

## Talassemia beta maior: uma nova era

### *Beta thalassaemia major: a new era*

Rodolfo D. Cançado

Talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças geneticamente determinadas, que se caracterizam por defeito na síntese de uma ou mais cadeias polipeptídicas da hemoglobina.<sup>1,2</sup>

Transfusão regular de hemácias e uso de deferoxamina (DFO) subcutânea, quando utilizados de forma adequada, conferem aos pacientes com talassemia beta maior taxa de sobrevida global de 95% aos 40 anos.<sup>3</sup> Entretanto, a maioria dos pacientes não consegue realizar o tratamento com DFO de forma adequada. A baixa adesão ao tratamento associada à baixa disponibilidade de DFO e/ou do aparelho infusor em alguns países são as principais causas de insucesso dessa terapia.

A realidade descrita anteriormente motivou a procura e o desenvolvimento de novos agentes quelantes de ferro que apresentassem eficácia e segurança semelhantes à DFO, porém de administração oral, sem o inconveniente da necessidade de infusões subcutâneas por tempo prolongado. Entre centenas de quelantes estudados, a deferiprona e, mais recentemente, o deferasirox passaram a fazer parte do arsenal terapêutico disponível para o tratamento de pacientes com talassemia e sobrecarga de ferro.<sup>4,5,6</sup>

A maioria das manifestações clínicas observadas na talassemia beta maior está diretamente relacionada a dois principais conjunto de fatores: 1) intensidade da hemólise crônica, capacidade de compensação frente a anemia, efeitos da hipóxia crônica, esplenomegalia e alterações ósseas, e, portanto, quanto melhor o tratamento transfusional menor o risco e intensidade destas complicações; 2) riscos relacionados à transfusão de hemácias, como transmissão de doenças infecciosas, aloimunização, mas, sobretudo, as complicações relacionadas à sobrecarga de ferro que, por sua vez, depende da qualidade e grau de adesão ao tratamento ferroquelante, com a finalidade de manter o balanço corporal de ferro negativo e, ao mesmo tempo, evitar os efeitos adversos associados ao uso excessivo do agente ferroquelante.<sup>7</sup>

A etiologia das alterações ósseas é multifatorial e inclui, além da hipóxia crônica e hiperplasia eritróide, diminuição dos níveis de hormônio da paratireóide, deficiência de vitamina D, hiperatividade dos osteoclastos com consequente aumento da fosfatase alcalina, diminuição dos níveis séricos de oligo-elementos, principalmente de zinco, cobre, alumínio e manganês, associados ao uso de deferoxamina.<sup>7</sup>

O estudo de Vicari *et al.*,<sup>8</sup> publicado neste fascículo, traz importante contribuição pelos resultados obtidos com o estudo da densidade óssea mineral em crianças brasileiras com talassemia maior.

Com relação à sobrecarga de ferro, na ausência de tratamento adequado, o ferro em excesso deposita-se gradati-

vamente em vários órgãos ou tecidos, principalmente no fígado, baço, miocárdio, glândulas endócrinas e medula óssea, ocasionando lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional.<sup>6</sup>

Sem dúvida, o comprometimento cardíaco é uma das principais complicações da sobrecarga de ferro, está diretamente relacionado à terapia ferroquelante e é considerado como principal causa responsável de óbito em pacientes portadores de talassemia beta maior.<sup>6,9,10</sup>

Olivieri *et al.*, estudando pacientes com beta talassemia maior, demonstraram que, para um mesmo paciente, quanto mais tempo a ferritina for menor que 2.500 ng/ml, menor a chance de doença cardíaca e maior a sobrevida deste paciente (taxa de sobrevida global em 15 anos de 90%). Assim, a determinação periódica (bimensal ou trimestral) da ferritina sérica é indispensável para o seguimento de pacientes em transfusão regular de hemácias.<sup>11</sup>

O estudo de Angulo *et al.*,<sup>12</sup> também publicado neste fascículo, enfatiza a importância da quantificação do ferro hepático e miocárdico determinada pela ressonância nuclear magnética (RNM), e da correlação deste método com a ferritina sérica na estratificação do grau de sobrecarga de ferro e, portanto, na conduta terapêutica a ser tomada em função destes achados.

A RNM é um método não-invasivo bastante sensível na determinação da quantidade de ferro do organismo, sobretudo do fígado e coração (técnica do T2\*), e tem proporcionado, de maneira mais fidedigna que a ferritina sérica, o diagnóstico precoce de sobrecarga de ferro bem como melhor monitoramento do paciente em terapia quelante de ferro.<sup>6</sup>

Recentemente, Borgna-Pignatti *et al.* demonstraram maior sobrevida aos pacientes italianos com talassemia beta maior, possivelmente relacionada à melhor avaliação da sobrecarga de ferro, incluindo a avaliação miocárdica através da técnica do T2\* e utilização de agentes quelantes orais, sobretudo da terapia combinada DFO e deferiprona. Este esquema terapêutico oferece maior proteção cardíaca e, portanto, menor ocorrência de complicação cardíaca e menor mortalidade.<sup>13</sup> Mais recentemente, o deferasirox também tem se mostrado eficaz, não apenas em remover o excesso de ferro hepático, mas também é capaz de oferecer proteção cardíaca, mesmo sendo utilizado como monoterapia.

Diante do exposto anteriormente, constatamos que os pacientes com talassemia beta maior estão tendo a oportunidade de viver mais e melhor. Cabe a nós, médicos e profissionais da área da saúde, conjuntamente com a atuação dos órgãos competentes dos governos federal e estadual, bem como das associações que representam os pacientes com talassemia beta maior, prover acompanhamento clínico e laboratorial capaz de prevenir, detectar e tratar precocemente complicações como a osteopenia e osteroporose, além de ajudá-los a entender a real importância do tratamento transfusional adequado e da melhor adesão possível à terapia ferroquelante.

## Referências Bibliográficas

- Olivieri NF. The  $\beta$ -Thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
- Cançado RD. Talassemias alfa. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2006;28:86-7.
- Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol.* 1996;95:26-36.
- Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood.* 2006;107:3436-41.
- Cappellini MD, Cohen A, Piga A, *et al.* A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood.* 2006;107:3455-62.
- Cançado RD. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29:316-26.
- Cançado RD. Talassemias - Manifestações Clínicas e Tratamento. In: Naoum PC. *Hemoglobinopatias e Talassemias.* São Paulo, 1997, p. 120-136.
- Vicari P, Correa MMP, Szejnfeld VL, Figueiredo MS, Cavalheiro RCR, Yamamoto M. Densidade mineral óssea em crianças talassêmicas: uma experiência brasileira. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;30(6):445-8.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P *et al.* Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-7
- Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, *et al.* Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet.* 1989;2:27-30.
- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997;89:739-61.
- Angulo IL, Covas DT, Carneiro AA, Baffa O, Elias Junior J, Vilela G. Determination of iron-overload in thalassemia by hepatic MRI and ferritin. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;30(6):449-52.
- Borgna-Pignatti C. Surviving with thalassemia major: the Italian experience. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24:75-8.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 02/12/2008

Aceito: 03/12/2008

*Professor Adjunto da Disciplina de Hematologia e Oncologia. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Médico do Serviço de Hematologia e Hemoterapia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo*

**Correspondência:** Rodolfo Delfini Cançado  
Hemocentro da Santa Casa de São Paulo  
Rua Marquês de Itú, 579 – 3º andar  
01223-001 – São Paulo-SP – Brasil  
Tel.: (+55 11) 21767255

## Hemolisinas anti-A e anti-B na prática transfusional

### *Anti-A and anti-B hemolysins in transfusion medicine*

Marcia Cristina Z. Novaretti

A primeira descrição sobre o efeito hemolítico da transfusão de plasma de grupo O em receptores de grupo sanguíneo não-O foi feita por Ebert & Emerson em 1946, estudando 265 combatentes da Segunda Grande Guerra. Os autores descreveram que 1,1% dos doadores de sangue daquele estudo apresentaram altos títulos de isoaglutininas (consideraram elevados títulos de anti-A, anti-B >1/500).<sup>1</sup> Em 1950, Ervin & Young relataram que puderam detectar anti-A com capacidade para hemolisar hemácias de grupo A em 12% dos doadores; e, posteriormente, Crawford *et al.* (1952) concluíram que a titulação *in vitro* de hemolisina anti-A seria um bom indicador para prever a sua capacidade de destruir hemácias de grupo A *in vivo*.<sup>2</sup>

Na prática transfusional, por vezes é necessária transfusão de concentrado de plaquetas de grupo sanguíneo O para receptores não-O, especialmente no suporte transfusional em emergências e urgências, bem como nas situações em que há limitação nos estoques de hemocomponentes. A transfusão de hemocomponentes com incompatibilidade ABO menor (plasma do doador *versus* hemácias do receptor) é geralmente considerada de baixo risco para reação hemolítica. Entretanto, apesar de incomum, há relatos na literatura de hemólise intravascular após a transfusão de hemocomponentes de grupo O para receptores não-O, pela transferência passiva de anticorpos com significativa morbidade, mesmo quando uma única unidade de concentrado de plaquetas randômica foi transfundida.<sup>3</sup>

O termo doador de grupo O perigoso foi cunhado por Levine & Mabee em 1923.<sup>4</sup> Naquela época, era prática rotineira a transfusão de sangue total e, portanto, grande quantidade de plasma era infundida. Não era incomum a observação de reação hemolítica por incompatibilidade ABO menor. Posteriormente, com o processamento do sangue, a transfusão de sangue total caiu em desuso e com ela essas reações tornaram-se tão infrequentes que a prova cruzada menor foi descontinuada. Nas últimas décadas, o uso crescente de transfusão de plaquetas obtidas por aférese trouxe novamente a preocupação com a concentração de anti-A e anti-B nesse hemocomponente. Diante disso, a titulação de anti-A e anti-B tem sido usada com o intuito de detectar os doadores de grupo O com elevadas concentrações plasmáticas desses anticorpos, também chamados de doadores de grupo O-perigoso.

Não há consenso sobre qual título pode ser considerado crítico, e não há uma uniformização do método ideal para a titulação de anti-A e anti-B. Diversos métodos podem ser utilizados para a detecção de anticorpos anti-A e anti-B, dos