

## **AVANÇOS TERAPÊUTICOS DA BETA-TALASSEMIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

*Martha de Araujo Medeiros Pereira<sup>1</sup>, Edney Marcelo de Melo Aragão Júnior<sup>2</sup>, Leonardo Mota Silva<sup>2</sup>, Markos Paulo Alves Ferreira<sup>2</sup>, Paulo Sérgio de Souza Larrea<sup>3</sup>, Rhayran Espindola Rodrigues<sup>3</sup>, Matheus Gabriel Bonfim Telles<sup>4</sup>, Julianna Miranda Gomes<sup>5</sup>, Lucas Alves de Azevedo<sup>6</sup>, Lucas Gabriel Lopes Donato<sup>6</sup>, Ernesto Brandão de Albuquerque Maranhão<sup>6</sup>, Laura Vilela de Medeiros<sup>6</sup>.*

### **REVISÃO**

#### **RESUMO**

**Introdução:** A beta-talassemia é um grupo de desordens hemoglobinopáticas hereditárias caracterizadas pela síntese reduzida ou ausente das cadeias beta da hemoglobina, resultando em uma produção desequilibrada de hemoglobina e anemia de gravidade variável. **Métodos:** Consiste em uma revisão integrativa realizada através das bases Scopus, PubMed® e SciELO, utilizando os descritores beta-talassemia, manejo e tratamento. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 15 anos, em idioma inglês, espanhol ou português, que abordassem a temática. **Resultados e discussões:** A  $\beta$ -talassemia apresenta três tipos principais: traço, intermediária e major. Pacientes com traço geralmente não necessitam de tratamento, mas devem receber aconselhamento genético. Aqueles com  $\beta$ -talassemia intermediária podem levar uma vida normal com acompanhamento regular, podendo precisar de algumas intervenções. A  $\beta$ -talassemia major requer cuidados intensivos, incluindo transfusões frequentes e terapia quelante para evitar a sobrecarga de ferro. O transplante de medula óssea é o tratamento definitivo, enquanto novas abordagens como terapia gênica estão em desenvolvimento. **Conclusão:** O tratamento da  $\beta$ -talassemia varia conforme a gravidade da doença. O tratamento inclui diversas intervenções no intuito de aumentar a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

**Palavras-chave:** beta-talassemia, manejo e tratamento.

# THERAPEUTIC ADVANCES IN BETA-THALASSEMIA: AN INTEGRATIVE REVIEW

## ABSTRACT

**Introduction:** Beta-thalassemia is a group of inherited hemoglobinopathic disorders characterized by reduced or absent synthesis of hemoglobin beta chains, resulting in unbalanced hemoglobin production and anemia of varying severity. **Methods:** This is an integrative review conducted through the Scopus, PubMed®, and SciELO databases, using the descriptors beta-thalassemia, management, and treatment. Studies published in the last 15 years, in English, Spanish, or Portuguese, that addressed the topic were included. **Results and discussions:**  $\beta$ -thalassemia has three main types: trait, intermedia, and major. Patients with the trait generally do not require treatment, but should receive genetic counseling. Those with  $\beta$ -thalassemia intermedia can lead a normal life with regular monitoring, but may require some interventions.  $\beta$ -thalassemia major requires intensive care, including frequent transfusions and chelation therapy to prevent iron overload. Bone marrow transplantation is the definitive treatment, while new approaches such as gene therapy are under development. **Conclusion:** The treatment of  $\beta$ -thalassemia varies according to the severity of the disease. Treatment includes several interventions aimed at improving the quality of life and survival of patients.

**Keywords:** beta-thalassemia, management and treatment.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Graduada em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. <sup>2</sup>Graduando em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. <sup>3</sup>Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Grande Dourados. <sup>4</sup>Graduando em Medicina pela Universidade Federal da Grande Dourados. <sup>5</sup>Graduado em Medicina pela FAHESP/IESVAP- Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba. <sup>6</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió.

**Dados da publicação:** Artigo publicado em Agosto de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.123>

**Autor correspondente:** Martha de Araujo Medeiros Pereira (marthamedeiros15@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

As  $\beta$ -talassemias é um quadro hematológico genético hereditário caracterizado por uma diminuição ou ausência na produção da proteína  $\beta$ -globina. Anualmente, cerca de 68 mil recém-nascidos nascem com diferentes subtipos de talassemia (Modell *et al.*, 2008). A incidência da  $\beta$ -talassemia é alta, com 1,5% da população global portando o quadro, cerca de 80 a 90 milhões de pessoas. Existem três formas principais:  $\beta$ -talassemia major (TM),  $\beta$ -talassemia intermédia (TI); e talassemia minor, denominada também de traço de  $\beta$ -talassemia. Além de formas raras dominantes, os pacientes com TM podem ser homozigotos ou heterozigotos compostos para os genes  $\beta^0$  ou  $\beta^+$ , na TI são comumente homozigotos ou heterozigotos compostos, e na talassemia minor são comumente heterozigotos (Rund *et al.*, 2016; Borgna-Pignatti *et al.*, 2004).

Conforme o tipo específico da doença, os sintomas podem variar. Dessa forma, crianças com TM comumente são encaminhadas para consultas médicas entre 6 e 24 meses de vida. Devido a severidade do quadro, comumente necessitam de transfusões regulares de hemácias (RBC) para melhora da qualidade de vida e sobrevivência. Os indivíduos afetados não atingem o crescimento adequado e vão ficando gradualmente pálidos. Ademais, problemas alimentares, episódios diarréicos, irritabilidade, febre e esplenomegalia podem ser frequentemente observados. Os aspectos mais marcantes de indivíduos que não são tratados ou que não recebem transfusões adequadas incluem baixo crescimento, palidez, icterícia, astenia, hepatoesplenomegalia, ulcerações em MMII nas pernas e expansão da medula óssea. Contudo, os indivíduos que passam por transfusões podem desenvolver quadros adversos associadas ao acúmulo de ferro, sendo essencial a eficiência na terapia de quelação de ferro (Rund *et al.*, 2016).

Na TI, os sinais e sintomas surgem de maneira mais tardia do que na TM, sendo a anemia menos severa e, por definição, não necessitando ou precisando apenas esporadicamente de intervenções transfusionais. Por vezes, os pacientes podem ser totalmente assintomáticos até a idade adulta. Os sintomas clínicos incluem palidez, icterícia de leve a moderada, cálculos biliares, aumento da área hepática e esplênica, alterações ósseas de moderadas a graves, propensão à osteopenia, osteoporose e complicações trombóticas. O envolvimento do coração na TI é caracterizado por um

status cardíaco de elevado débito e hipertensão pulmonar. Sem o manejo correto, a ocorrência de doenças concomitantes eleva com a idade. Além disso, há o traço talassêmico ou talassemia menor, que geralmente são assintomáticos, mas ocasionalmente manifestam um quadro anêmico leve (Aessopos *et al.*, 2009; Taher *et al.*, 2009).

Os três principais aspectos fisiopatológicos nas  $\beta$ -talassemias são a hipoxia, a eritropoiese ineficiente e o acúmulo de ferro. A severidade da condição está intimamente ligada aos déficits moleculares. O desequilíbrio na cadeia resulta no excesso de cadeias  $\alpha$  instáveis que causam disfunção nos precursores de células vermelhas do sangue, levando à deterioração da membrana celular e à destruição. Esse processo desencadeia uma mudança no ambiente medular devido ao desequilíbrio de citocinas, resultando na proliferação dos precursores eritroides, porém com uma maturação deficiente, conhecida como eritropoiese ineficaz. A persistência de retroelementos da eritropoiese infecciosa ao longo do tempo é mantida e perpetuada devido à anemia crônica/hipoxia (Taher *et al.*, 2013; Asadov *et al.*, 2020).

## 2 METODOLOGIA

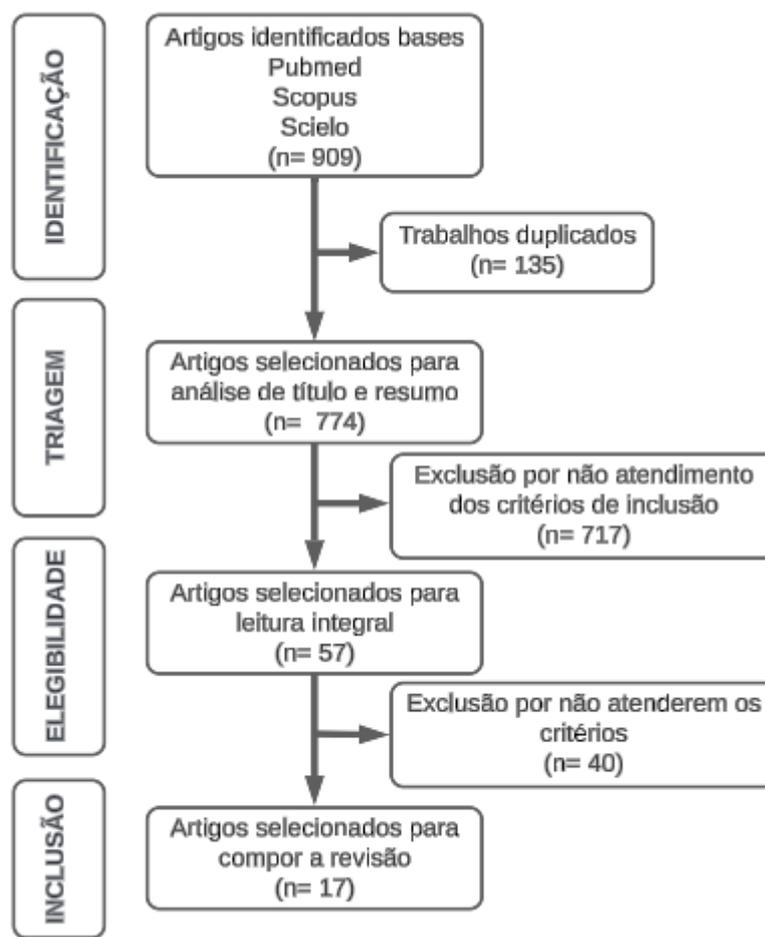
Trata-se de uma análise abrangente da literatura, que tem o objetivo de explorar a evolução de um determinado tema, sob uma perspectiva teórica ou contextual, através da avaliação e interpretação dos estudos científicos já realizados. Esta compilação de informações a partir da descrição de temas abrangentes auxilia na identificação de lacunas no conhecimento para fundamentar a condução de futuras pesquisas. Além disso, sua implementação pode ser realizada de maneira estruturada e com rigor metodológico.

Para isso, foram adotadas etapas específicas para a realização deste estudo. Inicialmente, foi crucial estabelecer o assunto e a questão a ser investigada. Em seguida, foram escolhidas as fontes de informações a serem pesquisadas, juntamente com os critérios para inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados nesta revisão. Posteriormente, uma síntese das evidências foi preparada para compor esta revisão. A busca foi realizada em bases de dados como Scopus, PubMed® e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Por meio da busca avançada, foi efetuado o levantamento de dados utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “beta-talassemia”, “manejo” e “tratamento”. Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos, mapeamento e análise. As informações obtidas para a seleção dos artigos analisados neste estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão: tratar-se de um artigo original em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, cujo objeto de estudo seja de interesse desta revisão, publicada nos últimos quinze anos. Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, tese ou dissertação, relato de experiência e artigo que, embora trate de beta talassemia, não tratasse de situações específicas relacionadas ao manejo nesses casos.

Os estudos foram submetidos a uma análise rigorosa, resultando em uma síntese de seus objetivos, resultados e conclusões, com o intuito de possibilitar uma comparação entre eles, a ser discutida nesta revisão. Foram identificados 909 estudos nas bases de dados consultadas para esta revisão. Posteriormente, foram eliminadas as duplicatas, restando 774 artigos, que foram revisados os títulos e resumos dos estudos, resultando na seleção de 57 artigos para a leitura integral. Destes, 17 apresentaram dados suficientes para atingir os objetivos desta revisão integrativa, conforme demonstrado na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nesta revisão.



Fonte: Autoria própria

### 3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Inicialmente, é crucial distinguir os 3 tipos de manifestações da  $\beta$ -talassemia, pois em muitos casos, não é necessário tratamento para indivíduos com traços de talassemia, sendo recomendado aconselhamento genético para evitar a transmissão do gene mutante para a descendência. Pacientes com  $\beta$ -talassemia intermediária podem apresentar anemia leve ao longo da vida. Apesar de poderem levar uma vida normal, é importante um acompanhamento regular e eventualmente pode ser necessário realizar transfusões sanguíneas. A suplementação de ácido fólico é geralmente indicada. Além da anemia, os pacientes com talassemia intermediária também podem desenvolver hiperesplenismo, o que pode resultar em atraso no crescimento, piora no quadro anêmico e outros problemas mecânicos devido ao aumento do baço. Embora seja uma condição sintomática, a esplenectomia pode ser uma opção de tratamento para casos

agudos de TI. Já a talassemia major, a forma mais grave, exigirá cuidados e acompanhamento mais intensivos (Mutar *et al.*, 2019; Kumar *et al.*, 2012; Origa, 2014).

A transferência da medula óssea ainda é o principal tratamento definitivo disponível para pacientes com talassemia. Em pacientes jovens, os resultados mostram uma taxa de mortalidade de apenas 3% e uma sobrevida livre da doença de 87%. Apesar disso, o transplante de medula óssea apresenta algumas desvantagens, como a necessidade de um doador compatível com antígeno leucocitário humano para realizar o procedimento (Sabloff *et al.*, 2011). Em pacientes muito jovens, os melhores resultados são uma taxa de rejeição de 23%, uma taxa de mortalidade de 7% e uma sobrevida livre da doença de 70%. Porém, esse tipo de intervenção não é tão frequente em países com menor poder socioeconômico (Jeengar *et al.*, 2017).

A intervenção transfusional na TM consiste na manutenção dos níveis de hemoglobina plasmática e correção da anemia resultante da produção natural de glóbulos vermelhos no organismo (Cihan *et al.*, 2017). O início da terapêutica de transfusão sanguínea é recomendado em caso de anemia grave após a confirmação da talassemia. Entretanto, em pacientes com níveis de hemoglobina maior que 7 g/dl, é importante considerar aspectos como retardamento no crescimento, aumento do baço e expansão óssea. A transfusão não deve ser adiada até o segundo ou terceiro ano de vida, pois a produção de anticorpos contra os glóbulos vermelhos pode aumentar e encontrar doadores compatíveis pode se tornar mais difícil. Diversos protocolos de transfusão foram elaborados ao longo dos anos; entretanto, a meta mais aceita é manter a hemoglobina pré-transfusional em torno de 9 a 10 g/dl e pós-transfusional de 13 a 14 g/dl. Essa abordagem ajuda a prevenir danos nos órgãos, retardamento no crescimento e malformações ósseas que influenciam na qualidade de vida e sobrevida do paciente. É fundamental que a transfusão de sangue não exceda 15 a 20 ml/kg por dia para prevenir uma elevação volêmico excessivo. A eficácia da terapia transfusional deve ser avaliada com base nos níveis de hemoglobina e hematócrito pré e pós-transfusão, pois esses parâmetros auxiliam no monitoramento da absorção de ferro e na necessidade de glóbulos vermelhos (Galanello & Origa, 2010; Taher & Cappellini, 2018).

Na situação de recebimento regular, cada RBC possui 200 mg de ferro, promovendo a acumulação de ferro de 0,3–0,6 mg por kg por dia. Os agentes quelantes de ferro são divididos em três tipos: deferasirox (DFX), deferiprona (DFP) e deferoxamina (DFO). A eliminação do ferro é fundamental para pacientes submetidos a transfusões sanguíneas. O DFO penetra nas células hepáticas, onde sequestra o ferro da mesma forma que a deferoxamina faz no plasma e na bile. A quantidade de dose varia de pessoa para pessoa, dependendo do excesso de ferro após a transfusão. Iniciando com uma semana regular em pacientes com talassemia dependente de transfusão, sendo sua dosagem ampliada gradativamente. A terapia quelante é iniciada após 20–25 unidades de eritrócitos serem transferidas entre 2 a 4 anos de idade. A deferiprona penetra nas membranas celulares de maneira mais rápida que a deferoxamina, tendo a capacidade de quelar o ferro intracelular. Sua eficácia inclui a melhora da função cardíaca, removendo o ferro e prevenindo doenças cardíacas causadas pelo excesso do composto. A monitorização regular do hemograma é essencial, já que 1% dos pacientes tratados com DFP correm o risco de desenvolver agranulocitose. O deferasirox é um quelante altamente biodisponível que é absorvido no meio intestinal e aprovado para a utilização em pacientes sobrecarregados (Crichton *et al.*, Adel *et al.*, 2019; Sarker *et al.*, 2014; Taher & Cappellini, 2018)

Na TM e na TI, a atividade excessiva do baço surge como resultado da atividade hemolítica exacerbada. O aumento do baço em idades jovens pode ser evitado com o início regular de transfusões de sangue. Contudo, a superatividade do baço pode surgir na população pediátrica entre 5 e 10 anos. A esplenectomia promove proteção dos pacientes de problemas hemolíticos severos, melhorando os níveis de hemoglobina e atenuando o acúmulo de ferro. É aconselhável a vacinação contra meningococo e pneumococo anteriormente a esplenectomia, sendo que após a cirurgia é indicado a profilaxia antibiótica com penicilina para diminuir infecções graves, visto as funções imunes do baço (Sarker *et al.*, 2014).

Na terapia gênica, células-tronco são utilizadas para tratamento da TM. Inicialmente, as células-tronco hematopoiéticas e progenitoras (HSPCs) são obtidas do sangue dos pacientes. Posteriormente, essas células são submetidas a um procedimento que resulta em modificações no DNA. O gene  $\beta$  ou  $\gamma$  saudável é inserido no genoma de

uma célula hospedeira através de um vetor lentiviral. As células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) podem ser empregadas para prevenção da necessidade de habilidades técnicas complexas em futuras terapias genéticas. Neste procedimento, as células do paciente, como fibroblastos, são primeiro isoladas e depois transformadas em células pluripotentes através da ativação de diversos fatores, como Sox2, Klf4, Oct3/4 e C-Myc. Posteriormente, as células-tronco pluripotentes induzidas são modificadas geneticamente. Uma vez devidamente desenvolvidas, as células-tronco pluripotentes induzidas são diferenciadas em células-tronco hematopoiéticas e progenitoras. Com isso, as células HSPCs são então reinseridas no paciente. Contudo, esse método ainda precisa ser aprimorado, mas a terapia pode resolver muitos dos problemas associados à coleta direta de HSPCs do paciente. Ainda assim, as HSPCs derivadas de iPSC não são viáveis para o transplante de células-tronco hematopoiéticas porque essas células possuem limitações de multiplicação no ambiente medular (Yang *et al.*, 2016).

Ademais, A TM pode ser curada por meio de transplante de células-tronco. Nesse procedimento, células-tronco hematopoiéticas da medula óssea doadora são coletadas e transferidas para pacientes talassêmicos. Aproximadamente 80% dos pacientes transplantados obtiveram sucesso com essa intervenção. A doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) é a complicação mais relevante e perigosa no transplante de medula óssea, podendo resultar no óbito dos receptores (Cario, 2018).

Por último, a estimulação da produção de hemoglobina fetal traz benefícios, pois pessoas com hemoglobina fetal induzida pela talassemia a longo prazo ampliam a longevidade dos eritrócitos. Diversos remédios são utilizados para promover a síntese de hemoglobina fetal, como a hidroxiureia. O fármaco pode ser empregado para tratar a anemia falciforme e a talassemia. Este medicamento aumenta a síntese de  $\gamma$ -globina e também aprimora os aspectos hematológicos e mensuráveis em pacientes com TI. Além disso, a hidroxiureia funciona como um composto citotóxico na fase de síntese do ciclo celular e como um inibidor da ribonucleotídeo redutase. Ela age na regulação e na elevação da expressão do gene GATA-2 relacionado com a hemoglobina fetal, ligado à apoptose e ao ciclo celular, e inibe a expressão do gene GATA-1. Além disso, pode estimular a proliferação celular progenitora e ampliar a produção de eritropoietina (Tari *et al.*, 2018; Pace *et al.*, 2015).

#### 4 CONCLUSÃO

O tratamento da  $\beta$ -talassemia varia conforme a gravidade da doença. O tratamento inclui transfusões regulares para manter níveis adequados de hemoglobina, terapia quelante de ferro para evitar sobrecarga de ferro, e, em casos graves, transplante de medula óssea. A terapia gênica é uma opção promissora em desenvolvimento, utilizando células-tronco modificadas geneticamente.

#### 5 REFERÊNCIAS

ADEL, N. *et al.* Iron chelation by deferasirox confers protection against concanavalin A-induced liver fibrosis: A mechanistic approach. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 382, p. 114–148, 2019.

AESSOPOS, A. *et al.* Heart disease in thalassemia intermedia. **Hemoglobin**, v. 33, supl. 1, p. S170-S176, 2009.

ASADOV, C. *et al.* Beta-thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. **International Journal of Hematology**, v. 108, p. 5-21, 2018.

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

CARIO, H. Hemoglobinopathies: Genetically diverse, clinically complex, and globally relevant. **European Medical Oncology**, v. 11, n. 3, p. 235–240, 2018.

CIHAN, M. K. *et al.* The impact of transfusion and chelation on oxidative stress in immigrant Syrian children with  $\beta$ -thalassemia. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 33, n. 4, p. 552–558, 2017.

CRICHTON, R. R.; WARD, R. J.; HIDER, R. C. The efficacy of iron chelators for removing iron from specific brain regions and the pituitary—ironing out the brain. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 3, p. 138, 2019.

GALANELLO, R.; ORIGA, R. Beta-thalassemia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 5, n. 1, p. 11, 2010.

JEENGAR, R. K. *et al.* Red cell alloimmunization in repeatedly transfused children with beta thalassemia major. **International Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 4, n. 3, p. 775–779, 2017.

KUMAR, R.; SHARMA, D. C.; KISHOR, P. Hb E/ $\beta$ -Thalassemia: The second most common cause of transfusion-dependent thalassemia in the Gwalior-Chambal region of central India. **Hemoglobin**, v. 36, n. 5, p. 485–490, 2012.

MODELL, Bernadette; DARLISON, Matthew. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 86, n. 6, p. 480-487, 2008.

MUTAR, M. T. *et al.* Awareness among parents of beta thalassemia major and intermedia patients in three centers in Baghdad and Al-Nasiriyah, Iraq in 2017. **International Journal of Medical Sciences**, v. 7, n. 1, p. 6–10, 2019.

ORIGA, R. Combination therapies in iron chelation. **Thalassemia Reports**, v. 4, n. 3, p. 452, 2014.

PACE, B. S. *et al.* Cell signaling pathways involved in drug-mediated fetal hemoglobin induction: strategies to treat sickle cell disease. **Experimental Biology and Medicine**, v. 240, n. 8, p. 1050-1064, 2015.

RUND, Deborah. Thalassemia 2016: Modern medicine battles an ancient disease. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 1, p. 15-21, 2016.

SABLOFF, M. *et al.* HLA-matched sibling bone marrow transplantation for  $\beta$ -thalassemia major. **Blood**, v. 117, n. 5, p. 1745–1750, 2011.

SARKER, N. R. *et al.* Recent advances in the management of Thalassaemia: A Review Update. **Journal of ShaheedSuhrawardy Medical College**, v. 6, n. 1, p. 31–37, 2014.

TAHER, A. T. *et al.* Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. **British Journal of Haematology**, v. 150, n. 4, p. 486-489, ago. 2010.

TAHER, A. T.; CAPPELLINI, M. D. How I manage medical complications of  $\beta$ -thalassemia in adults. **Journal of American Society and Hematology**, v. 32, n. 17, p. 1781–1791, 2018.

TAHER, A.; VICHINSKY, E.; MUSALLAM, K.; CAPPELLINI, M. D.; VIPRAKASIT, V. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). **Nicosia: Thalassaemia International Federation**, 2013.

TARI, K. *et al.* Thalassemia an update: Molecular basis, clinical features and treatment. **International Journal of Biomedicine and Public Health**, v. 1, n. 1, p. 48–58, 2018.

YANG, J. *et al.* Induced pluripotent stem cells in Alzheimer's disease: Applications for disease modeling and cell-replacement therapy. **Molecular Neurodegeneration**, v. 11, n. 1, p. 39, 2016.