Oncologia e Hematologia
Edição IX

Capítulo 8

TALASSEMIAS: AVANÇOS RECENTES E DESAFIOS NO MANEJO GLOBAL

TAMARA BATISTA THOMAZ DE AQUINO[1]
SOFIA GROSS CASTRO[1]
GABRIELA DE JESUS CAPORAL MOSTACEROS[1]
MARIA LAURA POGLIA SERAFIM[1]
MICHELE FERRET PINTO[1]
GIOVANNA VISSOKY CÉ[1]
GUILHERME TARNOWSKI DALLAROSA[1]
EDUARDA BOCK GONÇALVES[1]
ELIZABETH CORRÊA GOMES[1]
PEDRO SIMÕES DOS SANTOS PILAU[1]

1. Discente - Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

***Palavras-Chave**: Talassemia; Alfa-Talassemia; Beta-Talassemia.*

DOI 10.59290/978-65-6029-173-7.8

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A talassemia é um conjunto de hemoglobinopatias autossômicas recessivas caracterizadas pela produção reduzida de cadeias alfa ou beta-globina, resultando em eri-tropoiese ineficiente, morte precoce de células vermelhas e anemia (MENSAH; SHETH, 2021).

Essas condições são extremamente frequentes, com aproximadamente 1-5% da população global apresentando mutações rela-cionadas, tornando as talassemias uma das desordens genéticas mais comuns a nível mundial (BAIRD; BATTEN & SPARKS, 2022).

De acordo com a cadeia de globina afetada, as talassemias são categorizadas como alfa ou beta, variando conforme a severidade clínica (VIPRAKASIT & EKWATTANAKIT, 2018).

As alfa-talassemias resultam de deleções nos genes globina-α situados no cromossomo 16, enquanto as beta-talassemias resultam de mutações nos genes globina-β situados no cromossomo 11. Mais de 200 mutações foram identificadas, sendo as deleções as menos comuns (BAIRD; BATTEN & SPARKS, 2022).

Com um alcance geográfico que abrange áreas tropicais e subtropicais, como a África Subsaariana, o Mediterrâneo e partes da Ásia, as talassemias constituem um desafio considerável para os sistemas de saúde, devido à sua elevada prevalência e à sua ligação com a resistência parcial à malária, o que eleva a incidência nessas áreas (WEATHERALL, 2018).

Essa resistência parcial ocorre porque as células vermelhas modificadas pela talassemia dificultam a sobrevivência do parasita da malária, proporcionando um benefício evolutivo que favorece a preservação das mutações em populações com alta prevalência (TESIO & BAUER, 2023).

Os métodos tradicionais de tratamento para ambas as formas de talassemia englobam transfusões sanguíneas, esplenectomia, hidro-xiureia, terapia quelante de ferro e, em determinadas situações, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HOKLAND *et al.*, 2023).

Contudo, existem grandes desafios e restrições na aplicação dessas terapias, especialmente em nações em desenvolvimento, onde o acesso a cuidados avançados é limitado (MOHAMMADREZA *et al.*, 2023).

No tratamento da talassemia, progressos recentes incluem novas estratégias terapêuticas voltadas para a correção do desequilíbrio das cadeias de globina, aprimoramento da eritropoiese ineficiente e diminuição da sobrecarga de ferro (HOKLAND *et al.*, 2023).

Dentre essas inovações, a terapia genética e as tecnologias de edição genética, como o CRISPR-Cas9, têm como objetivo alterar diretamente as mutações responsáveis pela doença.

Mesmo com essas inovações, a detecção precoce, o aconselhamento genético e a supervisão clínica constante continuam sendo fundamentais para o controle eficaz da talassemia, particularmente em regiões com recursos escassos.

A aplicação de programas de triagem neonatal e métodos moleculares de diagnóstico, como o sequenciamento de nova geração, têm se mostrado essenciais para a identificação natecipada e para direcionar estratégias terapêuticas personalizadas (BAIRD; BATTEN & SPARKS, 2022).

Espera-se que, no futuro, os avanços tecnológicos proporcionem um acesso mais abrangente e justo a diagnósticos acurados e terapias inovadoras, diminuindo a carga total da talassemia e aprimorando a qualidade de vida dos pacientes (MOHAMMADREZA *et al.*, 2023).

Dessa maneira, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura atual sobre talassemias, destacando as inovações terapêuticas emergentes e as estratégias de diagnóstico dessa condição.

MÉTODO

Esta revisão de literatura foi realizada em setembro de 2024, utilizando exclusivamente as bases de dados da plataforma PubMed MEDLINE.

Os descritores utilizados para a busca foram “Thalassemia”, “Beta-thalassemia”, “Alfa-thalassemia” e “Hematologic diseases”, além de seus sinônimos e acrônimos.

Foram incluídos artigos entre os tipos de meta-análise e revisões sistemáticas, todos publicados em inglês, no período de 2018 a 2023, que estivessem disponíveis na íntegra e abordassem as temáticas propostas de forma relevante.

Artigos duplicados e aqueles que não tratavam diretamente da proposta do estudo foram rigorosamente excluídos.

No total, dez artigos foram selecionados e submetidos a uma análise minuciosa para a coleta de dados, apresentando os aspectos clínicos e terapêuticos associados às diferentes formas de talassemia, além dos avanços e problemáticas atuais relacionadas a essa condição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A categorização convencional da talassemia, que englobava as categorias maior, intermediária e menor, está sendo gradativamente substituída por um método mais prático e funcional que categoriza a doença em dependente de transfusão e não dependente.

Esta nova classificação se fundamenta na necessidade de transfusões frequentes e em indicadores hematológicos, como os níveis basais de hemoglobina, proporcionando um entendimento mais acurado das necessidades clínicas dos pacientes (MOTTA *et al.*, 2020).

Por exemplo, a talassemia maior caracteriza-se por uma anemia severa (Hb < 7 g/dL) identificada antes dos dois anos de idade. Ela é comumente acompanhada de palidez, exaustão severa, déficit de crescimento, deformidades ósseas notáveis, hepatoespleno-megalia e episódios frequentes de infecções, o que evidencia a severidade do quadro clínico nesses pacientes (MOTTA *et al.*, 2020).

Em situações mais severas, a hemólise ativa pode resultar em complicações adicionais, como hiperbilirrubinemia, icterícia e pedras nos rins, além de um risco elevado de insuficiência cardíaca e outras complicações sérias devido à anemia crônica e ao excesso de ferro (MENSAH & SHETH, 2021).

Variação fenotípica e diagnóstico

Os progressos no diagnóstico têm possibilitado um entendimento mais aprofundado da variação fenotípica da talassemia. Por exemplo, a severidade da alfa-talassemia é determinada pela quantidade de genes alfa-globina ativos, o que significa que indivíduos com mais genes em funcionamento tendem a apresentar formas mais leves da doença (BAIRD; BATTEN & SPARKS, 2022).

Em contrapartida, a beta-talassemia é categorizada com base na diminuição da produção de beta-globina, e essa redução impacta diretamente na severidade clínica dos pacientes, resultando em sintomas que podem variar de leves a graves (BAIRD; BATTEN & SPARKS, 2022).

Pesquisas recentes indicam uma diminuição global de 25% na prevalência de anemias hereditárias, incluindo as talassemias, um resultado positivo que pode ser atribuído a avanços

significativos na triagem genética e na orientação oferecida a famílias afetadas (MOHAMMAD & TAHER, 2023).

Esses programas têm sido fundamentais para identificar indivíduos em risco e promover intervenções precoces, que, por sua vez, contribuíram para diminuir a prevalência da enfermidade, especialmente em áreas onde a infraestrutura de saúde é mais robusta e onde o acesso a cuidados médicos de qualidade é garantido.

No entanto, a realidade é bem diferente em nações com baixo Índice de Desenvolvimento Social (MOHAMMADREZA *et al.*, 2023).

Nesses locais, onde o diagnóstico genético e o aconselhamento genético são frequentemente menos acessíveis, a prevalência de talassemias e outras anemias hereditárias permanece elevada (MOHAMMAD & TAHER, 2023).

Isso evidencia não apenas uma lacuna no acesso à saúde, mas também destaca a necessidade urgente de ações de saúde pública mais efetivas e justas. É fundamental que essas intervenções se concentrem em fornecer recursos adequados e treinamento para profissionais de saúde, além de promover campanhas de conscientização para educar a população sobre a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado dessas condições.

Avanços Terapêuticos

A avaliação dos progressos terapêuticos ressalta que as terapias inovadoras estão transformando o panorama do tratamento da talassemia, uma condição que historicamente apresenta desafios significativos em seu manejo (WEATHERALL, 2018).

Um dos avanços mais promissores nesse contexto é a modificação genética com CRISPR-Cas9. Essa técnica revolucionária permite a retificação direta das mutações causadoras da enfermidade, abordando o problema na sua raiz.

Embora ainda esteja em fase experimental, a potencialidade dessa intervenção é impressionante, pois ela pode proporcionar uma cura para pacientes que necessitam de transfusões regulares, mudando o enfoque do tratamento de apenas gerir os sintomas para realmente tratar a origem da doença (BAIRD; BATTEN & SPARKS, 2022).

Além disso, outro avanço importante é o Luspatercept, um agente que potencializa a eritropoiese, ou seja, estimula a produção de glóbulos vermelhos. Os resultados clínicos demonstraram vantagens notáveis, uma vez que esse medicamento elevou os níveis de hemoglobina em muitos pacientes e, ao mesmo tempo, diminuiu a demanda por transfusões sanguíneas (HOKLAND *et al.*, 2023).

Essa inovação traz uma nova perspectiva de tratamento, especialmente para aqueles que enfrentam formas mais severas de talassemia, permitindo que a qualidade de vida desses pacientes melhore consideravelmente. A combinação dessas abordagens inovadoras não só oferece esperança para o tratamento da talassemia, mas também sugere um futuro em que os pacientes possam viver com mais autonomia e menos dependência de intervenções médicas frequentes (TESIO; BAUER, 2023).

Quelação de Ferro

A quelação de ferro persiste como um componente crucial do tratamento para pacientes com excesso de ferro, particularmente aqueles que necessitam de transfusões com frequência (HOKLAND *et al.*, 2023).

A sobrecarga de ferro é uma complicação comum em pacientes com talassemia dependente de transfusões, uma vez que a transfusão regular de sangue pode levar ao acúmulo excessivo de ferro no organismo, o que, por sua

vez, pode resultar em sérias complicações de saúde (MENSAH & SHETH, 2021).

Medicamentos como deferoxamina, deferiprona e deferasirox são frequentemente utilizados para regular os níveis de ferro no corpo. Esses agentes quelantes atuam ligando-se ao ferro livre no organismo e facilitando sua excreção, prevenindo complicações poten-cialmente graves, como insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e cirrose hepática (HOKLAND *et al.*, 2023).

Essas condições são especialmente preocupantes, pois podem impactar significativamente a qualidade de vida e a longevidade dos pacientes. A escolha do quelante de ferro ideal pode variar dependendo das necessidades individuais de cada paciente, bem como de sua tolerância e resposta ao tratamento. Pesquisas recentes sugerem que a combinação de variados quelantes pode ser especialmente eficiente para diminuir a sobrecarga de ferro (TANG *et al.*, 2023).

Essa abordagem pode proporcionar uma estratégia mais adaptável e personalizada para o tratamento, permitindo que os médicos ajustem às terapias de acordo com as necessidades específicas dos pacientes e suas condições clínicas (HOKLAND *et al.*, 2023).

Além disso, a utilização de diferentes quelantes pode ajudar a minimizar os efeitos colaterais associados a um único medicamento, melhorando, assim, a adesão ao tratamento e os resultados gerais.

O avanço na pesquisa e desenvolvimento de novas formulações de quelantes e suas combinações pode oferecer aos pacientes com talassemia e outras condições associadas à sobrecarga de ferro uma perspectiva de tratamento mais promissora e eficaz, contribuindo para um manejo mais seguro e eficiente.

Transplante de Células-Tronco

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) persiste como o único tratamento eficaz para as talassemias, proporcionando uma chance de recuperação total aos pacientes, especialmente quando realizado com doadores totalmente compatíveis.

Essa modalidade de tratamento não apenas visa a correção do defeito genético subjacente, mas também promove a restauração da hematopoiese normal, permitindo que o organismo do paciente produza células sanguíneas saudáveis (BAIRD; BATTEN & SPARKS, 2022).

Contudo, a disponibilidade do HSCT é restrita, especialmente em nações de renda baixa, devido a diversos fatores. O elevado custo associado ao procedimento é um dos principais obstáculos, pois envolve não apenas a coleta e o processamento das células-tronco, mas também a necessidade de um tratamento pré-transplante intensivo e cuidados pós-operatórios que podem se estender por meses.

Além do custo, a exigência de infraestrutura médica especializada é um fator crítico. Muitas vezes, as unidades de terapia intensiva e os centros de transplante não estão adequadamente equipados ou preparados para lidar com as complexidades do HSCT. Os perigos associados a este procedimento, como a rejeição do enxerto e problemas imunológicos, também são preocupações significativas (BAIRD; BATTEN & SPARKS, 2022).

A rejeição do enxerto pode ocorrer quando o sistema imunológico do receptor reconhece as células do doador como estranhas, levando a uma série de complicações que podem comprometer o sucesso do transplante.

A eficácia do transplante, portanto, não se baseia apenas na compatibilidade entre doador e receptor, mas também na detecção antecipada de complicações e na gestão meticulosa de todos os riscos associados.

É fundamental que haja um acompanhamento rigoroso e um atendimento abrangente e constante para esses pacientes, com uma equipe multidisciplinar que possa monitorar sua saúde de forma contínua e intervenha rapidamente em caso de problemas.

Isso inclui a realização de exames regulares, a avaliação do estado imunológico e a implementação de estratégias para minimizar a incidência de infecções e outras complicações (HOKLAND *et al.*, 2023).

Adicionalmente, a educação dos pacientes e de suas famílias sobre o processo de transplante, os cuidados necessários e os sinais de alerta para complicações também desempenham um papel crucial no sucesso a longo prazo do HSCT.

Assim, embora o transplante de células-tronco hematopoiéticas represente uma esperança significativa para a cura das talassemias, sua implementação bem-sucedida requer um compromisso substancial em termos de recursos, infraestrutura e atenção contínua à saúde dos pacientes.

Estes achados destacam a necessidade de uma estratégia integrada global que favoreça o acesso justo a novas terapias e tecnologias emergentes, assegurando que os progressos na medicina genética e no tratamento da talassemia estejam ao alcance de todas as populações.

A expansão dos programas de diagnóstico genético, a aplicação de terapias inovadoras e a ampliação do acesso a tratamentos curativos, como o HSCT, são medidas cruciais para diminuir a incidência de talassemia globalmente.

É fundamental assegurar que todos os pacientes, sem distinção de localização geográfica ou condição socioeconômica, possam se beneficiar dos progressos da medicina para mudar a situação atual da doença e aprimorar consideravelmente a qualidade de vida dos impactados.

CONCLUSÃO

As talassemias têm um impacto considerável na saúde pública, especialmente em países de baixa e média renda, onde as disparidades no acesso ao diagnóstico e tratamento se tornam mais evidentes.

A prevalência dessas condições revela não apenas questões de saúde, mas também as desigualdades sociais que afetam milhões de pessoas. Apesar dos avanços significativos nos tratamentos, a implementação global dessas soluções enfrenta desafios que não podem ser ignorados.

Fatores como a falta de infraestrutura, recursos financeiros limitados e a escassez de profissionais de saúde qualificados dificultam o acesso a cuidados adequados. Portanto, é essencial que essas inovações científicas sejam acompanhadas por políticas de saúde eficazes que assegurem a equidade no acesso aos cuidados.

A criação de programas que facilitem o diagnóstico precoce, a triagem genética e o tratamento adequado são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, novas pesquisas devem ser conduzidas para avaliar a eficácia dessas políticas e explorar estratégias adicionais que possam mitigar as desigualdades no tratamento das talassemias

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIRD, D. C.; BATTEN, S. H.; SPARKS, S. K. Alpha- and Beta-thalassemia: Rapid Evidence Review. PubMed, v. 105, n. 3, p. 272–280, 1 mar. 2022.

HOKLAND, P. *et al*. Thalassaemia - A global view. v. 201, n. 2, p. 199–214, 17 fev. 2023.

MENSAH, C.; SHETH, S. Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of α- and β-thalassemia. Hematology, v. 2021, n. 1, p. 607–613, 10 dez. 2021.

MOHAMMAD, H. H.; TAHER, A. Thalassemia and malignancies: Updates from the literature. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1529, n. 1, p. 14–20, 7 set. 2023.

MOHAMMADREZA S. et al. An Expert Overview on Therapies in Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: Classical to Cutting Edge in Treatment. Hemoglobin, v. 47, n. 2, p. 56–70, 4 mar. 2023.

MOTTA, I. *et al*. Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation. Drugs, v. 80, n. 11, p. 1053–1063, 15 jun. 2020.

TANG, H. *et al*. Incidence Trends of Inherited Anemias at the Global, Regional, and National Levels Over Three Decades. Journal of Epidemiology and Global Health, 11 dez. 2023.

TESIO, N.; BAUER, D. E. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. Hematology. Oncology Clinics of North America, v. 37, n. 2, p. 273–299, 1 abr. 2023.

VIPRAKASIT, V.; EKWATTANAKIT, S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. Hematology. Oncology Clinics of North America, v. 32, n. 2, p. 193–211, 2018.

WEATHERALL, D. J. The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia. Hematology. Oncology Clinics of North America, v. 32, n. 2, p. 165–175, 1 abr. 2018.