

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO “LATO SENSU”
ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLINICA E LABORATORIAL
IGOR MOURO PINATTI

Avanços e principais tratamentos da Talassemia Beta

Artigo apresentado como trabalho de conclusão de curso de Pós-Graduação, nível de Especialização em Hematologia Clínica e Laboratorial pela Academia de Ciência e Tecnologia

São José do Rio Preto – SP

2023

Resumo

A Talassemia Beta é uma doença genética grave caracterizada por disfunção na produção de hemoglobina, resultando em anemias de moderadas a severas. As abordagens convencionais para o manejo incluem transfusões regulares de sangue e quelação de ferro. Entretanto, os últimos cinco anos houve avanços significativos na terapia para a talassemia beta onde se observa uma redução significativa da necessidade de transfusões, seguido da redução da eritropoiese ineficaz e do metabolismo anormal do ferro, esses avanços podem ter implicações substanciais para a melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes. O trabalho teve como objetivo realizar uma revisão abrangente da literatura sobre os avanços recentes no tratamento da talassemia beta buscando novas formas de tratamento e manejo da doença, apresentando métodos que visam a diminuição da eritropoiese ineficaz, transfusões sanguíneas recorrentes e o metabolismo anormal do ferro. Além disso, também se propõe a avaliar o impacto dessas inovações na melhoria dos resultados dos pacientes. Podendo concluir ao final do trabalho que há a necessidade de estudar melhor os novos métodos de tratamento para a doença, tendo em vista a qualidade do paciente, tais como a eficácia do tratamento quando aplicado junto a outro método.

Palavras-chave: Talassemia Beta, Terapia Genética, Quelação de Ferro, Avanços Terapêuticos.

INTRODUÇÃO

A Talassemia beta é uma doença hematológica hereditária causada pela síntese insuficiente de cadeias beta da hemoglobina no estágio da hematopoiese, sendo produzida de forma total ou parcialmente incompleta. Conseqüentemente, isso resulta em anemia crônica de grau discreto, moderado ou acentuado, e uma série de complicações relacionadas à doença, sendo de grande importância seu tratamento e a investigação de novos e avançados métodos de tratamento para a doença.

O problema do trabalho visa analisar e compreender os tratamentos utilizados para essa doença e os avanços que estes tiveram nos últimos cinco anos, avaliando a eficácia e resultados deles. Seu objetivo será revisar os avanços no tratamento da Talassemia beta nos últimos cinco anos, onde é apresentado novas formas de tratamento e manejo dessa hemoglobinopatia, os objetivos específicos visam compreender a etiologia da doença, suas causas e diagnósticos e avaliar os tratamentos utilizados e os avanços que eles tiveram, tais como os resultados desses tratamentos em pacientes e a taxa de sucesso em cada um deles.

O manejo convencional da talassemia beta compreende transfusões de sangue regulares e terapia de quelação de ferro, embora estes tratamentos apresentem limitações e não sejam curativos. Depois de anos confiando apenas na transfusão para tratar a anemia e suprimir a eritropoiese ineficaz na talassemia beta, novas terapias estão em desenvolvimento. O luspaterecepte que é um inibidor do fator de crescimento beta transformador demonstrou bons resultados na redução da eritropoiese ineficaz, melhorando a anemia e reduzindo a carga de ferro. No entanto, a maioria dos pacientes não respondem bem a este medicamento, portanto é necessário terapias adicionais (LANGER; ESRICK, 2021).

Para entender sobre a Talassemia é importante entender a genética e estrutura da hemoglobina, que é produzida durante a fase embrionária, fetal e adulta, possui um tetrâmero de cadeias polipeptídicas de globina, sendo um par de cadeias α contendo 141 aminoácidos e uma cadeia β com 146 aminoácidos. Na Talassemia há diminuição de tetrâmeros β de hemoglobina, resultando em hipocromia e microcitose.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2012): “estima que 1,5 % da população são heterozigotos para a BT e cerca de 60.000 crianças/ano nascem gravemente afetadas”.

As manifestações clínicas e hematológicas, são oriundas do desequilíbrio da síntese das cadeias de globinas, aumentando a quantidade de cadeias α e diminuindo a quantidade de cadeias β , prejudicando a membrana das hemácias. Os sintomas dessa doença são marcados

pela anemia e eritropoiese deficiente, havendo como complicações a falha no crescimento, patologias ósseas, anormalidades cardíacas e entre outras.

O tratamento da Talassemia beta são diversos, sendo: o transplante de Medula óssea (TMO), onde ocorre o transplante de irmãos com perfil de antígenos leucocitários humanos, entretanto, essa compatibilidade de antígenos é rara, sendo esse método bem limitado, podendo realizar a doação por membros da família, porém a taxa de complicações são altas, havendo a necessidade de um maior estudo em relação as técnicas de matching, diminuindo as complicações.

Transfusões de sangue também é utilizada, sendo a mais aplicada de acordo com a severidade da Talassemia, tendo o paciente que receber unidades de glóbulos vermelhos leucorreduzidos, sendo importante para a redução dos efeitos adversos e prevenindo a aloimunização, esse tipo de tratamento é muito utilizado em pacientes com hemoglobina inferior a 7g/dl, ou hemoglobina superior a 7g/dl quando há alterações na fase, alteração no desenvolvimento, fraturas e entre outros.

A quelação de sangue, quando há diminuição do mecanismo de excreção de ferro, essa terapia se faz necessária junto com a transfusão de sangue, esse tratamento possui grandes resultados quando aplicados em recém-nascidos, diminuindo a ocorrência de mortes prematuras decorrentes de insuficiência cardíaca por excesso de ferro.

Os agentes Quelantes, como a desferroxamina (DFO), é um dos principais agentes quelantes, sendo este, administrado via subcutânea, possuindo resultados positivos, entretanto, devido ao alto custo desse medicamento dificultando o acesso a ele por diversos pacientes.

Estudos avançados mostram, que a terapia gênica celular denominada betibeglogene autotemcel, também vem sendo aplicada em casos de Talassemia beta, onde há a necessidade de transfusão de sangue frequente, onde um grupo celular autólogo são enriquecido por células CD34+, havendo a presença de células troncos que codifica o gene β^A -T87Q-globina (ALMEIDA, 2022).

A eficácia do uso dessa terapia genica, avaliou um grupo de 41 pacientes entre quatro e 34 anos, sendo o primeiro grupo, acompanhado por um período de 29,5 meses, não necessitando de transfusões por um período superior a 12 meses em 91% dos casos. O segundo estudo, contendo 18 pacientes que foram acompanhados por um período de 24,6 meses, não houve mortes e a não necessidade de transfusão foi de 86% dos paciente. Tendo como efeitos colaterais, a neutropenia febril, vômitos, febre, dor abdominal, cefaleia, tosse, diarreia, náuseas e redução do apetite, portanto, devido ao baixo número de pacientes, maiores estudos devem

ser realizados para comprovar maiores eficácias desse método, que tendo como base dos estudos, teve como resultados positivos 40 pacientes.

A Anvisa (2021), liberou o uso do luspatercept¹, agente de maturação eritróide, utilizado em pacientes com anemias que precisam de forma recorrente de transfusões de sangue oriundas da Talassemia beta, tendo como base dois estudos. Trata-se de um anticorpo monoclonal agindo na fase tardia da maturação das células sanguíneas, diminuindo a necessidade de transfusões frequentes.

Com a aprovação do uso desse medicamento, se faz necessário a avaliação desse medicamento pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), estabelecendo o preço para o medicamento.

A Talassemia é uma doença que afeta muitas pessoas e devido a necessidade de transfusões recorrentes, sendo esse o tratamento mais utilizado, faz com que muitos profissionais busquem um tratamento alternativo e eficaz para amenizar a recorrência das transfusões e possibilitando ao paciente uma melhor sobrevida.

OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão abrangente da literatura sobre os avanços recentes no tratamento da talassemia beta buscando novas formas de tratamento e manejo da doença, apresentando novos métodos que visam a diminuição da eritropoiese ineficaz, transfusões sanguíneas recorrentes e o metabolismo anormal do ferro. Além disso, também se propõe a avaliar o impacto dessas inovações na melhoria dos resultados dos pacientes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Compreender o que é a Talassemia beta e suas características genéticas;
2. Entender as manifestações clínica da doença;
3. Avaliar os diferentes métodos de tratamentos e os mais recentes avanços na área da medicina para tratamento da Talassemia beta.

METODOLOGIA

Para esta revisão, foi realizada uma busca sistemática em bases de dados como PubMed, revistas eletrônicas, trabalhos acadêmicos e artigos científicos, utilizando palavras-chave como "Talassemia Beta", "Terapia Genética", "Quelação de Ferro" e "Avanços Terapêuticos". Foram selecionados artigos publicados nos últimos dez anos que abordavam sobre os tratamentos para a Talassemia beta e os seus avanços. Os critérios de exclusão incluíram estudo que não apresentavam conteúdos de acordo com o objetivo do trabalho e aqueles que não se concentraram em terapias recentemente desenvolvidas.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, os avanços existentes no tratamento da Talassemia beta, obteve resultados positivos, entretanto, há a necessidade de um maior aprofundamento, incluindo a otimização do tratamento, a melhoria da acessibilidade, e a garantia de adesão dos pacientes ao tratamento. Futuras pesquisas são necessárias para consolidar e expandir esses avanços promissores no tratamento da Talassemia beta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anvisa aprova nova terapia para o tratamento de anemia associada à síndromes mielodisplásicas e beta-talassemia. **BioRedBrasil**. 2022.

Almeida DVP. Primeira terapia gênica para o tratamento da talassemia beta aprovada nos EUA, **Manual de Oncologia Clínica do Brasil**, 2022, v1.

Arya Y; Sahi, PK. Cell-Based Gene Therapy for b-Thalassemia, **Pubmed**, 2023. v60. 313-316.

Eltaweel NH et al. Epigenetic effects toward new insights as potential therapeutic target in B-thalassemia, **Pubmed**, 2021. v19.

Langer AL; Esrick EB. β -Thalassemia: evolving treatment options beyond transfusion and iron chelation, **Pubmed**, 2021. v1. 600-606.

Machado AD. **β -talassemia: fisiopatologia, diagnóstico e tratamentos disponíveis**. 2020. 33f. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2020.

Martinho SS; Polainas G. **Talassemias Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens terapêuticas**. 2017. 69f. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia. Lisboa, 2017.

Nakassima GHB. **Talassemias**. 2012. 33f. Monografia apresentada à Banca Examinadora da AC&T como requisito para obtenção do título de Especialista em Hematologia e Banco de Sangue com sob orientação de Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum. Marília, 2012.

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.

Saraiva J. Ciência avança no tratamento da talassemia, doença hematológica hereditária, **Correio Braziliense**, 2018.

Ueda EYK et al. TALASSEMIA: REVISÃO DE LITERATURA E AVANÇOS NO TRATAMENTO DA BETA TALASSEMIA, **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. 2020. v42.