



PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

Autor: Giórghia Kasy Carneiro Gomes

Título: Marcadores Inflamatórios na Beta Talassemia e a Evolução do Tratamento

ORIENTADORES:

PROF. DR. PAULO CESAR NAOUM

PROF. DR. FLÁVIO AUGUSTO NAOUM

São José do Rio Preto

2025

RESUMO

A beta talassemia é uma doença genética que compromete a síntese da cadeia beta da hemoglobina, resultando em anemia crônica e complicações secundárias, como a sobrecarga de ferro e distúrbios na homeostase inflamatória. Recentes investigações prospectivas e ensaios clínicos têm demonstrado que marcadores inflamatórios podem desempenhar um papel central na patogênese e na progressão das complicações associadas a esta doença. O presente trabalho objetivou revisar a literatura atual, integrando evidências de estudos prospectivos e ensaios clínicos, de modo a validar hipóteses relacionadas à correlação entre a inflamação, a gravidade da beta talassemia e seus tratamentos. Foram analisados dados de diversas publicações indexadas nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Os achados sugerem que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, TNF- α e PRC) estão associados a um pior prognóstico e complicações mais graves. Destaca-se a necessidade de abordagens terapêuticas integradas que atuem tanto na correção da anemia quanto na modulação da resposta inflamatória.

Palavras-chave: Beta talassemia; marcadores inflamatórios; estudos prospectivos; ensaios clínicos; citocinas.

1. INTRODUÇÃO

Talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças geneticamente determinadas, que se caracterizam por defeito na síntese de uma ou mais cadeias polipeptídicas da hemoglobina (Olivieri, NF 1999; Cançado, RD 2006). Atualmente, segundo os dados disponíveis na LAI no Brasil, estavam registrados no Sistema Informatizado Hemovida, Web Hemoglobinopatias até o dia 06/09/2024, 1.222 pessoas com beta-talassemia, independente da classificação e idade (incluídos desde traço beta-talassemia até talassemia dependente de transfusão). O número registrado é de 245 pessoas para talassemia intermediária e 332 para talassemia maior (dependente de transfusão). Dos pacientes com idade maior de 18 anos, 187 apresentam diagnóstico de talassemia intermediária e 231 de talassemia maior. O maior número de pessoas com talassemia maior está no estado de São Paulo (73%) e o de pessoas com talassemia intermediária está no Nordeste (42%, principalmente em Pernambuco),

seguida pelo Sudeste (34%). Os eritrócitos, nos talassêmicos, apresentam um excesso de globinas alfa ou beta livres que, por sua vez, induzem a formação de espécies reativas do oxigênio (EROs), devido ao baixo conteúdo intraeritrocitário da hemoglobina (Naoum PC, Naoum FA; 2006). Vários estudos têm avaliado o status oxidante e antioxidante de pacientes beta-talassêmicos, mas a maioria voltada para os estados graves e intermediários da doença. Entretanto, alguns estudos demonstraram aumento do estresse oxidativo e da capacidade antioxidante na beta-talassemia menor. Nos últimos anos, novas evidências sugerem que a oxidação da lipoproteína de baixa densidade é o passo fundamental para aterogênese (processo de formação da aterosclerose, caracterizado pelo acúmulo de lipídios, inflamação e disfunção endotelial nas artérias, levando à formação de placas ateroscleróticas. Essas placas podem causar obstrução do fluxo sanguíneo e aumentar o risco de doenças cardiovasculares, como infarto e AVC) (Odaman Al I et al 2019).

Distribuição de Pacientes com Beta-Talassemia no Brasil (dados até 06/09/2024)

Categoria / Variável	Descrição	Quantidade	Percentual / Observações
Total geral de pessoas com Beta-Talassemia	Inclui todos os tipos (traço, intermediária e maior)	1.222	100%
Talassemia Intermediária (total)	Inclui todas as idades	245	20,0% do total
Talassemia Maior (dependente de transfusão)	Inclui todas as idades	332	27,2% do total
Outros tipos (traço ou não especificados)	Diferença residual	645	52,8% do total
Adultos (>18 anos) com Talassemia Intermediária	Pacientes adultos registrados	187	76,3% dos casos de intermediária
Adultos (>18 anos) com Talassemia Maior	Pacientes adultos registrados	231	69,6% dos casos de talassemia maior
Distribuição geográfica – Talassemia Maior	Estado de São Paulo	≈ 242 pessoas	73% dos casos de talassemia maior

Categoria / Variável	Descrição	Quantidade	Percentual / Observações
Distribuição geográfica – Talassemia Intermediária	Região Nordeste (principalmente Pernambuco)	≈ 103 pessoas	42% dos casos de talassemia intermediária
	Região Sudeste	≈ 83 pessoas	34% dos casos de talassemia intermediária
	Outras regiões (Sul, Norte, Centro-Oeste)	≈ 59 pessoas	24% restantes

Estatística

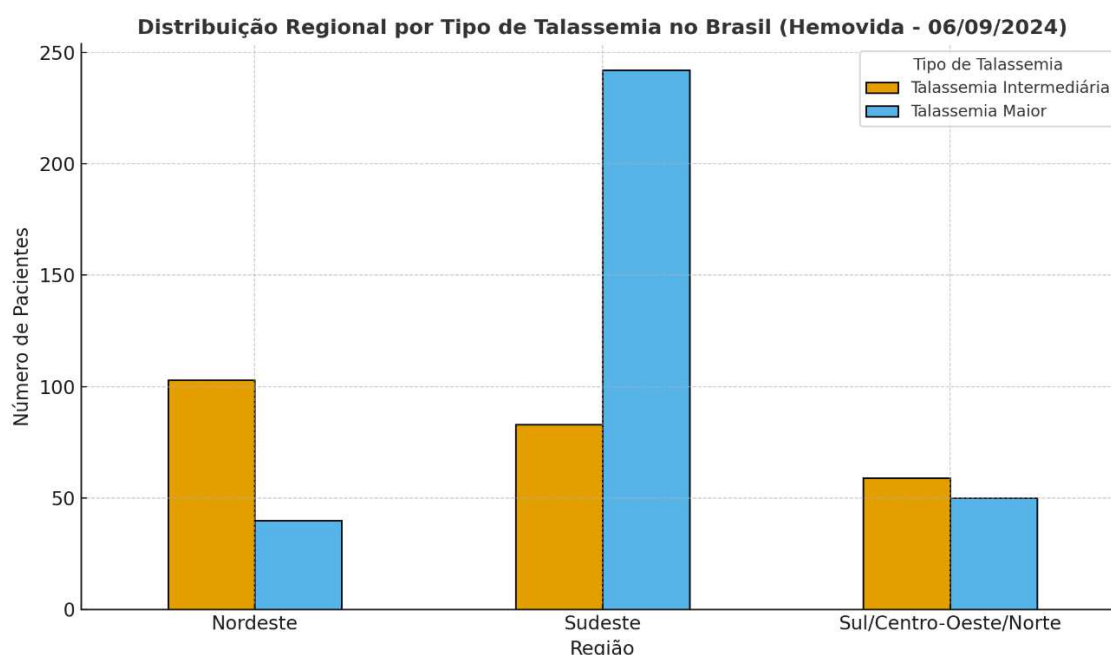


Gráfico 1

A paraoxonase-1 sérica (PON1) é uma glicoproteína de 45 kDa que é expressa no fígado e foi descoberta por estar associada com partículas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) no sangue (Erel O. et al 2007). Tem sido demonstrado que a deficiência de PON1, uma enzima antioxidante, está relacionada com a susceptibilidade aumentada para a oxidação da LDL e desenvolvimento de aterosclerose. Alguns estudos com beta-talassemia menor demonstraram que, além do aumento do estresse oxidativo, os níveis de paraoxonase-1 estavam diminuídos. Como a paraoxonase-1 inibe a oxidação da lipoproteína de baixa densidade, pode ser sugerido que indivíduos com beta-talassemia menor sejam mais propensos à aterosclerose do que indivíduos saudáveis

O objetivo principal da pesquisa é integrar evidências de estudos prospectivos e ensaios clínicos sobre a relação entre a beta talassemia, marcadores inflamatórios e o tratamento, validando hipóteses sobre a influência desses mediadores na progressão e gravidade da doença. A relevância deste estudo reside na possibilidade de identificar e aprimorar o manejo clínico dos pacientes acometidos pela doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Beta Talassemia: Aspectos Genéticos e Fisiopatológicos

A beta-talassemia menor (BTM) é um grupo heterogêneo de doenças do sangue, caracterizada pela síntese diminuída ou ausente da cadeia de beta-globina, podendo ser causada por muitos defeitos moleculares, sendo a maioria deles mutações que afetam a expressão do gene da beta-globina, que está localizado no braço curto do cromossomo 11p15.5 (Souza DR, Pinhel MA, et al;2015). A doença manifesta-se de forma variada, desde formas leves (talassemia menor) até apresentações severas (talassemia maior), que requerem tratamento transfusional regular e quelação de ferro para evitar a sobrecarga. Estudos citogenéticos e moleculares têm permitido a identificação de diferentes mutações, correlacionando o fenótipo com a gravidade clínica. Além das alterações na síntese de hemoglobina, a beta talassemia é marcada por um estado inflamatório crônico, evidenciado por alterações no perfil de citocinas e mediadores inflamatórios. Estudos demonstraram que a paraoxonase-1 e o estresse oxidativo são elevados em pacientes com talassemia maior, contribuindo para o desenvolvimento da doença arterial coronariana e formação de placa aterosclerótica (Labib HA, Etewa RL, Gaber AO, 2011).

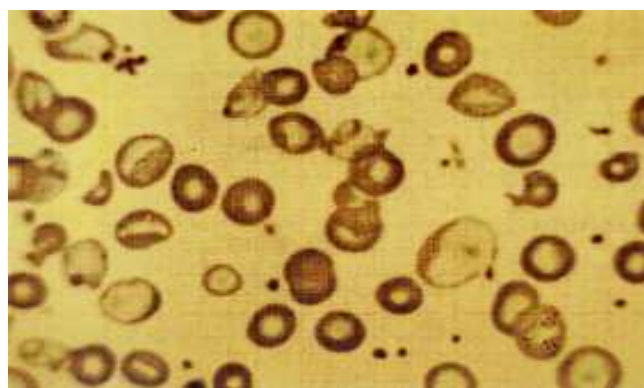


Figura1: Morfologia eritrocitária típica de talassemia beta menor (Prof.Dr. Paulo Naoum; Prof.Dr. Flavio Naoum)

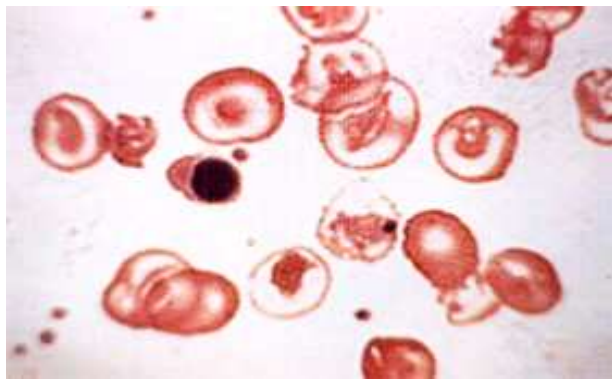


Figura 2: Esfregaço de sangue de paciente com anemia grave, típica de beta maior, mas que análises laboratoriais revelaram ter genótipo b^0d/b^0d . Hipocromia acentuada, eritroblastos, corpos de Howell-Jolly, etc. (Prof. Dr. Paulo Naoum; Prof. Dr. Flavio Naoum)

O esfregaço do sangue periférico é bastante rico. Há uma intensa anisocitose e poiquilocitose, com predomínio de hemácias microcíticas e hipocrômicas e de hemácias em alvo. Eventualmente, pode aparecer também hemácias com pontilhados basofílicos. (Zago M. A, 2013)

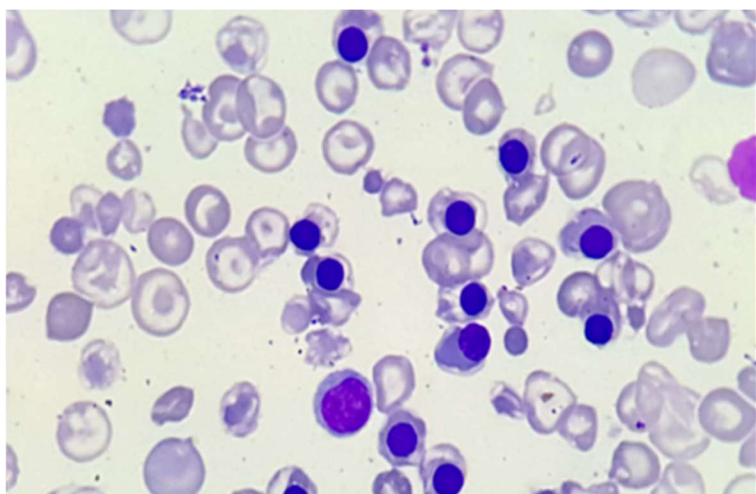


Figura 3: Lâmina Eritroblastos Crédito: atlas de hematologia ilustrada Lorenzi 2006

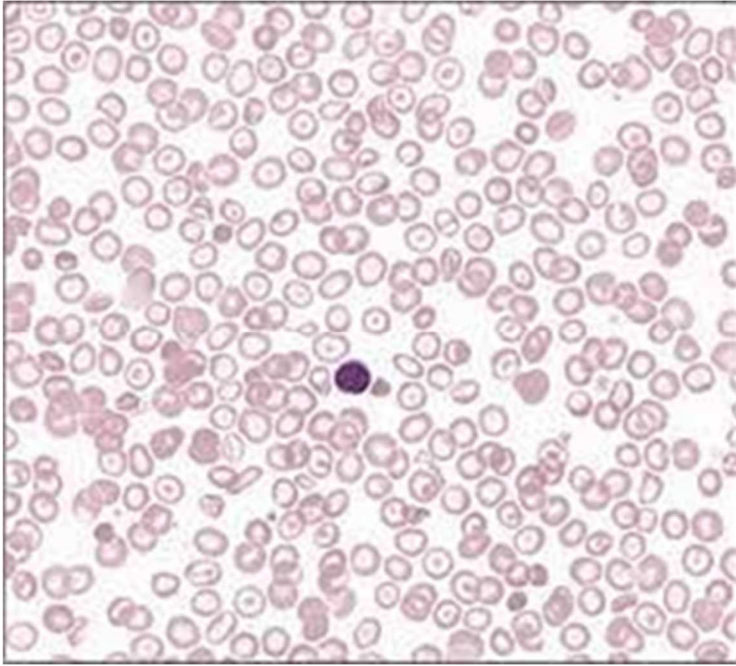


Figura 4: Lâmina de paciente com β talassemia – hipocromia e poiquilocitose Crédito: hemocrass

2.2. Marcadores Inflamatórios em Doenças Hematológicas

A inflamação desempenha um papel crítico em diversas condições hematológicas. Em pacientes com beta talassemia, a hemólise crônica, o acúmulo de ferro e o estresse oxidativo promovem a liberação de mediadores inflamatórios, que podem contribuir para a disfunção endotelial e para o agravamento da anemia. A lesão endotelial é um componente importante do processo aterosclerótico. Os distúrbios endócrinos decorrentes da sobrecarga de ferro também são frequentes e acredita-se que 9 a 15% dos pacientes talassêmicos desenvolverão diabetes mellitus ou intolerância à glicose ao longo de suas vidas. Percebe-se falência tanto da função endócrina como exócrina do pâncreas (Kattamis C, et al; 2007). Os radicais livres formados se ligam e são neutralizados por tiois; ligações dissulfeto surgem como resultado dessa ocorrência, e se tornam tiol novamente, conduzindo a uma homeostase tiol-dissulfeto. Um desequilíbrio na homeostase causa disfunção endotelial e o início da aterosclerose. Estudos têm demonstrado elevações nos níveis de IL-6, TNF- α , PCR e outras citocinas, associando-os a complicações cardiovasculares, osteoporose e alterações no metabolismo do ferro. Os precipitados, formados em quantidades variáveis, danificam a membrana e destroem prematuramente essas células provocando a anemia. (Naoum, P.C et al; 2011)

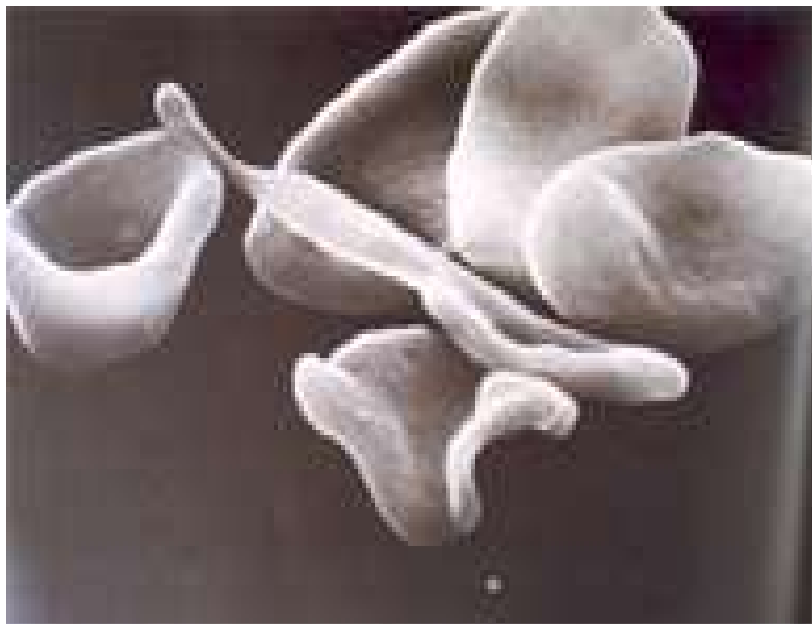
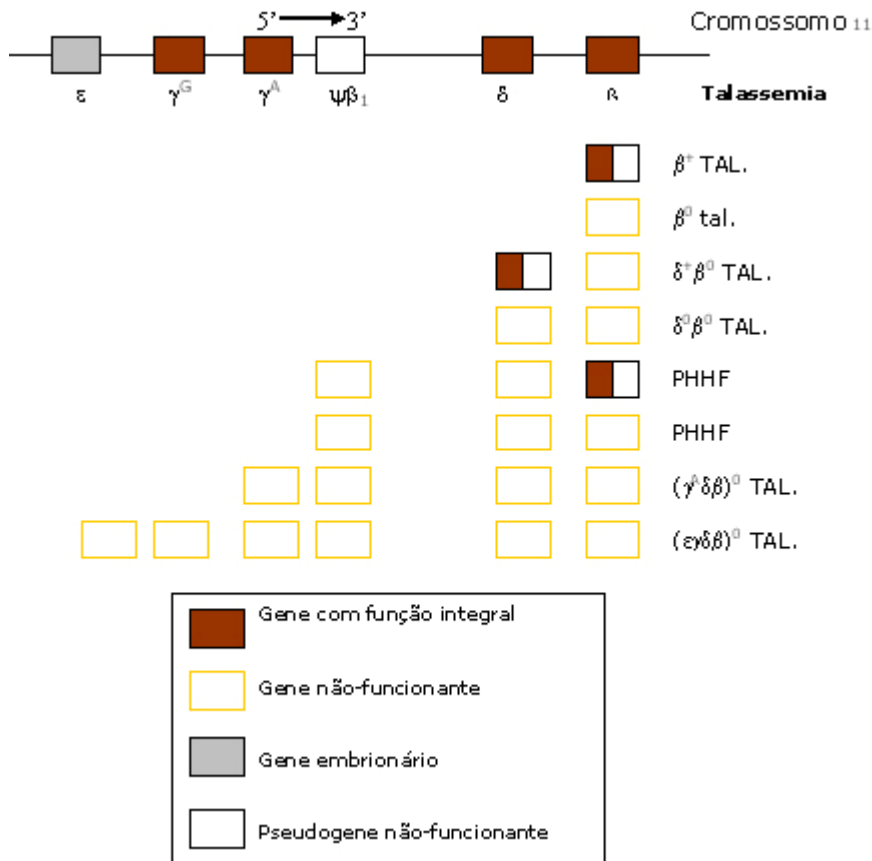


Figura 5: Beta Talassemia (Prof. Dr. Paulo Naoum; Prof. Dr. Flavio Naoum)



Figura 6: Lesões nas membranas de eritrócitos de pessoa com talassemia beta causadas pela precipitação de globinas alfa livres. Essas globinas livres causam a lipoperoxidação da dupla camada lipo-protéica dos eritrócitos talassêmicos, reduzindo o tempo de vida dessas células. (Prof. Dr. Paulo Naoum; Prof. Dr. Flavio Naoum)



Representação esquemática de alguns genótipos de talassemia beta. Os genótipos β⁺ tal. e β⁰ tal. são as formas mais freqüentes seguidas de PHHF (persistência hereditária de Hb Fetal). (Prof. Dr. Paulo Naoum; Prof. Dr. Flavio Naoum)

A validação de marcadores inflamatórios em ensaios clínicos tem o potencial de oferecer parâmetros prognósticos e de resposta terapêutica, auxiliando na estratificação dos pacientes para terapias mais direcionadas. Inflamação é a resposta fisiopatológica do organismo a infecções, exposição a toxinas, lesão celular ou danos teciduais. De modo geral, o processo inflamatório tem início quando células do sistema imune inato, residentes no tecido afetado, detectam o agente causador da infecção ou dano e sinalizam para os neutrófilos circulantes, os quais migram para o local. Por sua vez, os neutrófilos promovem o recrutamento de monócitos e macrófagos, bem como a potencialização do ambiente pró-inflamatório, de modo que o combate ocorra de forma eficiente. Em condições normais, após sua ação, os neutrófilos sofrem apoptose e são fagocitados por macrófagos (ASHLEY-KOCH et al., 2008; MANTOVANI et al, 2011; ORTEGA-GÓMEZ; PERRETI; SOEHNLEIN, 2013).

2.3. Evidências de Estudos Prospectivos e Ensaios Clínicos

Nas últimas décadas, diversos estudos prospectivos e ensaios clínicos têm investigado a correlação entre a inflamação e a beta talassemia. Entre os achados mais relevantes, destaca-se a associação entre níveis elevados de IL-6 e TNF- α e a progressão de complicações end-orgânicas. Além disso, intervenções terapêuticas que visam reduzir a inflamação – como o uso de quelantes de ferro e agentes anti-inflamatórios – têm sido avaliadas quanto à eficácia em melhorar o perfil clínico desses pacientes. Estudos prospectivos permitem a avaliação do comportamento dos marcadores inflamatórios ao longo do tempo, enquanto ensaios clínicos controlados contribuem para a validação de hipóteses terapêuticas. Essas abordagens metodológicas são essenciais para a compreensão dos mecanismos patogênicos e para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.

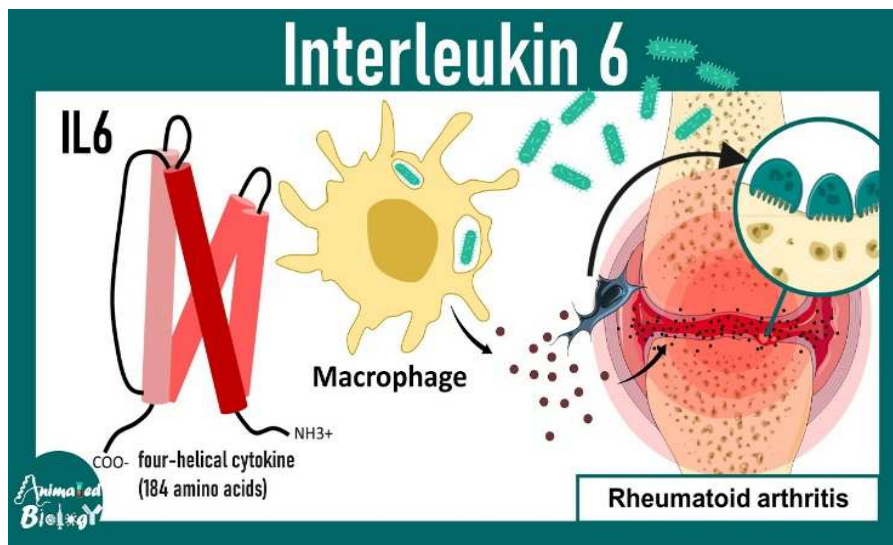


Figura 7: Interleucina marcador inflamatório

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégia de Busca e Seleção de Estudos

Para a elaboração desta pesquisa, foi realizada uma busca sistemática nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico utilizando descritores como “beta thalassemia”, “inflammatory markers”, “prospective study”, “clinical trial”, “IL-6”, “TNF- α ” e “CRP”. Os critérios de inclusão

abrangeiram artigos publicados em estudos prospectivos e ensaios clínicos que abordassem a relação entre beta talassemia e marcadores inflamatórios. Foram excluídos estudos de revisão não sistemática.

3.2. Seleção e Análise dos Dados

A seleção dos artigos seguiu as etapas de triagem de título e resumo, seguida da leitura completa dos estudos potencialmente elegíveis. Os dados extraídos incluíram informações sobre a amostra dos estudos, métodos de avaliação dos marcadores inflamatórios, resultados principais e conclusões dos autores.

3.3. Abordagem Metodológica

A análise dos estudos selecionados seguiu uma abordagem qualitativa, buscando identificar tendências e evidências robustas que sustentassem a hipótese de que a inflamação tem um papel significativo na progressão da beta talassemia. Foram também identificados os pontos fortes e limitações metodológicas de cada estudo, de forma a propor direções para pesquisas futuras.

4. RESULTADOS

4.1. Estudos Prospectivos

Sobrecarga de ferro secundária é observada em doenças congênitas ou adquiridas que cursam com anemia hemolítica e/ou eritropoese ineficaz e requerem múltiplas transfusões de hemácias. É o que se observa nos pacientes com talassemia beta maior e em outras condições como anemia falciforme, síndrome mielodisplásica, anemia de Fanconi, etc (Olivieri NF, et al 2006). Além disso, o acúmulo excessivo de ferro no coração pode resultar em disfunção ventricular esquerda. Usando técnicas de monitoramento e regimes de tratamento precisos, a progressão das complicações cardíacas pode ser acompanhada e sua história natural alterada. A terapia de quelação de ferro é a base da prevenção e reversão da sobrecarga miocárdica de ferro. Estudos tem fornecido dados importantes neste tópico e, portanto, este consenso resume os principais estudos que examinaram a remoção de ferro do coração com os quelantes de ferro desferoxamina, deferiprona e deferasirox. Como os

pacientes submetidos a transfusões crônicas e suas apresentações clínicas cardíacas variam amplamente, esta revisão tenta identificar cenários distintos, relacionando as características basais dos pacientes, o cenário clínico e a ingestão e dosagem dos medicamentos. Em última análise, ao estratificar os pacientes de acordo com o estado de sobrecarga cardíaca de ferro e função ventricular, neste consenso tentamos identificar possíveis abordagens para o tratamento inicial e acompanhamento da sobrecarga cardíaca de ferro relacionada à transfusão.

(Olivieri et al, 2019) 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. Assim, a determinação periódica (bimensal ou trimestral) da ferritina sérica é indispensável para o seguimento de pacientes em transfusão regular de hemácias.

De acordo com um estudo feito em 65 cidades de 16 estados do Brasil, aproximadamente 2,7 milhões de brasileiros são portadores da talassemia menor, a qual não requer tratamento por ser apenas uma característica genética, e não uma doença. Seu portador não apresenta quaisquer sintomas e pode viver com o traço sem nunca saber de sua existência (Reis PRM, Penna KGBD; 2005)

Sabe-se que a inflamação tem um papel importante na patogênese da talassemia e um estado inflamatório crônico está presente nesses pacientes. Sabe-se que citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e marcadores de inflamação como PCR estão elevados em pacientes talassêmicos. Acredita-se também que a ativação endotelial desempenhe um papel importante na fisiopatologia da talassemia, por meio de inflamação e trombose (Ino et al, 2009).

4.2. Ensaio Clínicos

Terapia quelante de ferro é indispensável para a sobrevida de pacientes com hemosiderose (acúmulo de ferro excessivo nos tecidos) secundária a transfusões de hemácias (Gelzer J, et al 2002). A deferiprona é um agente quelante do ferro ativo oralmente, que quela preferencialmente o cation ferro trivalente (Fe^{3+}), formando um complexo deferiprona/ferro numa proporção molar de 3:1 (3 deferiprona: 1 ferro), o qual é excretado junto com a droga livre. Esses achados foram confirmados em pacientes com talassemia maior onde o pico plasmático da droga foi alcançado entre 45 e 60 minutos após a ingestão e que mais de 90%

da dose é eliminada como droga livre em cinco a seis horas após a sua administração (Hoffbrand AV et al ,1995).

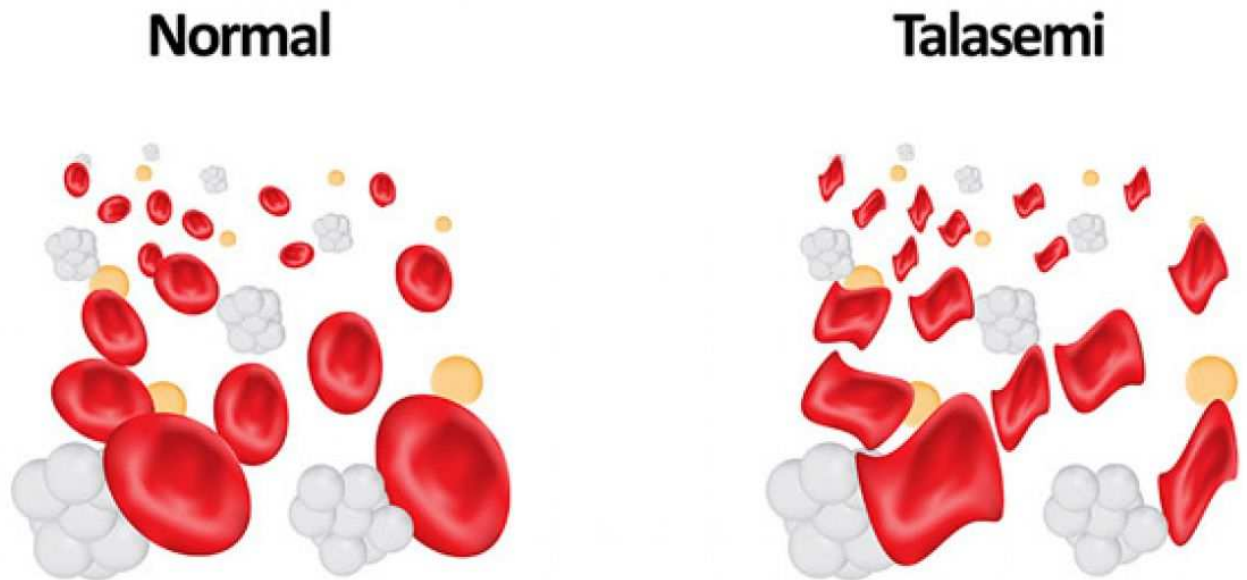


Figura 8: Fonte:Antalya Genetik Test Merkezi (Talassemia)

Na terapia genica o protocolo envolve primeiro a coleta de células-tronco do sangue periférico dos pacientes. Para restaurar o bom funcionamento dessas células e dos glóbulos vermelhos nos quais elas podem se diferenciar, os pesquisadores inseriram nelas uma cópia funcional do gene da beta-globina, usando o chamado vetor lentiviral: um vírus da mesma família do HIV, esvaziado de seu conteúdo infeccioso e transformado em um verdadeiro meio de transporte para terapia. Finalmente, as células-tronco corrigidas foram reinfundidas nos pacientes diretamente nos ossos, de modo a facilitar seu enxerto na medula óssea. Esta é a primeira vez que a terapia gênica para talassemia beta é usada em pacientes pediátricos. Os resultados coletados até agora demonstram não apenas sua segurança nesse contexto, mas também sua maior eficácia", explica o Prof. Ferrari. "Como a doença compromete progressivamente a integridade da medula óssea, intervir em uma idade jovem permite melhores resultados." Além do fator idade, outro elemento-chave é a eficiência da "transferência de genes", ou seja, a capacidade dos vetores virais de inserir com sucesso o gene terapêutico nas células dos pacientes. "Em doenças complexas como a talassemia beta pode desempenhar um papel importante, razão pela qual o desenvolvimento de

protocolos inovadores, capazes de maximizar a eficácia dos vetores, é uma das nossas prioridades", conclui o Professor.

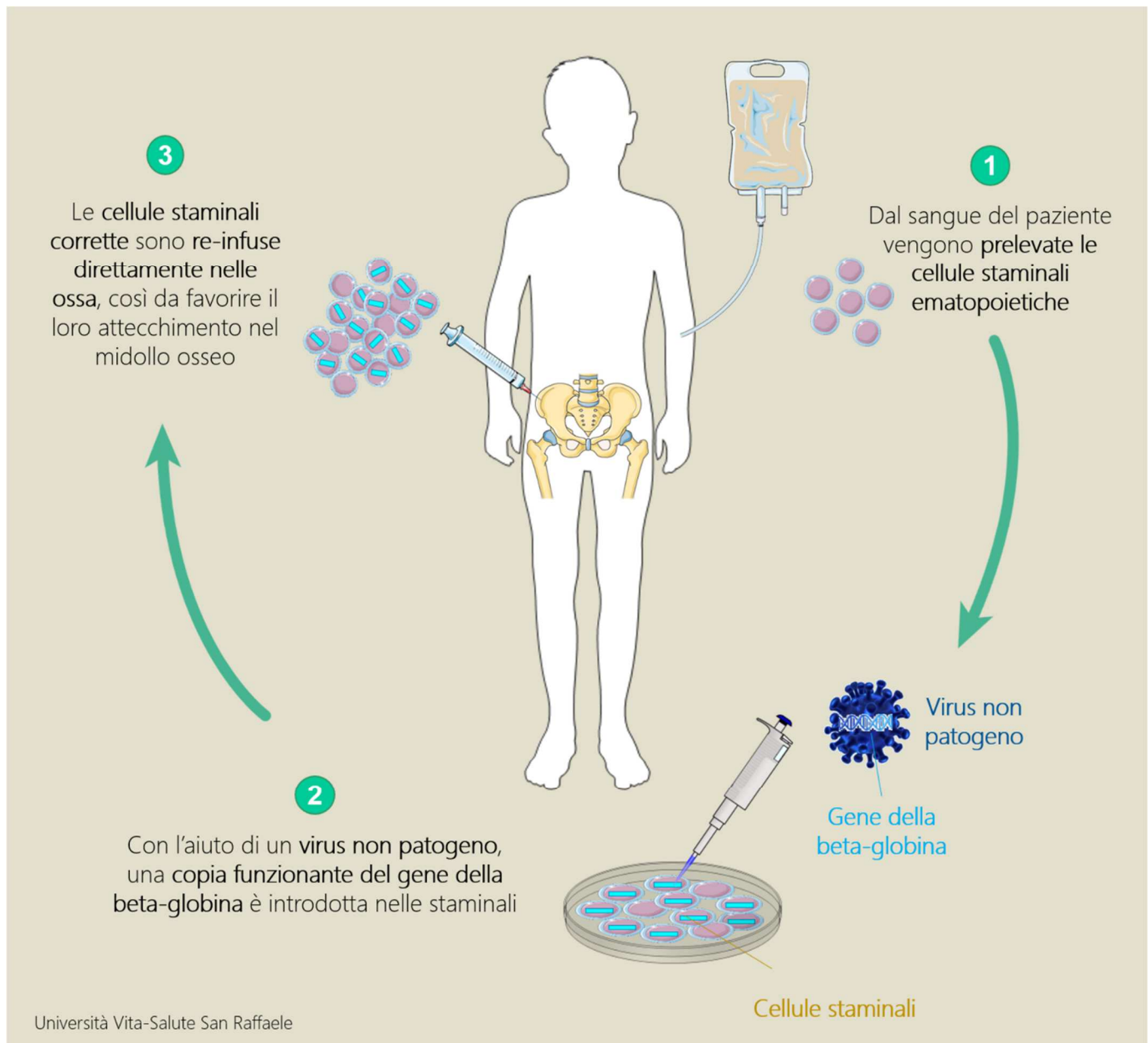


Figura 10: Terapia Genica/ Fonte: Univeridade Vita Salute Italia

Neste cenário, eis que surge uma recente pesquisa, no quanto sugere que peptídeos sintéticos, chamados minihepcidinas, podem potencialmente tratar dois distúrbios genéticos graves do sangue em crianças e adultos: talassemia beta e policitemia vera. Embora essas doenças tenham efeitos opostos na produção de glóbulos vermelhos, o tratamento de animais

com minihepcidina ajudou a restaurar os níveis normais de glóbulos vermelhos e reduziu o aumento do volume do baço. O composto também controla o acúmulo excessivo de ferro, o que geralmente causa sérios efeitos tóxicos na talassemia beta. Os pesquisadores usaram **minihepcidinas**, versões modificadas do **hormônio natural hepcidina** que regula os níveis de ferro. As minihepcidinas são inferiores ao hormônio integral, mas demonstraram estabilidade a longo prazo e atividade biológica durável quando administradas a animais. Os pesquisadores mostraram anteriormente que o tratamento com minihepcidinas pode prevenir a sobrecarga de ferro em modelos de camundongos com hemocromatose, uma doença de captação de ferro associada à produção de baixos níveis de hepcidina. Em camundongos jovens modelo de beta-talassemia, as minihepcidinas normalizaram os níveis de glóbulos vermelhos e reduziram a anemia e a sobrecarga de ferro. Em camundongos mais velhos, o composto melhorou a produção de glóbulos vermelhos e não interferiu com uma droga quelante usada para remover o excesso de depósitos de ferro. Na talassemia beta, o tratamento com minihepcidinas durante a infância pode interromper o acúmulo de ferro e prevenir o desenvolvimento da doença mais grave em adultos. (Fonte: [Science Daily](#))

5. DISCUSSÃO

5.1. Integração dos Achados

A análise dos estudos prospectivos e dos ensaios clínicos evidência que o estado inflamatório desempenha um papel central na fisiopatologia da beta talassemia. Os dados demonstram que pacientes com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias apresentam maior risco de desenvolver complicações cardíacas, hepáticas e endócrinas. Essa constatação reforça a hipótese de que a modulação da resposta inflamatória pode ser um alvo terapêutico relevante.

5.2. Mecanismos Fisiopatológicos

Os mecanismos que associam a beta talassemia à inflamação envolvem uma interação complexa entre a liberação de ferro livre no organismo, decorrente da destruição de eritrócitos, catalisa reações que geram radicais livres e danos celulares. Esse ambiente favorece a ativação de vias inflamatórias, com aumento na expressão de IL-6 e TNF- α , que por sua vez agravam o dano tecidual e comprometem a função de diversos órgãos.

5.3. Implicações Terapêuticas

Os ensaios clínicos analisados sugerem que intervenções terapêuticas direcionadas à modulação da inflamação podem contribuir para a melhoria do prognóstico dos pacientes com beta talassemia. A utilização combinada de quelantes de ferro com agentes anti-inflamatórios ou inibidores específicos (como os que bloqueiam a IL-6) mostrou reduzir os níveis de marcadores inflamatórios e diminuir a incidência de complicações. Tais resultados apontam para a necessidade de incorporar a avaliação dos marcadores inflamatórios na rotina clínica, como ferramenta prognóstica e para o monitoramento da resposta terapêutica.

5.4. Limitações dos Estudos

Apesar dos avanços, os estudos revisados apresentam limitações, tais como o tamanho amostral reduzido em alguns ensaios e a heterogeneidade dos métodos de quantificação dos marcadores inflamatórios. Além disso, a variabilidade genética dos pacientes com beta talassemia pode influenciar a resposta inflamatória, sendo necessário padronizar os critérios de seleção e acompanhamento para futuros estudos.

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho evidenciou que a beta talassemia, além de ser marcada pela anemia crônica e sobrecarga de ferro, apresenta um forte componente inflamatório, que influencia a progressão da doença e o aparecimento de complicações. Os dados dos estudos prospectivos e ensaios clínicos analisados apontam que a elevação de citocinas como IL-6 e TNF- α correlaciona-se com piores desfechos clínicos. Assim, a avaliação e a modulação dos marcadores inflamatórios devem ser consideradas na prática clínica, como parte de uma abordagem terapêutica integrada.

As evidências apresentadas reforçam a hipótese de que intervenções que atuem tanto na redução da sobrecarga de ferro quanto na modulação da resposta inflamatória podem melhorar o prognóstico dos pacientes com beta talassemia. Destaca-se, portanto, a

importância de estudos futuros que explorem novas estratégias terapêuticas, visando reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida dessa população.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho buscou integrar e validar, por meio da análise de estudos prospectivos e ensaios clínicos, a hipótese de que os marcadores inflamatórios têm papel fundamental na fisiopatologia e progressão da beta talassemia. A compreensão dos mecanismos inflamatórios e sua interação com a sobrecarga de ferro fornece subsídios para a identificação de novos alvos terapêuticos e para a implementação de estratégias clínicas que visem a melhora do prognóstico dos pacientes. Além disso, a revisão dos dados disponíveis reforça a necessidade de abordagens multidisciplinares e de estudos de maior porte para a padronização de intervenções e a estratificação do risco. Assim, esta pesquisa não apenas contribui para o conhecimento acadêmico, mas também tem potencial aplicabilidade clínica, indicando caminhos para futuras pesquisas e avanços terapêuticos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Olivieri NF. The β -Thalasseмии. N Engl J Med 1999;341:99-109.

Cançado RD. Talassemias alfa. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2006;28:86-7

Sistema Informatizado Hemovida. Web Hemoglobinopatias. Ministerio da Saude. Brasil. Disponível em: <https://hemoglobinopatiasweb.datasus.gov.br/>. Acesso em 06/09/2024.

Naoum PC, Querino SSS, Cury NM, Toledo CG, Naoum FA. Avaliação laboratorial da toxicidade molecular em eritrócitos talassêmicos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(4):301-2.

Ondei Lde S, Estevão Ida F, Rocha MI, Percário S, Souza DR, Pinhel MA, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia heterozygotes. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013; 35(6):409-13.

Hashemi M, Shirzadi E, Talaei Z, Moghadas L, Shaygannia I, Yavari M, et al. Efeito do traço heterozigoto beta-talassemia na aterosclerose coronária por meio de fatores de risco para doença arterial coronária: um estudo preliminar. Cardiovasc J Afr. 2007;18(3):165–168.

Labib HA, Etewa RL, Gaber OA, Atfy M, Mostafa TM, Barsoum I. Paraoxonase-1 e estado oxidativo em mutações comuns da β -talassemia do Mediterrâneo e suas relações com a aterosclerose. 10.1136/jcp.2011.090209J Clin Pathol. 2011;64(5):437–442. doi: 10.1136/jcp.2011.090209

ZAGO M. A. TRATADO DE HEMATOLOGIA São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

LORENZI T. F. ATLAS DE HEMATOLOGIA: Clínica Hematológica Ilustrada. Edição 2006 Rio de Janeiro:Guanabara Koogan.

Naoum FA, Naoum PC. Talassemias. In: Paulo Cesar Naoum. (Org.). Eletroforeses – Hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas e DNA. 1ª ed. São Paulo: Editora Santos, 2011, v. , p. 105-144.

Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N, Efremidis SC. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol*. 2007;17(12):3025-30.

. Au WY, Lam WW, Chu W, Tam S, Wong WK, Liang R, et al. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica*. 2008;93(1):116-9.

Papakonstantinou O, Ladis V, Kostaridou S, Maris T, Berdousi H, Kattamis C, et al. The pancreas in beta-thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances. *Eur Radiol*. 2007;17(6):1535-43.

Reis PRM, Penna KGBD, Araújo LMM, Mesquita MM, Castro FS, Balestra FA. Prevalência de hemoglobinopatias e talassemias em crianças de 6 meses a 7 anos de idade no laboratório escolar do departamento de biomedicina (CBB)-UCG. *Rev Bras Anál Clín*. 2005;37(1):3-5.

Kushner JP, Porter JB, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2001;47-61

Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*. 1999; 341:99-109

KANAVAKI, Ino et al. Moléculas de adesão endotelial solúveis e marcadores de inflamação em pacientes com β -talassemia intermédia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, v. 43, n. 3, p. 230-234, 2009.

Modell B. Thalassemia and Desferal. In: Gross K, Aumiller J, Gelzer J, editors. *Desferrioxamine History, Clinical Value, Perspectives*. 1992. 37-44.

Al-Refaie FN, Sheppard L, Nortey P, Wonke B, Hoffbrand AV. Pharmacokinetics of the oral iron chelator deferiprone (L₁) in patients with iron overload. *Br J Haematol* 1995;89:403-08.

<https://www.univr.it/news/2019/2/beta-talassemia-studio-clinico-dimostra-sicurezza-ed-efficacia-della-terapia-genica>

Odaman AI I, Ayçiçek A, Ersoy G, Bayram C, Neşelioğlu S, Erel Ö. Thiol Disulfide Homeostasis and Ischemia-modified Albumin Level in Children with Beta-Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(7):463-6. doi: 10.1097/MPH.0000000000001535.

DE SANCTIS, V., et al. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. [Mediterr J Hematol Infect Dis](#). 2017; 9(1): e2017018.

Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clinical Biochemistry*. 2007;40:287-91.