
 <b>HEMEPAR</b>	<b>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE</b> <b>CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ</b>	
	<b>MANUAL</b>	
<b>ATENDIMENTO A TALASSEMIAS</b>		MA TAL Rev. 01 Página 1 de 7

## PROTOCOLO DE ATENDIMENTO AO PACIENTE COM TALASSEMIA MAJOR

### 1. DEFINIÇÃO

Grupo de distúrbios hereditários (cerca de 200 mutações já identificadas) que impedem o organismo de produzir hemoglobinas normais. A principal hemoglobina do adulto sadio é a Hb A1 (alfa2/beta2). As Talassemias são classificadas de acordo com a cadeia de globina deficiente (alfa ou beta talassemia).

### 2. GENÉTICA



- Exemplo de doença transmitida de pais para filho pelo padrão de herança autossômica recessiva.
- Indivíduos que herdaram um gene defeituoso de um dos pais terão Talassemia menor.
- Indivíduos que herdaram genes defeituosos de ambos os pais terão Talassemia major. Pacientes homocigóticos com mutações não graves ou com duplas heterocigotes podem ter quadros de Talassemia intermediária.

### 3. DIAGNÓSTICO DE TALASSEMIA MAJOR

- O recém-nascido não mostra sinais de doença e mesmo os exames de laboratório de rotina como hemograma são normais, uma vez que a principal hemoglobina no nascimento e nos primeiros meses é a hemoglobina fetal (alfa2/gama2);
- Após os 6 meses e antes dos 2 anos, a criança começa a apresentar anemia, visto que a hemoglobina fetal deveria ser substituída por hemoglobina A1 (alfa2/beta2), porém isso não ocorre visto que a produção de beta globina é baixíssima ou inexistente;
- Hemograma mostra hemoglobina muito baixa – em média 6,8g/dl – VCM baixo, HCM baixo.
- Análise morfológica mostra hemácias com hipocromia e microcitose, além de grande anisopoiquilocitose;
- Eletroforese de hemoglobina mostra hemoglobina fetal entre 20 e 90% e hemoglobina A2 (alfa2/delta2) até 3%;
- Métodos moleculares através de análises de DNA detectam mutações genéticas podendo confirmar o diagnóstico já ao nascimento.

Dependendo da cadeia afetada teremos as seguintes síndromes:

- $\alpha$  Talassemias: - Hidrops fetalis  
- Doença da Hemoglobina H
- $\beta$  Talassemias: - major  
- intermediária

 <b>HEMEPAR</b>	<b>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE</b> <b>CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ</b>	
	<b>MANUAL</b>	
<b>ATENDIMENTO A TALASSEMIAS</b>		MA TAL Rev. 01 Página 2 de 7

- HbE/ $\beta$

#### 4. QUADRO CLÍNICO

Quadro clínico variável – sintomas de anemia, hemólise e eritropoese ineficaz.

- **Anemia:** palidez, fadiga e taquicardia.
- **Expansão da medula óssea:** deformidades do crânio, protusões dentárias, deformidades nas costelas e vértebras, afinamento do córtex ósseo, osteoporose e fraturas.
- **Aumento do baço:** hiperesplenismo agravando anemia.
- **Aumento da absorção de ferro pelo trato gastrointestinal:** sobrecarga de ferro.
- **Aumento da incidência de colelitíase:** secundária à hemólise crônica.
- **Aumento da incidência de gota:** altas taxas de ácido úrico secundárias ao alto turnover celular.

#### 5. TRATAMENTO E TERAPIA TRANSFUSIONAL

A terapia se baseia em transfusões regulares de hemácias e quelação de ferro, além de tratamento de complicações associadas. As transfusões regulares melhoram os sintomas da anemia e evitam o baixo crescimento, deformidades e fraturas ósseas, aumento do baço e do fígado e melhoram a qualidade de vida dos pacientes, que conseqüentemente, têm menos restrições às atividades diárias.

Também se faz uso de ácido fólico 2mg/dia em vista do alto turnover celular.

##### 5.1 Quando iniciar transfusões regulares:



- Diagnóstico confirmado;
- Hemoglobina abaixo de 7 g/dl em 2 ocasiões sucessivas em intervalos acima de 2 semanas;
- Hemoglobina acima de 7 g/dl mas com alterações faciais, atraso no crescimento, fraturas ou deformidades ósseas por hematopoiese extramedular e hepatoesplenomagalia.

##### 5.2 O que transfundir:

Concentrado de hemácias testado contra DTTS, fenotipadas, leucodepletadas e eventualmente lavadas. Dá-se preferência às bolsas com menos de 10 dias de armazenamento.

##### 5.3 Quanto transfundir?

- 10 a 15 ml/Kg de CH a 75%
- 3,5 ml/Kg de CH 60% eleva 1 g/dl de hemoglobina no paciente
- 180 ml/Kg/ano de CH a 100%

	<p align="center">SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ</p>	
	<p align="center"><b>MANUAL</b></p>	
<p align="center"><b>ATENDIMENTO A TALASSEMIAS</b></p>		<p>MA TAL Rev. 01 Página 3 de 7</p>

Calcular para dar um incremento da hemoglobina para 13 ou 14 g/dl, no máximo até 15g/dl para não causar hiperviscosidade.

#### 5.4 Meta:

Manter níveis de hemoglobina pré-transfusional entre 9 – 10,5 g/dl.

Com isto teremos:

- mínima expansão da medula óssea
- crescimento normal e atividades físicas preservadas
- impede ou retarda o crescimento do baço
- diminui a viscosidade do sangue e as complicações tromboembólicas
- menor absorção de ferro pelo trato gastrointestinal

#### 5.5 Avaliação da eficácia transfusional

Velocidade de queda da hemoglobina = 1 g/dl/semana em esplenectomizados e 1,5 g/dl/semana em não esplenectomizados.

#### 5.6 Fatores que aceleram a queda da hemoglobina:

- aloimunização (anticorpos contra hemácias transfundidas)
- aumento do baço e/ou do fígado
- CH de qualidade inferior
- sangramentos
- medicamentos que causam hemólise (ribavirina)
- infecções

### 6. SOBRECARGA DE FERRO

#### 6.1 Surge em consequência do aumento da absorção do ferro alimentar e das transfusões de repetição.



- Aumento na absorção GI – de 0,0015 g/ano para 2 a 5 g/ano – quanto maior a anemia, maior a absorção;
- Transfusões – um CH de 250 ml contém de 200 a 240 mg de ferro – se receber 30 unidades por ano terá um excesso de 6 g de ferro/ ano (200 X 30 = 6000 mg = 6 g).
- Organismo não remove o excesso de ferro deposita-se em órgãos danos orgânicos complicações óbito.

#### 6.2 Danos orgânicos:

**Fígado:** fibrose e cirrose após 10 anos se não houver quelação;

**Coração:** maior causa de morte em talassêmicos - insuficiência cardíaca após 15 anos de transfusões sem quelação;

**Glândulas:** atraso na maturação sexual em 50% dos pacientes, diabetes melitus em 15%, hipotireoidismo em 10% e hipoparatiroidismo.

 <b>HEMEPAR</b>	<b>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE</b> <b>CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ</b>	
	<b>MANUAL</b>	
<b>ATENDIMENTO A TALASSEMIAS</b>		MA TAL Rev. 01 Página 4 de 7

### 6.3 Quelação:

Como o organismo não dispõe de mecanismos de eliminação do ferro é necessário o uso de medicamentos que façam isto – são os chamados quelantes.

### 6.4 Quando começar a quelação?

Após 10 a 20 transfusões ou quando a ferritina estiver acima de 1000 ng/ml.

Alguns trabalhos estimulam a quelação precoce, já com ferritina de 500 ng/ml, porém há de se ter em conta que a toxicidade dos quelantes é inversamente proporcional à quantidade de ferro depositado.

#### 6.4.1 Desferrioxamina (DFO) - Desferal

- Por ser uma grande molécula, não absorvida por via oral.
- Deve ser usado SC (melhor escolha, porém baixa adesão) ou EV.
- É rapidamente metabolizada (meia vida de 5 a 10 minutos) - portanto deve ser administrada lentamente para manter um nível constante no sangue.
- Preferencialmente administrado em bomba de infusão para regular para administração em baixa velocidade.
- Usar SC em 8 a 12 horas, no mínimo 6 vezes por semana.
- A dose em crianças é de 20-40 mg/Kg.
- A dose em adultos é de 30-50 mg/Kg.

##### 6.4.1.1 Como preparar o DFO

Preparar uma solução a 10% no máximo – para 500 mg diluir em 5ml de água destilada. Aspirar o conteúdo em uma seringa e adapta-la na bomba infusora.

##### 6.4.1.2 Como administrar subcutâneo

Conectar um scalp 27 na seringa e introduzir a agulha sob a pele num ângulo de 60 a 90 graus. Usar áreas laterais do abdômen, dos braços e das coxas. Aplicar na forma de rodízio para amenizar irritações locais.



##### 6.4.1.3 Uso endovenoso

Pode ser aplicado durante a transfusão aproveitando o mesmo acesso venoso, diluído em solução salina. É apenas uma intensificação para melhorar a quelação regular subcutânea feita em casa. Não deve ser considerado um substituto da quelação diária.

#### 6.4.2 Deferriprone (DFP) - Ferriprox

##### 6.4.2.1 Também conhecido como L1.

- Três moléculas de L1 ligam-se com um átomo de ferro e forma um complexo eliminado pela urina.

 <b>HEMEPAR</b>	<b>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE</b> <b>CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ</b>	
	<b>MANUAL</b>	
<b>ATENDIMENTO A TALASSEMIAS</b>		MA TAL Rev. 01 Página 5 de 7



- Foi o primeiro quelante oral aprovado.  
É rapidamente absorvido pelo estômago e possui vida média bem mais longa que o DFO - após 5-6 horas, 90% da droga livre permanece no sangue.
- A dose é de 75-100 mg/Kg dividida em 3 tomadas.
- Indicado para pacientes com baixa adesão ao DFO ou que não venham obtendo redução da sobrecarga com a DFO.
- Devido risco de granulocitopenia o paciente deve fazer hemogramas a cada 7-10 dias.

#### **6.4.2.2 Uso combinado**

- O uso combinado de DFO com DFP elimina mais ferro do que isoladamente.
- Por serem moléculas de tamanhos diferentes e ações diferentes parece ser o DFP mais eficaz em remover o ferro do coração enquanto a DFO elimina mais o ferro hepático.
- Devem ser administrados simultaneamente para obter-se um efeito aditivo.

#### **6.4.3 Deferasirox (DFX) – Exjade®**

- Droga em comprimidos dispersíveis, tomado 1 vez ao dia com o estômago vazio.
- Quelante tridentado com meia-vida entre 8 e 16 horas.
- Tomar com água ou sucos de laranja ou maçã – após a tomada esperar meia-hora para alimentar-se.
- Tem excreção hepatobiliar para as fezes.
- Estudos desenvolvidos em crianças a partir de 2 anos em talassêmicos major e anemia falciforme, também em mielodisplasias e outras anemias raras.
- Dose usual de 20 a 40 mg/kg/dia. Em Talassêmicos major, devido sua maior demanda transfusional a grande maioria exige dose de 30 a 40 mg/kg para obter balanço negativo.
- Sua eficácia no ferro cardíaco ainda está sob análise. Estudos demonstram haver um aumento de T2\* (redução de ferro miocárdico), mas não tem melhorado a Fração de Ejeção. Portanto, para pacientes com cardiopatia instalada não deve ser usado como primeira escolha.
- Boa adesão. Efeitos adversos gastrointestinais e rash cutâneo algumas vezes podem ser graves ao ponto de necessitar suspensão. Deve ser feita dosagem mensal de creatinina devido a um potencial efeito nefrotóxico em raros pacientes.
- Em casos selecionados pode ser feito combinações de DFX com DFO e DFX com DFP. Os poucos estudos que avaliaram estas combinações mostram uma maior excreção de ferro sem afetar a segurança.
- Usar em pacientes onde a terapia isolada não tem obtido balanço negativo de ferro.

 <b>HEMEPAR</b>	<b>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE</b> <b>CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ</b>	
	<b>MANUAL</b>	
<b>ATENDIMENTO A TALASSEMIAS</b>		MA TAL Rev. 01 Página 6 de 7

## 7. AVALIANDO A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO

### 7.1 Ferritina

- Estimativa da quantidade de ferro depositada no fígado e outros tecidos do corpo.
- O fígado acumula 70% do ferro. Quando está saturado, uma quantidade crescente de ferritina escapa para o sangue, sendo então usada para ter um parâmetro da quantidade de ferro acumulado.
- Os níveis normais de ferritina ficam em torno de 250-400 ng/ml.
- É confiável para avaliar o ferro hepático, mas não é acurada para o ferro em outros órgãos.
- Infecções, inflamações e doença hepática podem causar elevação desses valores.

### 7.2 Concentração de ferro hepático por biópsia



- Estando abaixo de 7 mg/g de peso seco de fígado haverá pouco risco de doença hepática ou cardíaca;
- Acima de 15 mg/g de peso seco de fígado está associado a um alto risco de doença cardíaca e morte;
- Dá informações sobre a distribuição do ferro hepático como hepatócitos e células de Kupfer, sobre graus de fibrose e cirrose.

### 7.3 Ressonância Magnética

- Método T2\*
- Avalia quantitativamente o ferro depositado no fígado (LIC – liver iron concentration) e no coração.
- Disponível a partir dos 8 anos de idade quando então a criança colabora com os exames e também quando já é mais provável que possa ter sobrecarga de ferro cardíaco.
- RNM Cardíaca:  
Normal: T2\* acima de 20 ms  
Sobrecarga leve: T2\* entre 10 e 20 ms  
Sobrecarga grave: T2\* abaixo de 10 ms
- RNM hepática:  
Normal: LIC abaixo de 3mg/g  
Aceitável: LIC 3-7 mg/g  
Moderado: LIC entre 7-15 mg/g  
Alto: LIC acima de 15 mg/g

### 7.4 Meta:

Manter ferritina entre abaixo de 1000ng/ml. Valores entre 1000 e 2000 ng/ml são aceitáveis.;

 <b>HEMEPAR</b>	<b>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE</b> <b>CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ</b>	
	<b>MANUAL</b>	
<b>ATENDIMENTO A TALASSEMIAS</b>		MA TAL Rev. 01 Página 7 de 7

Em casos de hepatite C concomitante e em casos selecionados onde deseja-se tentar reverter alguma endocrinopatia pode-se deixar em valores ao redor de 500 ng/ml, porém se exige maior atenção quanto aos efeitos adversos;  
 Alvo de LIC (liver iron concentration) menor que 7 mg Fe/g peso seco  
 T2\* cardíaco acima de 20ms

### 7.5 Controles laboratoriais e especialidades:

- Quando iniciar quelante, monitorar função renal e hepática mensalmente por 3 meses. Alterações acima de 30% do valor basal de creatinina, após início dos quelantes, merecem atenção e revisão de doses ou até suspensão da medicação.
- Quando iniciar deferiprona, monitorar hemograma semanalmente pelo risco de agranulocitose.
- Pesquisa de DTTS semestralmente
- Ferritina, TGO, TGP, glicose, creatinina e parcial de urina, ácido úrico – a cada 4 meses
- Avaliação cardiológica (eletrocardiograma, ecocardiograma) e endocrinológica (glicose, TSH, densitometria óssea, dosagens de cálcio, zinco, vitamina D e rastreamento de hipogonadismo) anuais.
- Audiometria e exame oftalmológico bianuais.
- Ressonância magnética hepática anual, preferencialmente antes de iniciar quelação, e anualmente para controle de quelação.
- Ressonância magnética cardíaca, principalmente, se RNM hepática mostrar LIC acima de 7 mg Fe/g peso seco. Em caso de hemossiderose cardíaca, controle anual.

## 8. HISTÓRICO DE REVISÕES

Versão	Data	Página	Natureza da mudança
00	Abr/15	1 a 8	Criação do documento
01	Jun/20	1 a 7	Atualização dos procedimentos

Elaborado por	Verificado por	Aprovado por	Aprovado por
Janine A. Reinaldín	Claudia S. Lorenzato	Sérvio Túlio Stinghen	Claudia S. Lorenzato
Data: __/__/____	Data: __/__/____	Data: __/__/____	Data: __/__/____