianças de 0 a 5 anos, de forma ludoterápica, com uso dos bonecos anatômicos feminino e masculino.
- ▶ Atendimento, em grupo, dos pacientes de 10 a 14 anos e de 14 anos e 1 mês a 18 anos e de pacientes acima de 18 anos e 1 mês, visando às questões específicas de cada etapa de desenvolvimento em relação à forma como o corpo é simbolizado e em situações de dificuldades com a terapia quelante.
- ▶ Atendimento em grupo dos pais presentes à transfusão.
- ▶ Visita ao paciente em transfusão regular.

Como estratégias de atuação dos profissionais, os itens a seguir trazem subsídios para o atendimento psicológico:

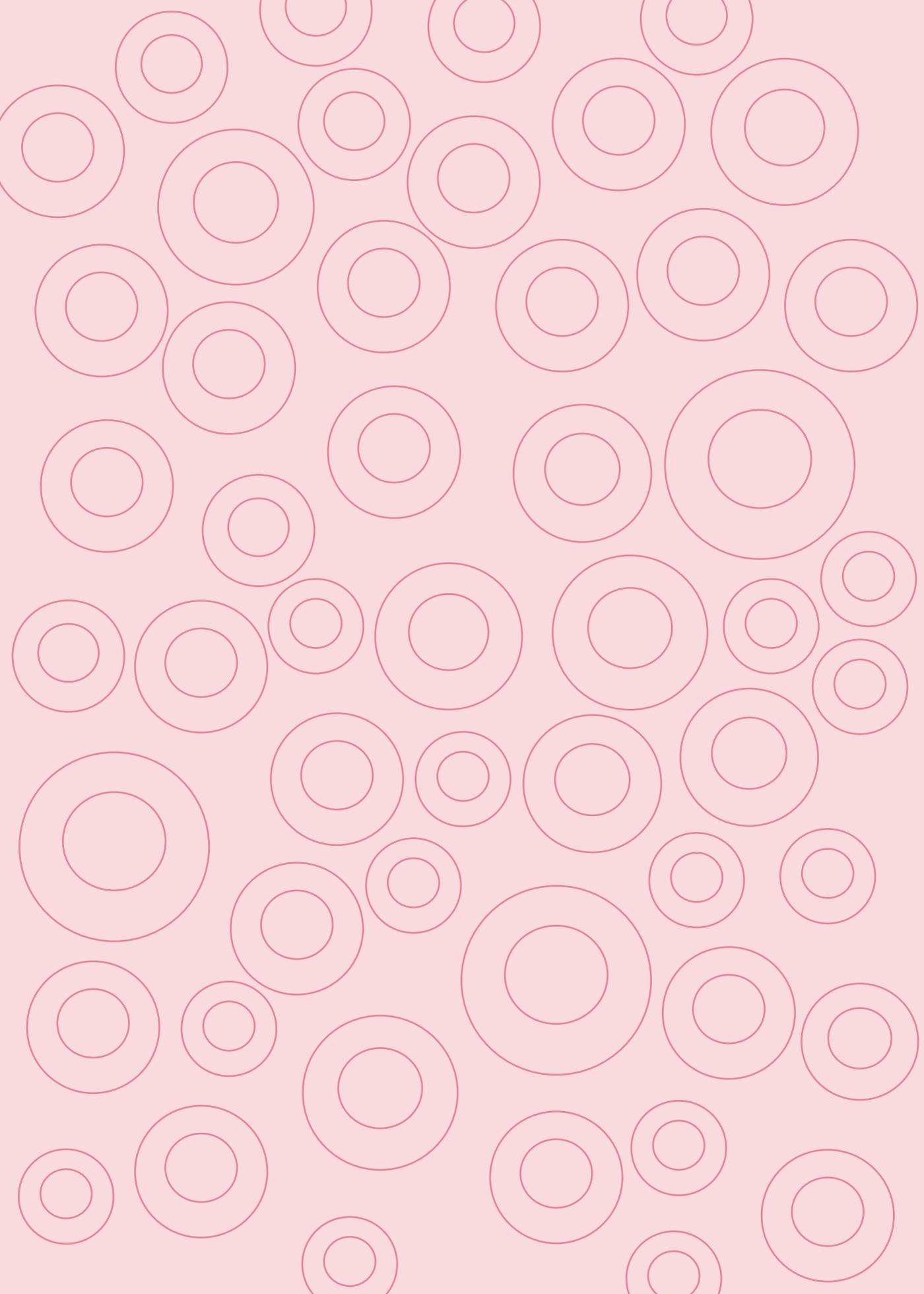
- ▶ Avaliação psicológica especializada.
- ▶ Psicoterapia breve focal (foco e duração pré-definidos, em consenso com o paciente, estabelecimento de ponto de urgência e aferição de resultados para o autoconhecimento de forças e fragilidades).
- ▶ Melhor ajustamento à vida, a despeito da doença.
- ▶ Orientação e suporte individual e em grupo.
- ▶ Assistência continuada a pacientes e familiares.
- ▶ Assistência continuada à equipe profissional de saúde (subsídios ao manejo emocional do paciente e da família, estímulo à reflexão sobre os conflitos do cuidar, espaço para elaboração de sentimentos de frustração e impotência dos próprios profissionais).
- ▶ Formação de multiplicadores (replicação do Manual de Atuação), para maior amplitude de ação nos diversos contextos de atendimento à pessoa com talassemia.
- ▶ Contato com escolas ou com os locais de trabalho do paciente sempre que isso for necessário para o seu melhor desempenho.

Considerações finais

Estas orientações devem ser permanentemente avaliadas pela equipe multiprofissional que cuida da pessoa com talassemia, a fim de garantir a absoluta coerência e consistência com os pressupostos que as fundamentam, a partir de indicadores previamente definidos.

Bibliografia

- BLEGER, J. O grupo como instituição e o grupo nas instituições. In: KAES, R. et al. (Ed.). **A instituição e as instituições**: estudos psicanalíticos. Tradução de: J. P. Neto. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1991. p. 59-712. Obra original publicada em 1988.
- CHIATTONE, H. B. C. A significação da Psicologia no contexto hospitalar. In: ANGERAMI-CAMON, V. A. (Org.). **Psicologia da Saúde**: um novo significado para a prática clínica. São Paulo: Pioneira Psicologia, 2000. p. 73-165.
- DOLTO, F. **Inconsciente e destinos**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1989.
- GOROSTIZA, L. O sintoma como mensagem. In: FUNDACAO CAMPO FREUDIANO. **O sintoma-charlatao**: textos reunidos pela Fundação do Campo Freudiano. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2007. p. 95-100.
- LAPLANCHE, J.; PONTALIS, J. B. **Vocabulário de psicanálise**. 4. ed. São Paulo: Martins Fontes, 2001.
- MANONNI, M. **A primeira entrevista em psicanálise**. Rio de Janeiro: Campus, 1982.
- NGERAMI, V. A. **Tendência em Psicologia hospitalar**. São Paulo: Thompson Learning, 2004.
- ROSEMBERG, A. M. S. (Org.). **O lugar dos pais na psicanálise de crianças**. São Paulo: Escuta, 1994.
- SPLITZ, R. A. **O primeiro ano de vida**: um estudo psicanalítico do desenvolvimento normal e anômalo das relações objetais. São Paulo: Martins Fontes, 1979.



Qualidade de vida

*Eliana Litsuko Tomimatsu Shimauti*³⁶

*Marcela Ganzella*³⁷

*Vânia Lúcia de Lima Melo*³⁸

A pessoa com talassemia beta maior ou intermediária pode desfrutar de um estilo de vida normal quando o serviço de assistência hematológica disponibilizar o suporte terapêutico adequado e os cuidados multiprofissionais e multidisciplinares que possibilitem a redução da interferência da doença na vida pessoal e social. A proposta não é mais simplesmente a sobrevivência, mas a sobrevivência com uma boa qualidade de vida. Avanços no tratamento de doenças crônicas, como a talassemia, propiciam um suporte clínico, psicológico e emocional de qualidade, o que implica ter uma expectativa de vida longa e plena. Desse modo, os pacientes podem obter uma educação, ter um emprego, estar em um relacionamento, casar e ter uma família.

Aliado às melhorias no tratamento, o conhecimento sobre a prevenção das complicações tem propiciado que um grande número de pessoas com hemoglobinopatias atinja a vida adulta. O objetivo de qualquer protocolo terapêutico deve ser, portanto, permitir que os pacientes aceitem a sua condição e se concentrem em alcançar a satisfação na vida. Assim, é importante entender quais são as expectativas da pessoa com talassemia beta maior ao atingir a idade adulta. Instrumentos para medir essas expectativas, com questionário específico para essa população, têm sido desenvolvidos e validados. Estudos para a faixa etária entre 30 e 40 anos – os quais avaliam a rede de suporte social, o sentimento de ter sua própria família, a progressão na carreira e a capacidade de manter suas atividades diárias – podem ser uma ferramenta útil para se compreender a visão de vida das pessoas com talassemia beta maior na fase adulta e promover um melhor ajustamento psicossocial à doença, para que a pessoa tenha uma vida o mais normal possível e realize seus sonhos.

O profissional de enfermagem desempenha um papel fundamental na preparação do paciente para enfrentar os desafios que a doença impõe. Um dos aspectos desse papel é o de encorajar os pacientes a seguir corretamente um

³⁶ Professora adjunta; farmacêutica-bioquímica; mestre em Ciências Biológicas e doutora em Genética/Universidade Estadual de Maringá/PR; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

³⁷ Enfermeira do Hemocentro de Ribeirão Preto/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

³⁸ Assistente social; mestre em Ciência Política/Hemocentro do Amazonas/AM; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAHU/SAS/MS.

regime de tratamento de forma consistente. Esse apoio começa com ênfase na necessidade de manter o tratamento regular ou cuidados preventivos, sem interrupção ou atraso, bem como orientação e segurança sobre os aspectos práticos da assistência ao paciente. Envolve ainda a capacidade de ajudar as famílias a alcançar a independência do serviço ou do hospital, de educar os pacientes e os pais e de facilitar contatos, conforme necessário, com outros profissionais de saúde, como psicólogos e assistentes sociais, entre outros. Isso ajudará a garantir que sejam evitadas as complicações desnecessárias e, assim, preservar a qualidade de vida. Preparar os pacientes para os desafios da vida consiste em capacitá-los a seguir o regime de tratamento com menor dificuldade possível. Isso significa fornecer o tratamento em um horário mais conveniente, minimizando a interferência com as exigências da escola ou do trabalho.

Crianças e adolescentes com talassemia beta maior também necessitam de seguimento com psicólogos para atingir seu potencial, uma vez que enfrentam problemas com depressão, ansiedade, qualidade de vida e comportamento quando comparados com pares sem talassemia. Além disso, o cuidado não é apenas para o paciente, mas também para seu cuidador. A saúde mental e a qualidade de vida relacionada à saúde também estão comprometidas nos cuidadores. Observou-se que os pontos do questionário sobre depressão e os níveis de ansiedade foram iguais tanto para pacientes quanto para seus cuidadores, afetando de forma negativa seus aspectos físicos e mentais e, conseqüentemente, sua qualidade de vida. Além do tratamento específico da talassemia, eles necessitam curar os aspectos psicológicos da doença.

Portanto, quando se trata de uma doença crônica, que requer cuidados pelo resto da vida, tal como é o caso, por exemplo, da talassemia beta maior, a importância do suporte por uma equipe multiprofissional é mais evidente. O serviço social tem a finalidade de garantir seus direitos assegurados pela lei e cuja não observância possa vir a prejudicar o tratamento e a evolução, além de orientá-los quanto ao seu empoderamento no sentido de controle da patologia.

No contexto social, é determinante que a equipe interdisciplinar reconheça que, além da herança genética, que influencia o funcionamento biológico do organismo, existem determinantes sociais, como renda, grau de escolaridade, alimentação, moradia e o acesso aos serviços de saúde especializados.

Nesse cenário, o assistente social assume importância fundamental na atenção à pessoa com doenças crônicas. Ele é o profissional responsável por acompanhar a dinâmica social do indivíduo e orientá-lo para garantir seus direitos ligados a questões como saúde, habitação, educação e emprego, entre outros. O assistente social deve trabalhar pela autonomia do sujeito, pela emancipação do sujeito social.

Cabe ao assistente social intervir nas questões sociais, por onde perpassa a vida das pessoas com talassemia, visualizando holisticamente como a doença

interfere em todos os âmbitos da vida da pessoa, em sua família, lazer e trabalho, necessitando muitas vezes de intervenção de outras políticas públicas.

Os pacientes que se sentem socialmente ou profissionalmente isolados, que não se sentem integrados ou reconhecidos como membros da sociedade, com o seu devido valor, tornam-se frustrados e desmoralizados, perdendo a motivação para administrar as exigências que a doença lhes impõe. Tais sentimentos tendem a surgir no final da adolescência e na idade adulta, em torno de questões pertinentes ao relacionamento afetivo, desenvolvimento de carreira e independência financeira.

Nesse contexto, o papel da equipe multiprofissional é fundamental no apoio à pessoa com talassemia beta maior ou intermediária, pois tal equipe pode atuar como interlocutora entre professores e empregadores e contribuir para a promoção da saúde e a melhoria da qualidade de vida desse paciente. Além disso, pode estabelecer o canal de comunicação tanto com gestores e profissionais de saúde quanto com diversos setores da sociedade para possibilitar as estratégias eficazes para defender os interesses do paciente, auxiliando-o a combater o desconhecimento que acarreta a discriminação.

Bibliografia

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALESEMIA. **Apoio à equipe de Saúde**. São Paulo, [201?]. Disponível em: <<http://www.abrasta.org.br/equipe-multiprofissional-talassemia>>. Acesso em: 25 nov. 2015.

BEHDANI, F. et al. Psychological Aspects in Children and Adolescents With Major Thalassemia: A Case-Control Study. **Iranian Journal of Pediatrics**, [S.l.], v. 25, n. 3, p. e322, June 2015.

BOONCHOODUANG, N. et al. Health-Related Quality of Life in Adolescents with Thalassemia. **Pediatric Hematology Oncology**, [S.l.], v. 32, n. 5, p. 341-348, Aug. 2015.

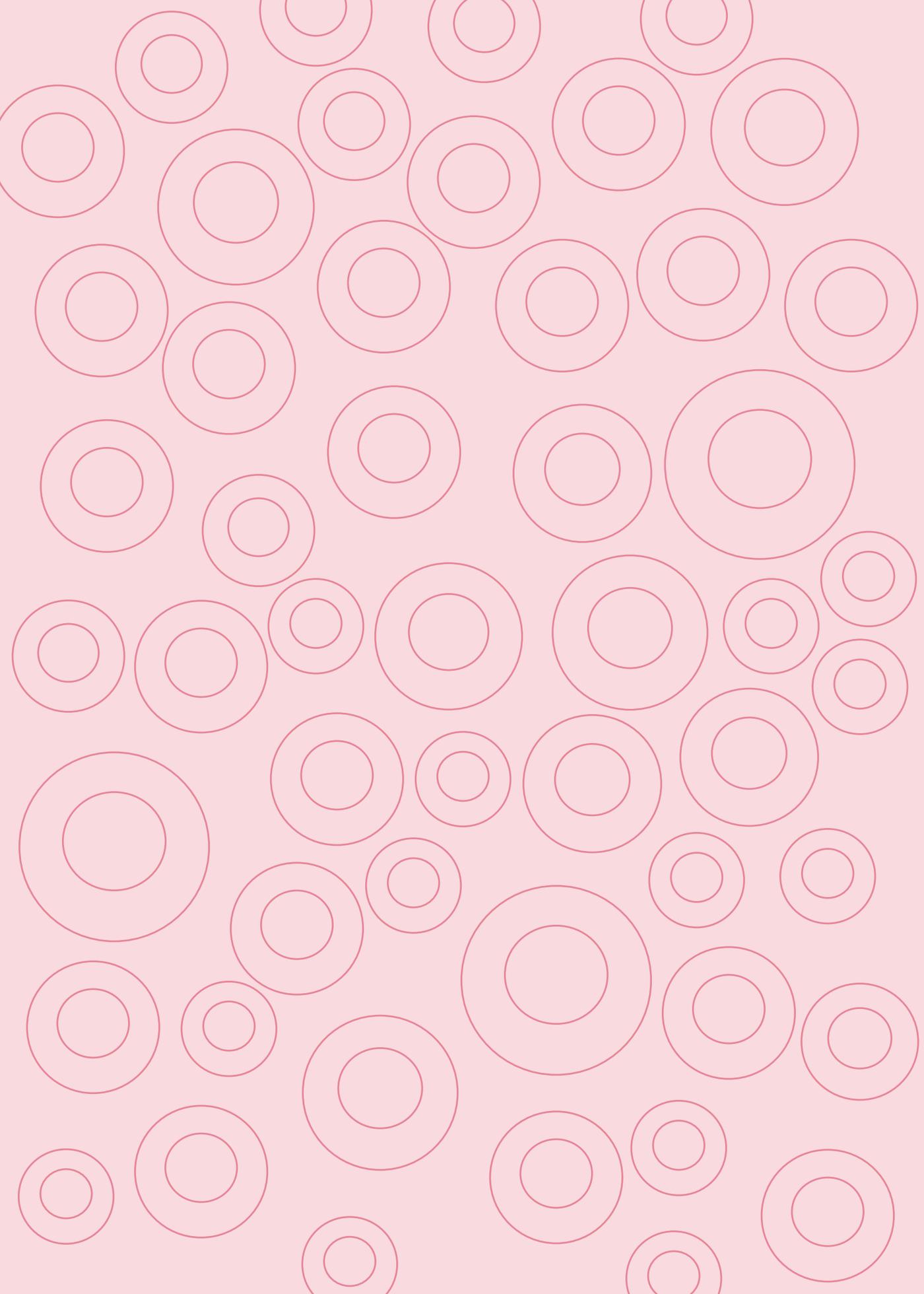
KOUTELEKOS, I. G. et al. Development and Validation of a Multidimensional Expectation Questionnaire for Thalassaemia Major Patients. **Global Journal of Health Science**, [S.l.], v. 8, n. 2, p. 47363, June 2015. doi: 10.5539/gjhs.v8n2p77.

SLAVEC, V. B. **Aspectos psicossociais em portadores de Talassemia na transição para vida adulta**: um estudo de seguimento. 2008. 254 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Departamento de Psicologia e Educação, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2008.

THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION. **A guide for the hemoglobinopathy nurse**. Nycosia: Team up Creations, 2012. 124 p.

_____. **Guidelines for the clinical management of thalassaemia**. 2nd ed. Nycosia: Team up Creations, 2008. 199 p.

YENGIL, E. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with beta thalassemia major and their caregivers. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, [S.l.], v. 7, n. 8, p. 2165-2172, Aug. 2014.



Adesão ao tratamento

Mônica Pinheiro de Almeida Verissimo³⁹
Carmen Cunha Mello Rodrigues⁴⁰

A pessoa com talassemia grave apresenta inúmeros compromissos relacionados aos vários aspectos do tratamento. Sabe-se que a adesão ao tratamento, medicamentoso ou não, é fundamental para o sucesso da terapia instituída pelo médico que compõe a equipe multiprofissional. Assim, é de fundamental importância incentivar, monitorar e individualizar a adesão ao tratamento.

Embora muitos pesquisadores relacionem a adesão ao tratamento com a adesão à medicação, esse termo se refere a numerosos outros comportamentos inerentes à saúde que vão além do simples seguimento da prescrição de medicamentos. Envolve aspectos referentes ao sistema de saúde, fatores socioeconômicos, além de aspectos relacionados ao tratamento, ao paciente e à própria doença.

A questão da não adesão ao tratamento medicamentoso prescrito também tem tomado importância nas últimas décadas e também passa a ser mais uma preocupação no âmbito da equipe multiprofissional. Assim, são de fundamental importância a conceituação da aderência e a discussão destes aspectos neste tema em específico.

No *site* da Wikipédia encontra-se o conceito de que a aderência é o ato de aderir; adesão, apoio, suporte; qualidade do que é aderente; união, junção, ligação de dois corpos; força de resistência entre duas superfícies.

Os autores Leite e Vasconcelos (2003) conceituam a aderência como a escolha livre do indivíduo em adotar, ou não, certa recomendação.

O Projeto Adesão da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2003), por exemplo, utiliza uma fusão de outras duas definições de Haynes (1979) e Rand (1993), que conceituam a adesão como o grau em que os comportamentos de uma pessoa, a partir da ingestão da medicação, do seguimento da dieta e das mudanças no estilo de vida, correspondem e concordam com as recomendações de um médico ou de outro profissional de saúde. Ressalta-se que

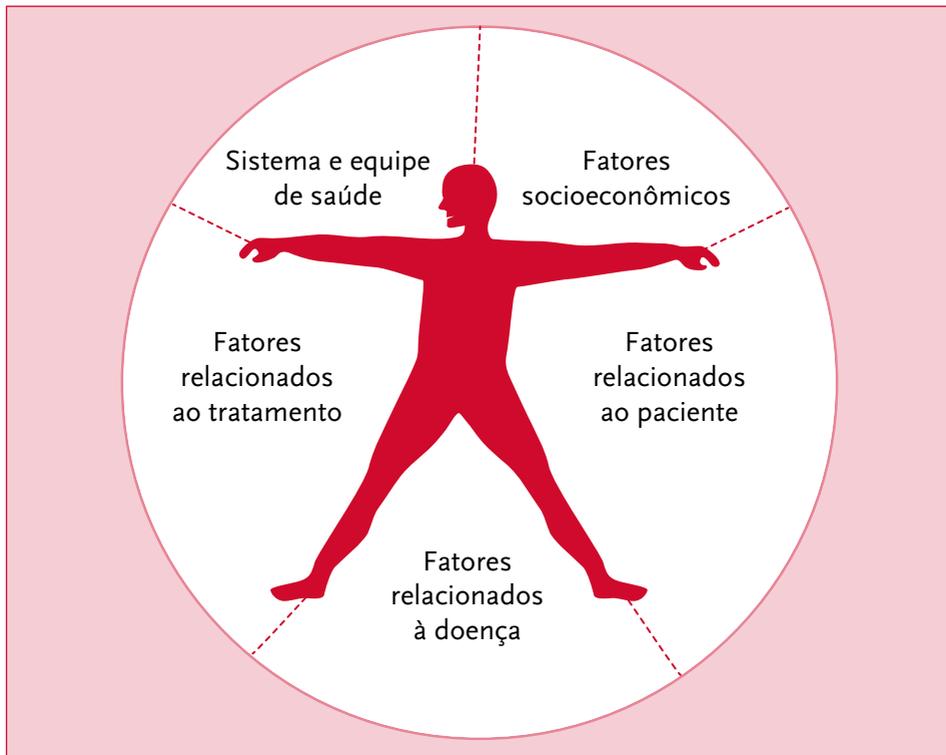
³⁹ Médica hematologista e hemoterapeuta pediátrica do Centro Infantil Boldrini, de Campinas/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

⁴⁰ Enfermeira do Centro Infantil Boldrini, de Campinas/SP.

as definições de adesão devem sempre abranger e reconhecer a vontade do indivíduo em participar e colaborar com o seu próprio tratamento, o que não é abordado em algumas concepções.

Para a OMS, a adesão é um fenômeno multidimensional determinado pela interação de cinco fatores (Figura 8), denominados como “dimensões”, no qual os fatores relacionados ao paciente são apenas um determinante. A opinião comum de que os pacientes são unicamente responsáveis por seguir seu tratamento é enganadora e reflete o equívoco mais comum de como outros fatores afetam o comportamento e a capacidade da pessoa de aderir ao seu tratamento.

Figura 8 – As cinco dimensões da adesão, de acordo com a OMS



Fonte: (HAYNES, 1979; OMS, 2003)

Esses fatores estão interligados e compreendem a essência da questão da adesão. Analisar a importância que estes aspectos têm no processo de adesão facilita o entendimento deste quebra-cabeça.

Essas dimensões devem ser conhecidas de forma que se avaliem estratégias de atuação em cada área na qual tal dimensão se estabelece. São elas:

- ▶ Sistema de saúde e equipe: estratégias devem ser construídas para individualizar e simplificar a terapia, dividir decisões sobre o tratamento com o paciente e sua família, avaliar frequentemente a aderência e estabelecer uma equipe multiprofissional.
- ▶ Fatores socioeconômicos: dificuldades no acesso à medicação, dificuldades na sua locomoção para ir ao centro receber transfusão ou passar por atendimento de outros profissionais, como cardiologistas, endocrinologistas, etc. O absenteísmo escolar ou no trabalho também tem papel nesses fatores socioeconômicos.
- ▶ Fatores relacionados à doença: seguir a prescrição médica implica aceitar interferência no dia a dia, estigmatizando o paciente que tem doença crônica. Embora a doença seja uma parte proeminente e importante de quem são esses pacientes, não é tudo o que eles são.
- ▶ Fatores relacionados ao paciente: perda do entusiasmo inicial com a vinda de uma terapia menos difícil de ser usada, desejo de independência, foco no aqui e no agora (em vez de no futuro) e perda do conhecimento das consequências da sobrecarga de ferro.
- ▶ Fatores relacionados ao tratamento: tolerância à transfusão e à quelação, sabor e textura do quelante oral, menor efeito adverso, menos difícil de ser usado. A questão da transfusão reflete impacto na rotina do dia a dia, nos horários, no tempo despendido e demorado, na não percepção de benefícios (principalmente imediatos), na dor da punção, na sobrecarga de ferro (inimigo invisível) e na demora em perceber os efeitos deletérios aos vários órgãos do corpo.

Apesar de todas essas questões trabalhosas relacionadas ao tratamento, deve-se lembrar de que houve um aumento na sobrevida desses pacientes desde a instituição da transfusão e da terapia quelante.

Por que os pacientes não aderem ao tratamento? Quais são as razões para esta atitude? Um estudo que avaliou as razões da não adesão citadas pelos pacientes constatou que 30% dos indivíduos não tomavam a medicação por esquecimento, 16% referiram outras prioridades, 11% optaram por tomar uma dose menor do que a prescrita, 9% alegaram falta de informações e 7% declararam fatores emocionais. O mesmo estudo mostrou que 27% dos indivíduos avaliados não souberam dar uma razão para a baixa adesão ao tratamento.

O que acarreta uma não adesão?

Já foi demonstrado que 50% das orientações médicas são esquecidas quase que imediatamente após a consulta. Em pessoas com diabetes ou insuficiência cardíaca, apenas 42% tomavam corretamente seus medicamentos.

Cerca de 50% das crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) tomavam corretamente seus medicamentos e, assim, nem a gravidade da doença nem a característica dos pacientes determinam a não adesão.

O que acarreta a não adesão?

Os pacientes e seus familiares têm suas próprias concepções sobre a ingestão de medicamentos e somente uma parte dessa concepção vem do médico. As pessoas avaliam as drogas de acordo com o que eles sabem sobre doenças e medicamentos, inclusive julgando alguns ineficazes quando o principal efeito terapêutico não é alcançado. A partir daí, a decisão de interromper o tratamento é um método empírico racional para testar sua visão de eficácia da droga. A não adesão pode resultar, também, de uma incompatibilidade do regime terapêutico com o contexto de vida do paciente.

De acordo com Conrad (1985), o paciente não está preocupado em desobedecer ou não aderir ao receituário médico, mas sim em lidar com sua condição de vida da forma que lhe convenha e que lhe permita maior autocontrole e liberdade.

Quanto aos aspectos educacionais referentes à adesão, sabe-se que o fornecimento de informações necessárias, por si só, não garantirá subsequente cooperação. O conhecimento sobre a doença e o tratamento é essencial, mas não é suficiente para a adesão, pois mudanças no comportamento possuem determinantes muito mais complexos do que a simples informação. Mas aqueles que se mostraram insatisfeitos com as informações têm maior chance de não aderir ao tratamento.

Nesse aspecto é que a equipe multiprofissional desempenha papel-chave, já que a visão integrada do paciente nos vários olhares promove uma melhoria na atenção do cuidado e é justamente esta faceta de integralidade que acarreta o aumento da adesão ao tratamento.

Estudo publicado, em 2014, por Trachtenberg e colaboradores mostrou que pessoas com talassemia grave com alta aderência ao tratamento eram aquelas que tinham trocado de quelantes e tinham estabelecido uma rotina para facilitar a adesão ou sentiam-se no controle de seu regime terapêutico ou, ainda, poderiam entender melhor a necessidade de adesão ao tratamento. Já as que tinham baixa adesão eram aquelas com problemas em preparar as medicações ou que apresentaram eventos adversos em ambos os quelantes. Estratégias que equilibrem os vários aspectos da vida do indivíduo (escola, família, trabalho, etc.) facilitarão a adesão ao tratamento.

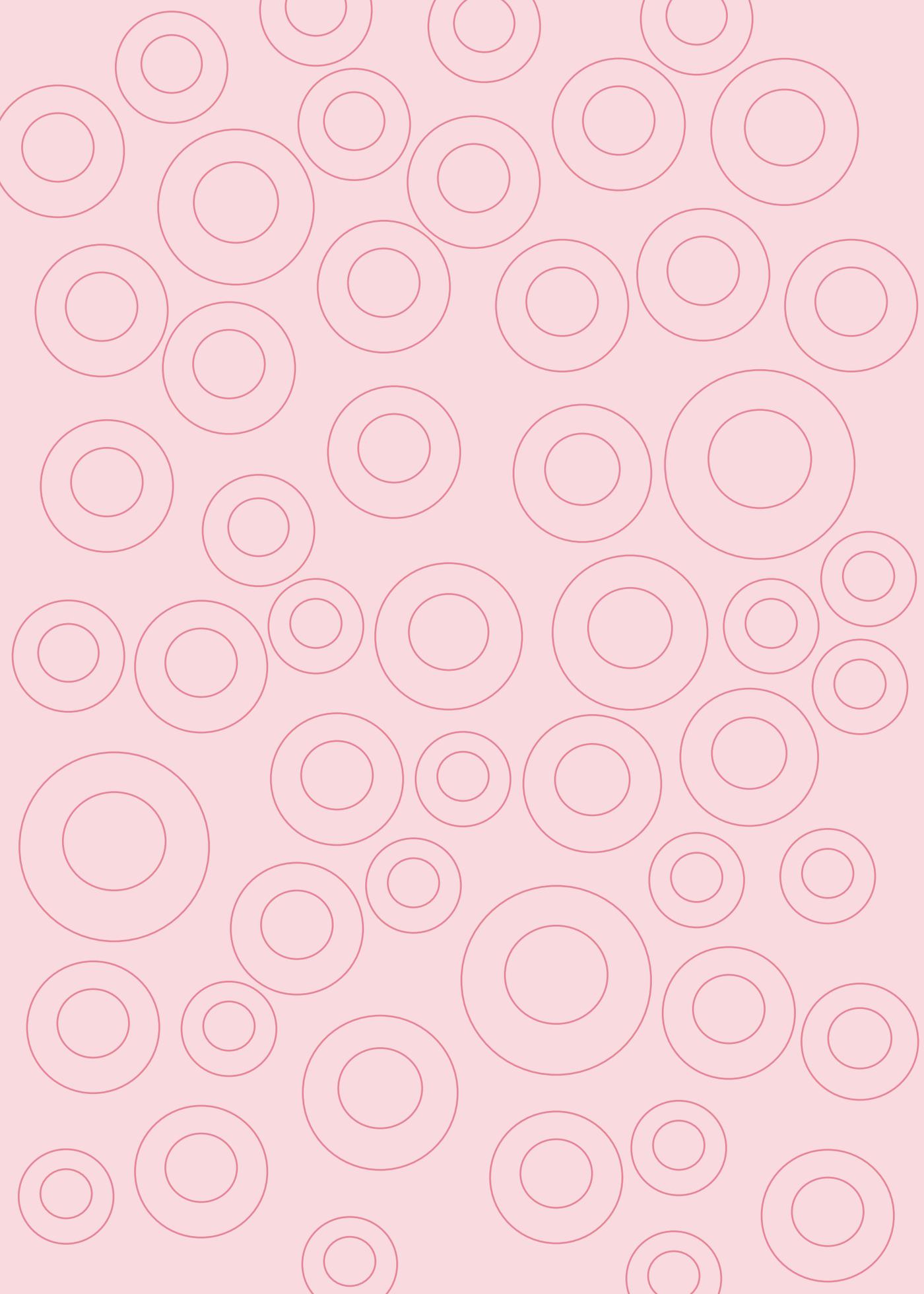
A adesão é uma escolha do paciente, mas deve haver um canal de comunicação no qual os profissionais de saúde devem esclarecer dúvidas, expectativas e anseios, ajudando a construir uma vida com qualidade. Ações devem ser elaboradas envolvendo pacientes, familiares e a equipe multiprofissional, para a melhoria da adesão.

Referências

- CONRAD, P. The meaning of medication: another look at compliance. **Social Science and Medicine**, [S.l.], v. 20, n. 1, p. 29-37, 1985.
- HAYNES, R. B. **Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment**. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1979.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Adherence to long-term therapies: evidence for actions**. Geneva: World Health Organization, 2003.
- RAND, C. S. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. **American Journal of Cardiology**, [S.l.], v. 72, p. 68D-74D, 1993.
- TRACHTENBERG, F. L. et al. Thalassemia Clinical Research Network. Relationship among chelator adherence, change in chelators, and quality of life in thalassemia. **Quality of Life Research**, [S.l.], v. 23, n. 8, p. 2277-2288, Oct. 2014.
- WIKCIONÁRIO. **Aderência**. 2012. Disponível em: <<http://pt.wiktionary.org/wiki/aderência>>. Acesso em: 24 nov. 2015.

Bibliografia

- BORGNA-PIGNATTI, C. et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. **Haematologica**, [S.l.], v. 89, n. 10, p. 1187-1193, 2004.
- CRAMER, J. Identifying and improving compliance patterns. In: CRAMER, J. A.; SPILKER, B. **Patient compliance in medical practice and clinical trials**. New York: Raven Press, 1991. p. 387-392.
- GUSMÃO, J. L.; MION JR., D. Adesão ao tratamento: conceitos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 23-25, 2006.
- LEITE, S. N.; VASCONCELOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003.
- OLIVEIRA, B. M. et al. Clinical and laboratory evaluation of compliance in acute lymphoblastic leukaemia. **Archives of Disease in Childhood**, [S.l.], v. 89, n. 8, p. 785-788, Aug. 2004.
- PORTER, J. B.; EVANGELI, M.; EL-BESHLAWY, A. Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. **International Journal of Hematology Research**, [S.l.], v. 94, n. 5, p. 453-460, Nov. 2011.
- SHOPE, J. T. Medication compliance. **Pediatric Clinics of North America**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 5-21, Feb. 1981.
- TEBBI, C. K. Treatment compliance in childhood and adolescence. **Cancer**, [S.l.], v. 15, n. 71, p. 3441-3449, May 1993. Suppl. 10.



Ambulatório de transição

Sandra Regina Loggetto⁴¹

Ambulatório de transição é aquele onde os adolescentes/adultos jovens passam por um processo dinâmico para o atendimento das suas necessidades individuais em relação à saúde, prosseguindo da infância para a idade adulta. O objetivo deste ambulatório é maximizar e potencializar o atendimento de qualidade, sem interrupção, quando a pessoa passa do cuidado do pediatra para o cuidado do clínico. No caso da talassemia, é quando transcorre do cuidado do hematologista pediatra para o cuidado do hematologista clínico.

A importância do ambulatório de transição está no fato de que esta fase da vida do adolescente/adulto jovem pode gerar medo da mudança, necessitando de suporte biopsicossocial e do estabelecimento de um relacionamento de confiança com a nova equipe de cuidadores, além de se evitar o término abrupto do tratamento pediátrico. As informações médicas desde o nascimento são passadas para a nova equipe nesse ambulatório. Com a melhoria da sobrevivência das pessoas com talassemia maior, problemas de saúde relacionados com o envelhecimento surgem e são os clínicos que estão treinados e habituados a essas situações. Pessoas com talassemia intermediária também são candidatas ao ambulatório de transição.

Para o sucesso desse processo, o início do ambulatório de transição deve ter como base a maturidade da pessoa e não a idade, uma vez que o adolescente pode não estar preparado para a transição pediatria/adulto.

No Brasil, a sobrevivência das pessoas com talassemia maior também aumentou devido à capacitação dos hematologistas pediatras e clínicos, à qualidade do sangue transfundido, ao acesso aos três quelantes de ferro disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), às equipes multiprofissionais qualificadas e atuantes e à padronização da terapia quelante de ferro. Assim, estratégias para viabilizar o ambulatório de transição devem ser definidas entre as equipes para eliminar possíveis barreiras, como resistência dos pediatras e clínicos à mudança, aceitação da família/pessoa com talassemia, idade X maturidade da pessoa com talassemia, dificuldade de acesso ao tratamento com hematologista clínico, falta de protocolos de transição, falta de mecanismos para controlar a transição, entre outros.

⁴¹ Médica hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo/SP; membro da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS.

As estratégias da transição devem ser discutidas entre os hematologistas pediátricos e clínicos para a adequação à realidade de cada serviço. Como exemplo, pode-se pensar em visitas guiadas ao serviço de hematologia clínica, reuniões com familiares e pessoas com talassemia para explicar essa nova situação, pôsteres com informações da equipe pediátrica e da equipe clínica (incluindo informações físicas sobre o novo setor em que será atendido), pôsteres que expliquem por que o ambulatório de transição é importante, como será o plano de ação para essa nova fase da vida da pessoa com talassemia, além de definirem metas para se alcançar a transição, entre outros.

As dificuldades em relação ao ambulatório de transição ocorrem no mundo todo. Bryant e Walsh (2009) revisaram a literatura e concluíram que, em relação às hemoglobinopatias, os principais problemas foram referentes à falta de suporte para a transição, à limitação dos programas de transição e à resistência à transição para o ambulatório de adultos. Essa revisão tem algumas limitações, porque os estudos são de centros individuais, retrospectivos, não randomizados, com pequeno número de pacientes, com falta de validação dos dados. Além disso, não se sabe se é possível replicá-los em outros centros. Porém, com essa revisão, é possível refletir sobre o tema do ambulatório de transição e avaliar se as sugestões fornecidas são pertinentes a cada serviço. No Quadro 5, observam-se esses problemas e as sugestões de resolução.

Quadro 5 – Principais problemas observados nos casos de hemoglobinopatias em relação ao ambulatório de transição

Dificuldades	Recomendações
Falta de suporte para a transição (falta de: tempo para planejar a transição, recursos, pessoal, tempo para treinamento, acesso a serviço de saúde)	<ul style="list-style-type: none"> • Individualizar a transição para as necessidades de cada serviço • Considerar a transição um processo contínuo • Início precoce como um time = pediatra + adulto + equipes multiprofissionais e multidisciplinares + paciente e familiares • Capacitação da equipe de adultos • Resumo do seguimento desde o nascimento
Limitação dos programas de transição	<ul style="list-style-type: none"> • Estimular o paciente a entender sua doença • Ensinar o autocuidado • Contato da família e do adolescente com a clínica de adultos • Determinar objetivos e tempo de execução de cada fase da transição • Capacitação da equipe que vai receber o paciente
Resistência à transição para o ambulatório de adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a transição quando o jovem tiver maturidade • Estabelecer o programa de transferência • Encorajar o jovem e seus familiares e deixar que eles falem de suas expectativas • Ouvir e respeitar as opiniões do jovem • Permitir decisões em conjunto

Fonte: Autoria própria.

Felizmente, a discussão sobre ambulatorio de transiçao é uma realidade brasileira, pois reflete o sucesso do tratamento durante a infância e a adolescência, permitindo que as pessoas com talassemia maior e intermediária cheguem à idade adulta. Temos de ter a consciência de que a transiçao não é um evento, mas sim um processo (SOCIETY FOR ADOLESCENT MEDICINE, 1995), e de que a transiçao demora e deve ser adaptada à realidade de cada país ou serviço.

Referências

BRYANT, R.; WALSH, T. Transition of the Chronically Ill Youth With Hemoglobinopathy to Adult Health Care An Integrative Review of the Literature. **Journal of Pediatric Health Care**, [S.l.], v. 23, n. 1, p. 37-48, Jan./Feb. 2009.

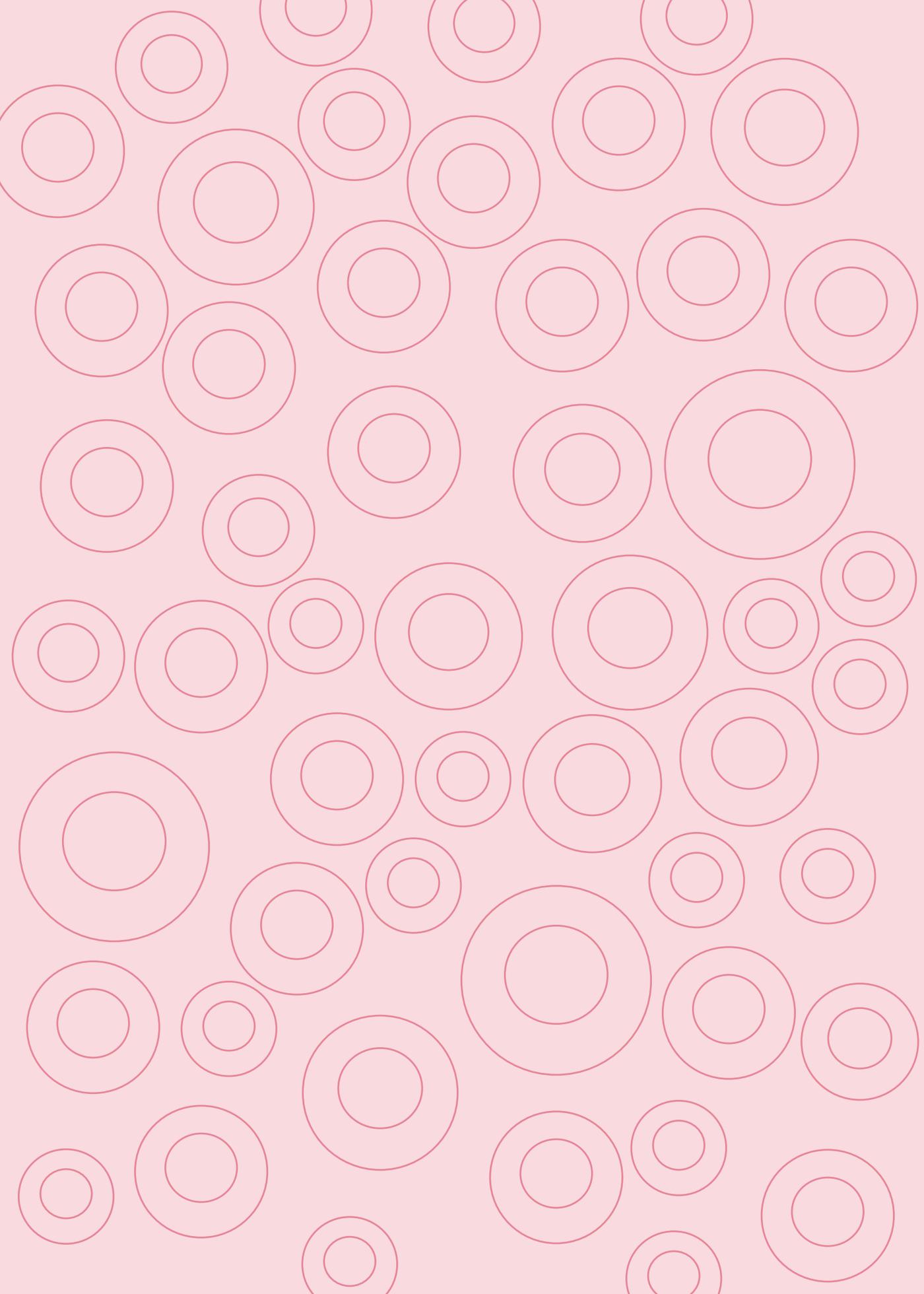
SOCIETY FOR ADOLESCENT MEDICINE. Summary of conference recommendations. **Journal of Adolescent Health**, [S.l.], v. 17, p. 6-9, 1995.

Bibliografia

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al. A consensus statement on health care transition for young adults with special health care needs. **Pediatrics**, [S.l.], v. 110, p. 1304, 2002.

LEVINE, L.; LEVINE, M. Health care transition in thalassemia: pediatric to adult-oriented care. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.l.], v. 1202, p. 244-247, 2010.

VERISSIMO, M. P. et al. Brazilian thalassemia association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 35, p. 428-434, 2013.



Endereços importantes

Associação Brasileira de Talassemia – Abrasta

Rua Pamplona, 518 – 5º andar, Jardim Paulista

CEP: 01405-000 – São Paulo/SP

Telefone: (11) 3149-5190

Site: <http://www.abrasta.org.br>

Serviços de Assistência Hematológica às Pessoas com Talassemias

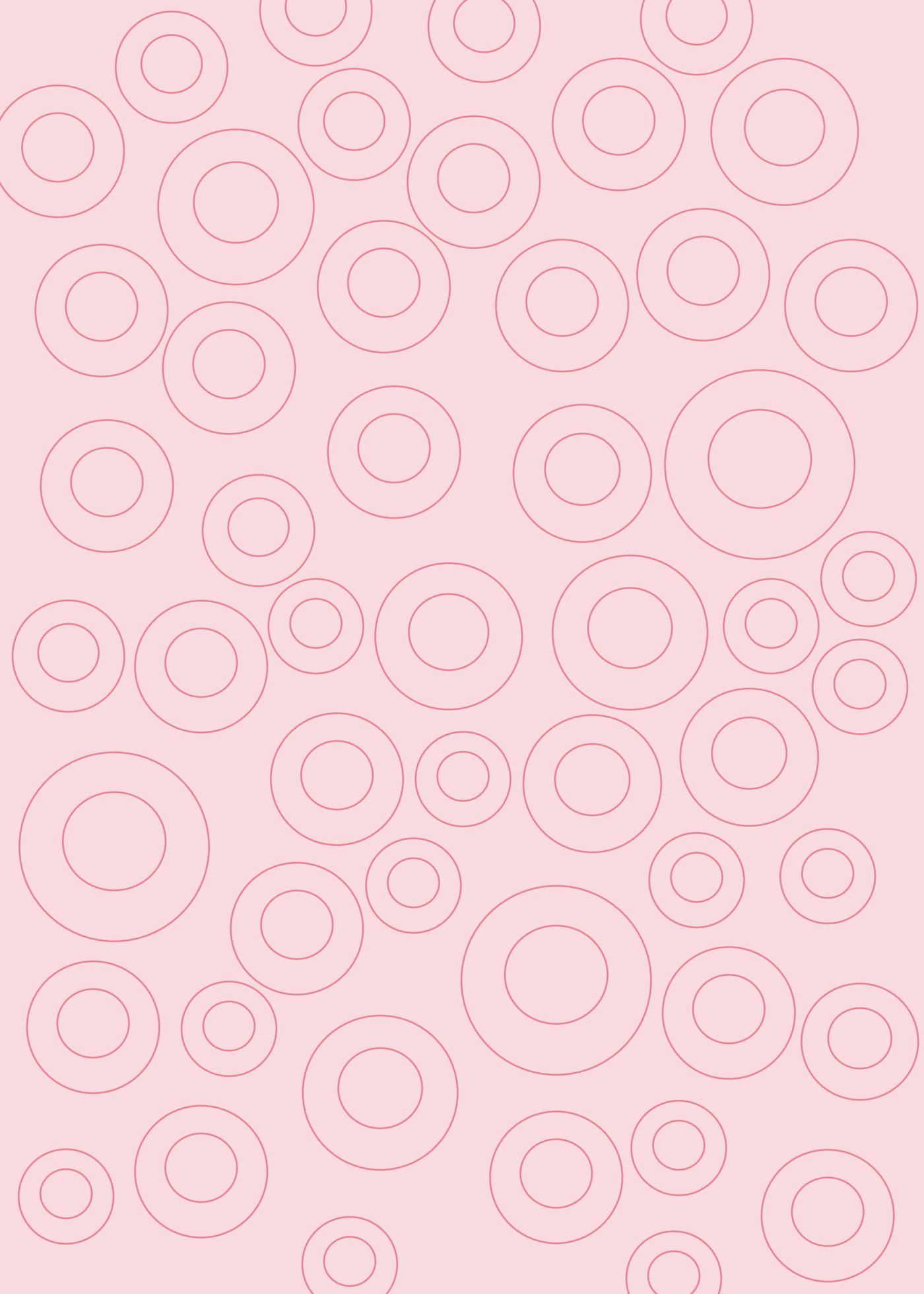
Região Centro Oeste		
Instituição	Endereço	Telefone
Distrito Federal FHB – Fundação Hemocentro de Brasília pr@fhb.df.gov.br	SMHN Quadra 3 Conj. A bloco 3, Asa Norte, CEP: 70710-100 Brasília/DF	(61) 3327-4774 (61) 3327-4447 (61) 3327-4462
Distrito Federal Hospital de Base do Distrito Federal	SMHS – Área Especial Quadra 101, Asa Sul, CEP: 70330-150 Brasília/DF	(61) 3315-1200
Distrito Federal Hospital da Criança de Brasília José Alencar	SAIN Lote 4-B, Asa Norte, CEP: 70330-150 – Brasília/DF	(61) 3025-8350
Goiás Hemogo – Centro de Hemoterapia e Hematologia de Goiás	Av. Anhanguera 5.195, Setor Coimbra, CEP: 74535-010 Goiânia/GO	(62) 3201-4856 (62) 3201-4585 (62) 3201-4858
Goiás Hospital de Clínicas – Universidade Federal de Goiás	Primeira Avenida s/nº, Setor Universitário, CEP: 74605-050 Goiânia/GO	(62) 3269-8394
Mato Grosso Hemomat – Centro de Hemoterapia e Hematologia de Mato Grosso hemo@ses.mt.gov.br redehemo@ses.mt.gov.br	Rua 13 de junho nº 1055, Porto, CEP: 78020-000 Cuiabá/MT	(65) 3623-0044 (65) 3622-0856
Mato Grosso do Sul Hemosul – Centro de Hemoterapia e Hematologia de Mato Grosso do Sul diretoria@hemosul.ms.gov.br	Av. Fernando Correa da Costa nº 1.304, Centro, CEP: 79004-310 Campo Grande/MS	(67) 3312-1502 (67) 3312-1500
Mato Grosso do Sul Hospital Regional	Av. Eng. Luthero Lopes 36, Aero Rancho V, CEP 79084-180 Campo Grande/ MS	(67) 3375-2590
Mato Grosso do Sul Hospital Universitário	Av. Senador Filinto Muller s/n, Vila Ipiranga, CEP: 79080-190 Campo Grande/MS	(67) 3345-3302

Região Nordeste		
Instituição	Endereço	Telefone
Alagoas Hemoal – Centro de Hematologia e Hemoterapia de Alagoas hemoal@saude.al.gov.br	Av. Jorge de Lima, nº 58, Trapiche da Barra, CEP: 57010-300 Maceió/AL	(82) 3315-2102 (82) 3315-2106
Alagoas Universidade Federal de Alagoas – Hospital Universitário	Campus A.C. Simões, BR 104, Km 14 Tabuleiro dos Martins CEP: 57072-970 – Maceió/ AL	(82) 3202-3854
Bahia Hemoba – Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia direg.hemoba@hemoba.ba.gov.br	Ladeira do Hospital Geral, s/n Andar 2º, Brotas, CEP: 40280-240 Salvador/BA	(71) 3116-5690 (71) 3116-5604
Ceará Hemoce – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará hemoce@hemoce.ce.gov.br	Av. José Bastos, 3.390 Rodolfo Teófilo, CEP: 60.431-086 Fortaleza/CE	(85) 3101-2275 (85) 3101-2273
Ceará Hospital Infantil Albert Sabin www.hias.ce.gov.br	Rua Tertuliano Sáles, 544 - Vila União, CEP: 60410-794 Fortaleza/CE	(85) 3101-4200
Maranhão Hemomar – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão hemomar_ma@yahoo.com.br	Rua 5 de Janeiro, s/nº Jordoá, CEP: 65040-450 São Luís/MA	(98) 3216-1139 (98) 3216-1100 (98) 3216-1106
Paraíba Hemoíba – Centro de Hematologia e Hemoterapia da Paraíba hemocentrodaparaiba@yahoo.com.br	Av. D. Pedro II, 1.119 Centro, CEP: 58013-420 – João Pessoa/PB	(83) 3218-5690 (83) 3218-7600
Paraíba Universidade Federal da Paraíba – Centro de Ciências Médicas – Ambulatório de Hematologia	Campus I – Jardim Universitário, S/N – Bairro Castelo Branco CEP: 58051-900 – João Pessoa/PB	(83) 3216-7308 (83) 3216-8845
Pernambuco Fundação Hemope – Hospital de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco presidencia@hemope.pe.gov.br	Rua Joaquim Nabuco, 171, Graças, CEP: 52011-040 – Recife/PE	(81) 3182-4600
Piauí Hemopi – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Piauí hemopi@hemopi.pi.gov.br	Rua 1º de Maio, 235, Centro/Sul CEP: 64.001-430 – Teresina/PI	(86) 3221-8319 (86) 3221-8320
Piauí Hospital Infantil Lucídio Portella	Rua Governador Raimundo Artur de Vasconcelos, 220 Centro CEP 6400-450 – Teresina/PI	(86) 3221-3435
Rio Grande do Norte Hemonorte – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Rio Grande do Norte hemodirecaogeral@rn.gov.br	Av. Alexandrino de Alencar, 1.800 Tirol CEP: 59015-350 – Natal/RN	(84) 3232-6701 (84) 3232-6703
Sergipe Hemose – Centro de Hemoterapia de Sergipe claudio.santos.fhs@gmail.com	Av. Tancredo Neves, s/nº Capuxo CEP: 49080-470 – Aracaju/SE	(79) 3225-8003 (79) 3243-8065 (79) 3234-6012

Região Norte		
Instituição	Endereço	Telefone
Acre Hospital das Clínicas do Acre	BR-364 Km 2 – Estrada Dias Martins, Distrito Industrial, CEP: 69919-670 – Rio Branco/AC	(68) 3226-4336 (68) 3226-3715
Amapá Hemoap – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Amapá hemogab@hemoap.ap.gov.br	Av. Raimundo Álvares da Costa, s/nº, Centro, CEP: 68908-170 – Macapá/AP	(96) 3212-6289
Amazonas Hemoam – Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas presidencia@hemoam.am.gov.br hemoam@hemoam.am.gov.br	AV. Constantino Neri, nº 4.397 Chapada CEP: 69.050-001 – Manaus/AM	(92) 3655-0100 (92) 3655-0226
Pará Hemopa – Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará presidencia.hemopa@hemopa.pa.gov.br	Tv. Padre Eutiquio, 2.109, Batista Campos, CEP: 66033-000 – Belém/PA	(91) 3242-6905 (91) 3225-2404 (91) 3242-9100
Rondônia Fhemeron – Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Rondônia fhemeron.ro@gmail.com presidencia@fhemeron.ro.gov.br	Rua Benedito de Souza Brito, s/nº Setor Industrial, CEP: 76821-080 – Porto Velho/RO	(69) 3216-5490 (69) 3216-5489
Rondônia Policlínica Osvaldo Cruz	Av. Governador Jorge Teixeira, s/nº, Distrito Industrial – Porto Velho/RO	(69) 3216-5700
Roraima Hemoraima – Centro de Hemoterapia e Hematologia de Roraima hemoraima@yahoo.com.br	Av. Brigadeiro Eduardo Gomes, 3.418, Campos do Paricarana CEP: 69310-005 – Boa Vista/RR	(95) 2121-0861 (95) 2121-0859
Tocantins Hemoto – Hemocentro Coordenador de Palmas hemocentro@saude.to.gov.br	Qd.301 Norte, Conj. 2, Lt. 1, CEP: 77001-214 – Palmas/TO	(63) 3218-3285 (63) 3218-3287

Sudeste		
Instituição	Endereço	Telefone
Espírito Santo HEMOES – Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia Marcos Daniel Santos hemoes@saude.es.gov.br	Av. Marechal Campos, 1468 Maruípe, CEP: 29047-105 Vitória/ES	(27) 3636-7921 (27) 3636-7924
Minas Gerais Hemominas – Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais gabinete@hemominas.mg.gov.br	Alameda Ezequiel Dias, 321, Santa Efigênia CEP: 30130-110 Horizonte/MG	(31) 3768-4500 (31) 3768-7948
Rio de Janeiro Hemorio – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Rio de Janeiro gabdg@hemorio.rj.gov.br	Rua Frei Caneca, 8, Centro CEP: 20211-030 – Rio de Janeiro/RJ	(21) 2332-8620 (21) 2332-8611 (21) 2332-8610
São Paulo Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo dir.adm@prosangue.sp.gov.br	Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 255, 2º andar, Sala 804, Cerqueira César, CEP: 05403-905 São Paulo/SP	(11) 3061-5544 (11) 4573-7645
São Paulo Hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília hemocentro@famema.br	Rua Lourival Freire, nº 240, Fragata, CEP: 17519-050 – Marília/SP	(14) 3402-1866 (14) 3402-1868
São Paulo Centro de Hematologia e Hemoterapia Hemocentro de Campinas/Unicamp hemocentro@unicamp.br	Rua Carlos Chagas, 480, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Distrito Barão Geraldo, CEP: 13083-878 – Campinas/SP	(19) 3521-8740 (19) 3521-8603 (19) 3521-8713
São Paulo Hemocentro de Botucatu- HC/FM hemocentro@fmb.unesp.br	Hemocentro - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Distrito de Rubião Junior, s/nº Campus da UNESP, CEP: 18618-970 – Botucatu/SP	(14) 3811-6041
São Paulo Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto dimas@fmrp.usp.br	Rua Tenente Catão Roxo, 2501 Monte Alegre, CEP: 14.051-140 Ribeirão Preto/SP	(16) 2101-9319 (16) 2101-9341
São Paulo Hemocentro de São José do Rio Preto hemo.administracao@hospitaldebase.com.br	Av. Jamil Feres Kfour, 80 Jardim Panorama, CEP: 15091-240 São José do Rio Preto/SP	(17) 3201-5053 (17) 3201-5033 (17) 3201-5078
São Paulo Hemocentro da UNIFESP jobordin@unifesp.br	Rua Doutor Diogo de Faria, 824 Vila Clementino CEP: 04037-002 São Paulo/SP	(11) 5539-7289 (11) 5539-2804 (11) 5576-4240
São Paulo Centro de Hematologia de São Paulo	Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2.533, Jardim Paulista, CEP: 01221-020 São Paulo/SP	(11) 3372-6611
São Paulo Santa Casa de Misericórdia	Rua Dr. César Mota Junior, 112, Vila Buarque, CEP: 01221-020 São Paulo/ SP	(11) 21769-7000
São Paulo Centro Infantil Boldrini	Rua Dr. Gabriel Porto, 1270, Cidade Universitária, CEP: 13083-210 Campinas/SP Rua Márcia Mendes 619 CEP: 130830-884	(19) 3787-5000 (19) 3787-9170 (19) 3787-9156

Região Sul		
Instituição	Endereço	Telefone
Paraná Hemepar – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná hemepar@pr.gov.br	Travessa Joao Prosdocimo,145, Alto da XV, CEP: 80045-145 – Curitiba/PR	(41) 3281-4000 (41) 3281-4024
Rio Grande do Sul Grupo Hospitalar Conceição	Rua Domingos Rubbo, 20, 5º andar Cristo Redentor CEP: 21040-000 – Porto Alegre/RS	(51) 3357-4110
Rio Grande do Sul Hospital de Clínicas De Porto Alegre (HCPA)	Ambulatório de Hematologia Rua Ramiro Barcelos, 2350 Rio Branco CEP: 90420-010 Porto Alegre/RS	(51) 3359-8000 (51) 2101-8898 (51) 2101-8317
Santa Catarina HEMOSC – Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina secretaria@fns.hemosc.org.br	Av. Othon Gama D’Eça, 756, Praça D. Pedro I, Centro CEP: 88015-240 – Florianópolis/SC	(48) 3251-9700 (48) 3251-9741
Santa Catarina Hospital Infantil Joana de Gusmão	Rua Rui Barbosa, 152, Agronômica CEP: 88025-301 – Florianópolis/SC	(48) 3251-9000 (48) 3251-9220



Equipe técnica

Gilza das Mercês Silva Marques – CGSH/DAET/SAS/MS.

Silma Maria Alves de Melo – CGSH/DAET/SAS/MS.

Membros da Comissão de Assessoramento Técnico às Talassemias (CAT-Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS)

Aderson da Silva Araújo

Médico hematologista. Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope).

Ana Cristina Silva Pinto

Médica Hematologista. Hemocentro de Ribeirão Preto/SP.

Claudia Regina Bonini Domingos

Professora Assistente Doutor, Bióloga, Mestre e Doutora em Genética. Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”-UNESP/Campus de São José do Rio Preto/SP.

Denise Bousfield da Silva

Médica Hematologista e Cancerologista Pediátrica. Mestre em Ciências da Saúde. Docente do Departamento de Pediatria da UFSC. Coordenadora do Serviço de Oncohematologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis/SC.

Eliana Litsuko Tomimatsu Shimauti

Professora Adjunto, Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Genética. Universidade Estadual de Maringá/PR.

Fabrcio Biscoaro Pereira

Médico Hematologista e Hemoterapeuta. Hemocentro da UNICAMP, Campinas/SP.

Fernando Sabino Gomes

Recife/PE. Representante dos usuários.

Isabeth Fonseca Estevão

*Médica Hematologista. Mestre e Doutora em Genética.
Universidade Federal de São Carlos/SP.*

Kleber Yotsumoto Fertrin

*Médico Hematologista. Hemocentro e Departamento de Patologia
Clínica da Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas/SP.*

Marcela Ganzella

Enfermeira. Mestre e Doutora. Hemocentro de Ribeirão Preto/SP.

Merula Emanuel Steagall

*Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), São
Paulo/SP. Representante dos usuários.*

Mônica Pinheiro de Almeida Veríssimo

*Médica Hematologista e Hemoterapeuta Pediátrica.
Centro Infantil Boldrini de Campinas/SP.*

Sandra Regina Loggetto

*Médica Hematologista Pediátrica. Centro de
Hematologia de São Paulo, São Paulo/SP.*

Silma Maria Alves de Melo

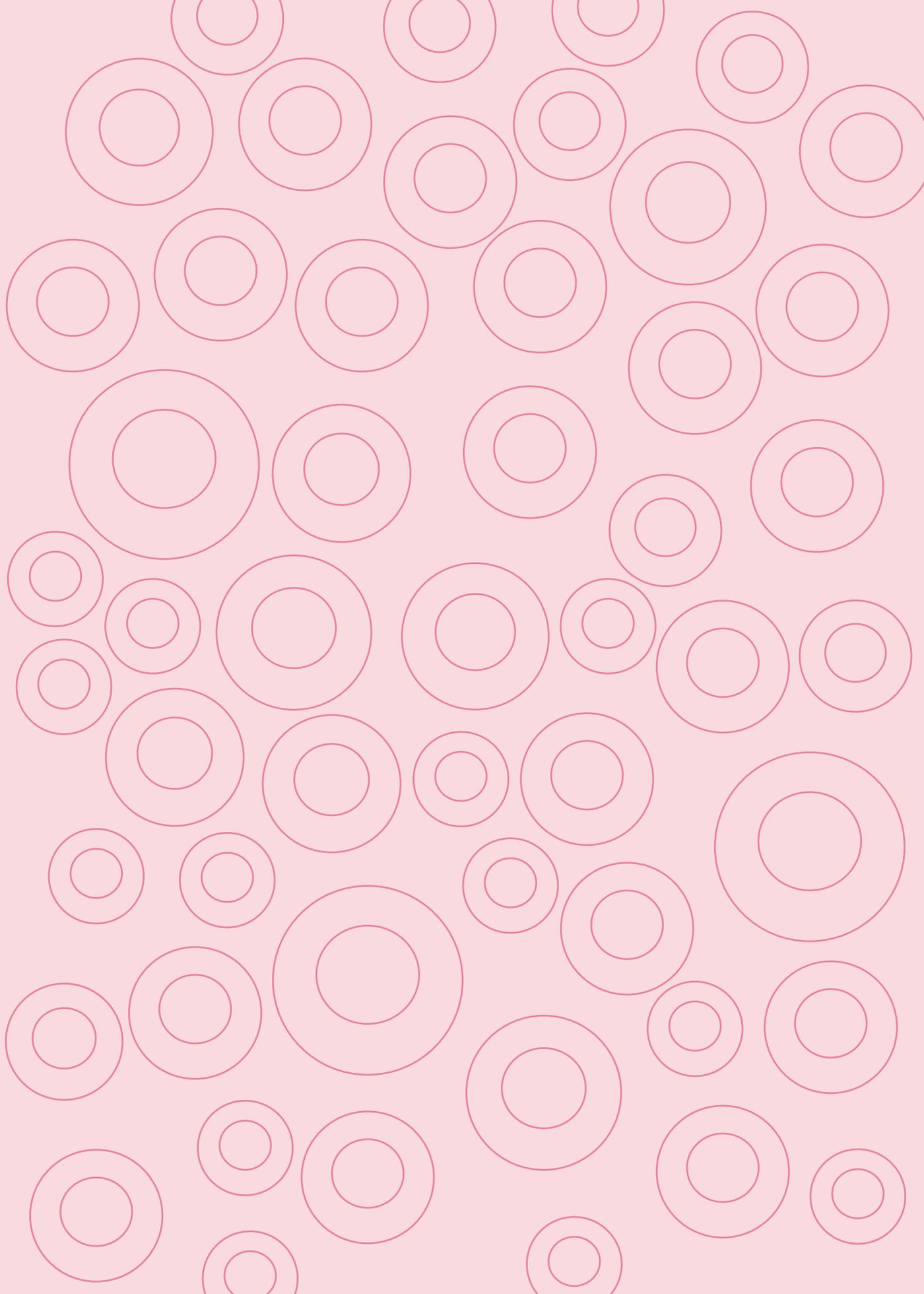
*Bióloga, Mestre e Doutora em Genética. Responsável pela Área de
Assessoramento Técnico às Talassemias (ATT/ CGSH/DAET/SAS/
MS) e Coordenadora da Comissão de Assessoramento Técnico às
Talassemias (CAT-Talassemias/CGSH/DAET/SAS/MS).*

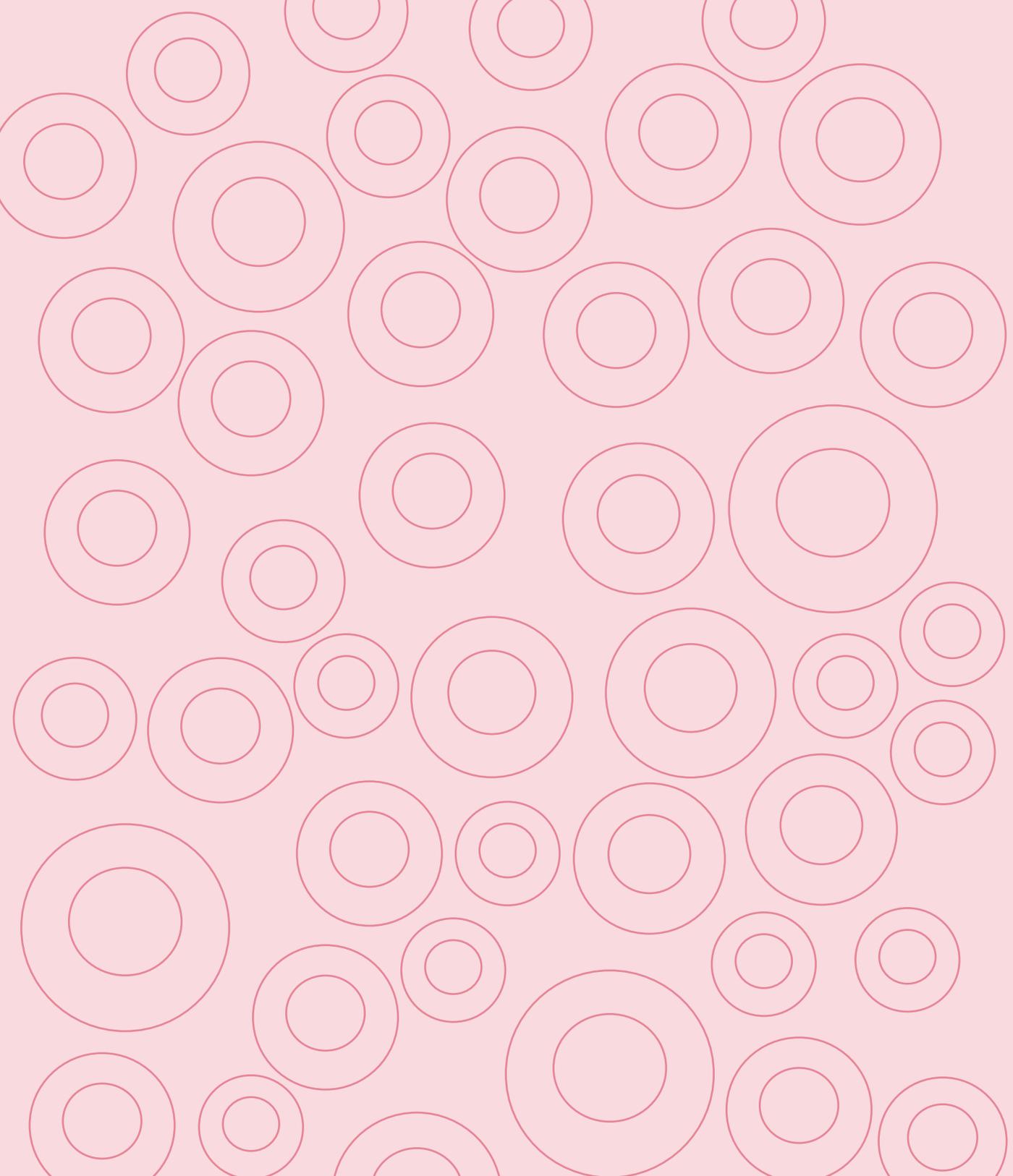
Vânia Lúcia de Lima Melo

*Assistente Social. Mestre em Ciência Política. Fundação Hospitalar
de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas (Hemoam).*

Viviani de Lourdes Rosa Pessôa

*Médica Hematologista e Hemoterapeuta. Centro de Hematologia
e Hemoterapia do Rio de Janeiro (Hemorio).*





Impressão e acabamento:
Quântica Editora e Comunicação Ltda ME
CNPJ: 20.420.169/0001-08



ISBN 978-85-334-2358-9



9 788533 423589

POLÍTICA NACIONAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS



Política Nacional de Atenção às Pessoas com

talassemias

DISQUE SAÚDE

136

Ouvidoria Geral do SUS

www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

UFMG

NUPAD
FACULDADE DE MEDICINA
UFMG



MINISTÉRIO DA SAÚDE

