

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

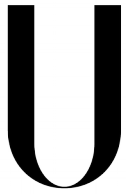
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Sobrecarga de Ferro na Criança Transfundida

Vasco Manuel Dias Amélio Fernandes Ferreira

JULHO'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Sobrecarga de Ferro na Criança Transfundida

Vasco Manuel Dias Amélio Fernandes Ferreira

Orientado por:

Dra. Maria João Rodrigues Palaré Simões

JULHO'2019

Resumo

As transfusões de sangue constituem uma terapêutica de suporte de vida em doentes com patologias como as Talassemias Major (TM), Drepanocitose e outras anemias crônicas raras.

A sobrecarga de ferro transfusional é uma complicação previsível da terapia transfusional crônica, com implicações importantes na mortalidade e morbidade destes doentes.

Os métodos diagnósticos, laboratoriais e imagiológicos, em particular, os métodos de imagem por Ressonância Magnética, são ferramentas fulcrais para estimar a quantidade de ferro acumulada no doente e permitir o diagnóstico desta patologia de forma atempada.

A terapêutica da sobrecarga de ferro, assenta no uso de agentes quelantes, como a deferoxamina, mas que se associa à má adesão terapêutica. Recentemente, surgiram na prática clínica os novos agentes quelantes orais, a deferiprona e o deferasirox que apresentam perfis de eficácia comparáveis a deferoxamina com melhor tolerância.

Este trabalho pretende apresentar a informação clínica necessária para o diagnóstico e terapêutica da sobrecarga de ferro pós transfusional na população pediátrica.

Abstract

Blood transfusions are a life-saving therapy in patients with pathologies such as Thalassemia Major (TM), Sickle-cell Disease and other rare chronic anemias.

Transfusional iron overload is a predictable complication of chronic transfusional therapy with important implications in the mortality and morbidity of this patients.

The laboratory and imagiological exams, in particular, Magnetic Resonance image tests are core tools to estimate the amount of iron accumulated in the body and allow the diagnostic of this pathology timely.

The therapeutics of iron overload consist on the use of chelation therapy, such as deferoxamine, but is associated with poor compliance. Recently, arrived in the clinical practice the new oral chelating agents, deferiprone and deferasirox, wich demonstrate efficacy profiles comparable to deferoxamine but with better tolerance.

This paper intends to present the necessary clinical information for the diagnostic and therapeutics of transfusional iron overload in the pediatric population.

Palavras-Chave

Sobrecarga de Ferro. Transfusão. Anemia. Quelantes de Ferro.

Keywords

Iron Overload. Transfusion. Anemia. Iron Chelants.

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML”

Índice

1. Introdução.....	6
2. Fisiopatologia.....	7
2.1 Metabolismo do Ferro.....	7
2.2 Fisiopatologia da Sobrecarga de Ferro.....	8
3. Aspetos Clínicos.....	9
3.1 Talassemias.....	9
3.2 Drepanocitose.....	10
3.3 Anemia Aplástica.....	11
3.4. Anemia de Diamond-Blacfan.....	11
3.5. Síndromes Mielodisplásicos.....	12
3.6. Outras Anemias Hereditárias.....	12
3.6.1. Anemias Diseritropoiéticas Congénitas.....	12
3.6.2. Enzimopatias do Eritrócito.....	13
3.6.3. Esferocitose.....	13
3.6.4. Anemias Sideroblásticas.....	13
4. Diagnóstico.....	14
4.1 Estimativa do <i>Status</i> de Ferro.....	14
4.2 Ferritina Sérica.....	14
4.3 Outros Marcadores Séricos.....	15
4.4 Concentração Hepática de Ferro (LIC).....	16
4.5 Determinação do Ferro no Miocárdio.....	17
5. Terapêutica.....	20
5.1. Critérios para início da terapêutica quelante.....	20
5.2. Monitorização da eficácia terapêutica.....	21

5.3. Fármacos.....	22
5.3.1. Deferoxamina.....	22
5.3.2. Deferiprona.....	23
5.3.3. Deferasirox.....	24
5.4. Terapêutica quelante combinada.....	26
6. Conclusão.....	27
7. Bibliografia.....	28

Introdução

As transfusões de sangue constituem uma terapêutica de suporte de vida em doentes com patologias como as Talassemias Major (TM), Drepanocitose (DPC) e outras anemias crônicas raras.

O metabolismo do ferro no corpo humano é muito eficaz na reciclagem do ferro utilizado nos processos metabólicos. No entanto, não existe capacidade de excretar ferro, sendo este metabolismo regulado pelo balanço entre as perdas diárias normais e o aporte de ferro da dieta.

Uma unidade de concentrado eritrocitário processada a partir de 420 ml de sangue humano, contém aproximadamente 200 mg de Ferro ou 0,47 mg/mL (1).

A sobrecarga de ferro ou hemocromatose secundária resulta do aumento do aporte de ferro nos indivíduos transfundidos crônicos, acompanhado de uma excreção deficiente, com consequente acumulação de ferro no organismo e toxicidade para órgãos *major*, causando lesões no coração, fígado e órgãos endócrinos (2).

A terapêutica quelante tem com objetivo baixar níveis de ferro tóxico no organismo. Os agentes quelantes formam um complexo com o ferro, aumentam a sua excreção e promovem a eliminação de ferro não ligado à transferrina e do ferro em excesso nas células. Desta forma, consegue limitar-se a exposição dos tecidos a formas lábeis do ferro potencialmente tóxicas.

Recentemente, surgiram avanços na terapêutica desta patologia, nomeadamente a descoberta dos novos agentes quelantes orais que vieram facilitar a terapêutica, bem como, de novos métodos de imagem que permitem um diagnóstico mais precoce e monitorizar as complicações da doença com maior precisão (3).

Com este trabalho, pretendo fazer uma revisão da literatura, no que se refere à sobrecarga de ferro transfusional, incidindo principalmente, no diagnóstico e terapêutica da mesma, na população pediátrica.

Fisiopatologia

- **Metabolismo do Ferro**

O metabolismo de ferro é bem regulado pelas funções vitais que a molécula do ferro tem no organismo humano e pelo seu potencial tóxico. Não existe um mecanismo próprio para a excreção do ferro. As únicas perdas de ferro possíveis ocorrem das perdas de sangue intestinais, da descamação da pele e epitélio intestinal, do suor e das perdas de sangue em mulheres menstruadas. A regulação da absorção é a única forma de regular a quantidade de ferro armazenada no corpo humano.

O ferro é absorvido nos enterócitos do intestino delgado proximal, sob a forma de

heme e de Fe^{2+} através das proteínas transportadoras *haem carrier protein 1* (HCP1) e *divalent metal transporter 1* (DMT1), respetivamente. Do interior do enterócito, o ferro é transportado para o espaço intersticial/sanguíneo, pela ferroportina (Fp). A ferroportina é inibida pela hepcidina, a principal proteína reguladora do metabolismo do ferro. Assim, níveis baixos de hepcidina irão levar a um aumento da absorção de ferro e níveis elevados irão inibir a sua absorção. Em condições normais de saúde, o ser humano apenas absorve, cerca de 10% do ferro ingerido na dieta, o suficiente para compensar as perdas diárias.

A transferrina (Tf) transporta o ferro sérico, que é entregue às células, nomeadamente as do sistema reticuloendotelial, através dos receptores de transferrina 1 e 2 (TFR1 e TFR2). Este é armazenado nas células sob a forma de ferritina, onde fica disponível, para a síntese de heme e participação nas reações metabólicas. A maior parte do ferro do organismo está sob a forma de hemoglobina (4,5).

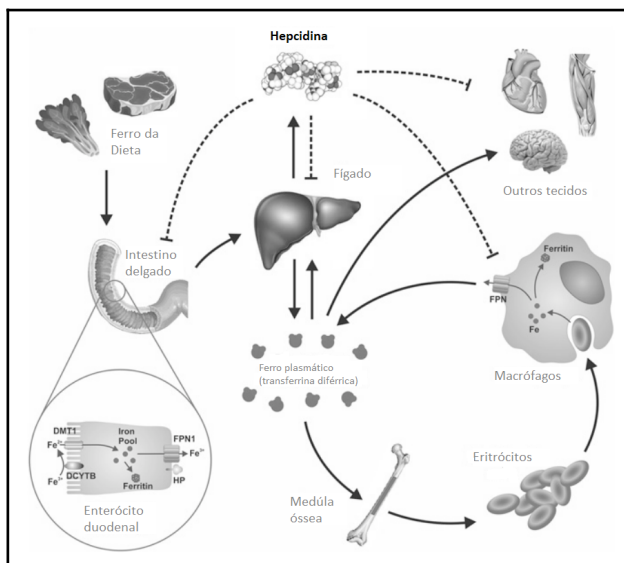


Figura 1. Homeostase do ferro. Adaptado de Anderson 2017

- **Fisiopatologia da Sobrecarga de Ferro**

Como exposto anteriormente, o corpo humano é incapaz de excretar o ferro acumulado em excesso. Situações em que o aporte de ferro seja superior ao ferro perdido diariamente, irão conduzir a uma acumulação rápida de ferro. A sobrecarga de ferro acontece quando existe excesso de ferro na dieta, suplementação de ferro em excesso, hemocromatose ou transfusões sanguíneas crônicas.

O ferro torna-se tóxico para as células quando nos tecidos em que é armazenado em elevadas concentrações, passam a existir formas de ferro não ligadas à ferritina ou transferrina. Estas formas lábeis de ferro, não são incorporadas na síntese de novas moléculas de ferritina ou de outras moléculas contendo ferro, ficam disponíveis para participar em reações de oxidação-redução, levando à formação de espécies reativas de oxigênio com consequente morte celular e ativação dos mecanismos de fibrogênese.

Os órgãos mais afetados são aqueles em que ocorrem, naturalmente, os maiores depósitos de ferro, nomeadamente: fígado, miocárdio e tecido endócrino, com consequente cirrose hepática, insuficiência cardíaca, diabetes *mellitus*, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo, respetivamente.

A sobrecarga de ferro também aumenta a suscetibilidade a infeções bacterianas. Uma das principais funções da transferrina, é privar as bactérias do ferro necessário à sua multiplicação visto que nem todas evoluíram de forma a utilizar o ferro ligado à transferrina nos seus processos metabólicos. O aumento do ferro não ligado à transferrina e consequente saturação acresce o risco de infeções bacterianas (2).

Aspetos Clínicos

Apresentam-se as patologias mais frequentes associadas a sobrecarga de ferro pós transfusional na população pediátrica.

- **Talassemias**

As talassemias, em particular a *Talassemia Major*, constituem um grupo de doenças cujas complicações e terapêutica da sobrecarga de ferro se encontram particularmente, bem estudadas.

A *Talassemia Major* é uma doença de transmissão hereditária, autossômica recessiva que se caracteriza por déficit (B⁺) ou ausência (B⁰) da síntese da cadeia da beta globulina da proteína hemoglobina (Hb) e consequente anemia hemolítica dependente de transfusões sanguíneas. Nestes doentes, a necessidade de transfusões é elevada e inicia-se na infância precoce. Na ausência de terapêutica quelante



Figura 2. Alterações ósseas na TM. Reproduzido de Choudhry 2017.

adequada a maioria destes doentes morre antes de atingir a idade adulta, geralmente entre os 12 e os 24 anos de idade (6,7).

Os depósitos de ferro nesta patologia ocorrem como consequência do aporte aumentado de ferro das transfusões crônicas. A eritropoiese ineficaz nestes doentes leva a uma renovação celular aumentada, com aumento dos níveis de hepcidina e maior absorção de ferro da dieta, o que contribui para a SF. O mesmo ocorre em doentes com talassemia intermédia, os quais podem desenvolver SF na ausência de transfusões sanguíneas (8). Nestes doentes existem elevados níveis de ferro não ligado à transferrina, que tem sido estudado como fator de risco para a deposição de ferro extra-hepática (2).

Apesar da terapêutica quelante nomeadamente desferoxamina ter conduzido a um aumento progressivo da esperança média de vida (4^a década de vida), a doença cardíaca, secundária à sobrecarga de ferro transfusional, continua a ser a sua principal causa de morte. Segundo um estudo efetuado no Reino Unido, uma fração considerável destes doentes, até cerca

de 50%, vem a morrer antes dos 35 anos de idade, mortes que os autores atribuem a má adesão à terapêutica quelante (9).

As complicações mais frequentes nos doentes com TM e SF são por ordem de frequência: disfunção hepática (nível de fibrose anormal, elevação anormal da ALT e hepatite viral), atraso no crescimento, hipogonadismo, doença cardíaca (insuficiência cardíaca, arritmias), hipotireoidismo e diabetes. As infecções bacterianas constituem, também, uma complicação importante (10).

- **Drepanocitose**

A Drepanocitose é uma anemia hemolítica, de transmissão hereditária, autossômica recessiva, caracterizada pela presença de Hb SS complicada por fenômenos de vaso oclusão multiorgânica e necessidade ocasional de transfusão/exsanguinotransfusão.

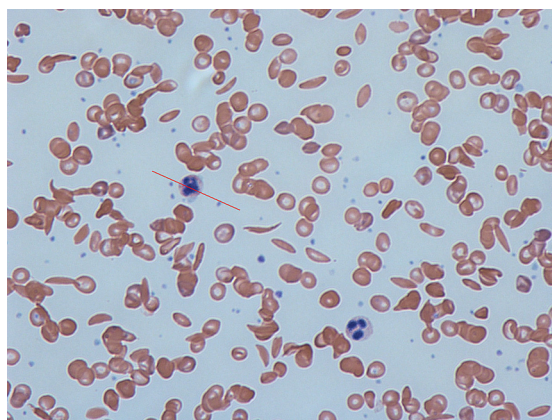


Figura 3. Esfregaço de sangue de doente com drepanocitose. Observam-se eritrócitos falciformes típicos desta patologia.

Um número cada vez maior de doentes com Drepanocitose tem vindo a ser submetido à terapêutica transfusional crónica, com o objetivo de fazer a prevenção primária do AVC e gestão do

síndrome torácico agudo, da dor crónica e da hipertensão pulmonar (11).

Apesar de muitas vezes, o doente não ser submetido a transfusões crónicas regulares é frequente que ao longo da sua vida, sejam necessárias várias transfusões, acumulando-se assim uma quantidade importante de ferro no organismo com conseqüente sobrecarga. A hemólise intravascular contribui também para a sobrecarga de ferro nesta patologia.

Ao contrário do que acontece na Talassemia Major, as complicações cardíacas e endócrinas são mais raras, sendo o mais frequente, a doença hepática, em particular a fibrose (10). A mortalidade dos doentes com ACF, cronicamente transfundidos, parece ser semelhante à dos doentes com TM (12).

Estas diferenças podem ser atribuídas a um início mais tardio da terapêutica transfusional, a uma carga transfusional total menos elevada e a diferenças na fisiopatologia da

doença (baixos níveis de ferro não-ligado à transferrina). Ainda assim, estes doentes não estão completamente protegido de depósitos extra-hepáticos de ferro, estando demonstrado o depósito de ferro no miocárdio em doentes com Drepanocitose em estudos por ressonância magnética (2).

Os níveis elevados de ferro não ligado à transferrina têm sido implicados como fator de risco para os depósitos de ferro extra-hepáticos, assim, os baixos níveis de ferro não ligado à transferrina na Drepanocitose poderiam explicar as diferenças na distribuição dos depósitos de ferro comparativamente à TM. Esta relação ainda não está suficientemente bem estudada e as suas implicações na clínica não estão estabelecidas (2).

- **Anemia Aplástica**

A anemia aplástica é uma doença hematológica rara, caracterizada por falência medular catastrófica e substituição de células hematopoiéticas por tecido adiposo comumente associado a vários mecanismos imunológicos. Clinicamente apresenta-se com pancitopénia e medula hipocelular. A sua epidemiologia apresenta uma distribuição bimodal, com um pico na infância e outro no idoso tendo-se estimado uma incidência anual de 2 casos por milhão na Europa e nos EUA.

A terapêutica curativa é transplante de células hematopoiéticas progenitoras ou terapêutica imunossupressora. A terapêutica de suporte são transfusões de sangue, plaquetas e prevenção da infecção. Como existe risco de desenvolvimento de sobrecarga de ferro, é importante ter alvos terapêuticos restritivos (Hemoglobina > 7g/dL) plaquetas >10.000 células/ μ l) (13,14).

- **Anemia de Diamond-Blacfan**

A anemia de Diamond-Blacfan é uma doença genética rara que se caracteriza por aplasia eritróide pura, malformações congénitas (esqueléticas, cardiovascular e urinárias) e baixa estatura, que se manifesta no primeiro ano de vida.

A sua incidência anual é de 4-5 casos por cada 500.000 nascimentos, sem variações entre grupos étnicos ou sexo, conhecidas. A sua hereditariedade é variável e em 40-45% dos casos, a sua transmissão é autossómica dominante. Os restantes 55-60% dos casos parecem ser por mutações esporádicas *de novo*.

Caracteriza-se por anemia, habitualmente macrocítica e contagem de reticulócitos baixa ou nula. As restantes linhagens hematológicas não são afetadas. A biópsia da medula óssea revela eritroblastopénia isolada, com celularidade e morfologia normais, à exceção da linhagem eritróide.

A terapêutica passa por corticoterapia, nos doentes com boa resposta aos corticóides. Em doentes que não respondem aos corticóides ou que não toleram o tratamento, pode ser necessária terapia de suporte, com transfusões de eritrócitos crónicas, sendo frequente a necessidade de administrar terapêutica quelante do ferro se existir SF (15).

- **Síndromes Mielodisplásicas**

Os síndromes mielodisplásicas (MDS) constituem um grupo heterogéneo de predisposição para neoplasias hematológicas, as quais são frequentes na população adulta, mas muito raramente diagnosticadas na população pediátrica. A incidência anual na população pediátrica é estimada em 1.4 a 4 casos por milhão.

Caracterizam-se por citopénias periféricas e medula óssea hipocelular, com displasia em mais do que uma linhagem hematopoiética. Os sintomas estão relacionados com as citopénias, sendo os mais comuns, fadiga, febre, infeção e hemorragias.

Na população pediátrica, os MDS apresentam-se mais frequentemente por citopénias em duas linhagens em simultâneo, neutropénia e/ou trombocitopénia, com/sem anemia macrocítica.

A terapêutica curativa consiste no transplante de células estaminais hematopoiéticas. A terapêutica de suporte, envolve transfusões sanguíneas e antibioterapia preventiva. Como já foi discutido, estes doentes podem também desenvolver complicações de SF transfusional (16,17).

- **Outras anemias hereditárias:**

- **Anemias Diseritropoiéticas Congénitas**

As anemias diseritropoiéticas congénitas constituem um grupo de doenças hematológicas raras, de hereditariedade autossómica recessiva. Caracterizam-se por eritropoiese ineficaz com resposta reticulocitária normal ou diminuída, precursores eritropoiéticos com morfologia alterada, anemia e sobrecarga de ferro. A terapêutica é de suporte, com transfusões sanguíneas (18).

- **Enzimopatias do eritrócito**

As deficiências genéticas enzimáticas do glóbulo vermelho levam a uma diminuição do tempo de vida do eritrócito, com conseqüente de anemia hemolítica e necessidade de suporte transfusional crónico (19)

Uma forma rara de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase pode cursar com anemia hemolítica crónica não esferocítica e transfusões de suporte (20).

As enzimopatias da via glicolítica são doenças consideravelmente mais raras. Estão descritas alterações em praticamente todas as enzimas desta via e em cerca de 90% dos doentes, a enzima afetada é a piruvato quinase (PK). Clinicamente a deficiência de PK é caracterizada por uma anemia crónica, de gravidade variável, podendo ser moderada a grave, mas, tipicamente, nestes doentes, os níveis de hemoglobina variam entre 6 a 12 g/dL.

A sobrecarga de ferro é uma complicação frequente, nos doentes tratados com transfusões sanguíneas, mas também pode ocorrer em doentes que não necessitam de suporte transfusional associada à hemólise crónica (19).

- **Esferocitose.**

A esferocitose é a anemia hemolítica congénita mais comum na população caucasiana. A sua hereditariedade é autossómica dominante. Tipicamente a anemia é moderada e bem tolerada pelos doentes. Apresenta uma boa resposta à esplenectomia. Em formas graves da doença, a esplenectomia pode não corrigir por completo a anemia, havendo necessidade de suporte transfusional crónico (21).

- **Anemias Sideroblásticas**

A anemia sideroblástica é uma anemia que pode ter causas congénitas ou adquiridas. Caracteriza-se pela presença de sideroblastos em anel no esfregaço de medula óssea. A eritropoese ineficaz e o suporte transfusional contribuem para a sobrecarga de ferro nesta doença. A terapêutica com quelantes do ferro é frequentemente necessária (22).

Diagnóstico

A SF é uma doença multissistêmica e a primeira abordagem é clínica. Os principais síndromes associados a esta patologia são: fadiga crônica, dores articulares, osteoporose/osteopenia, melanodermia (aumento da pigmentação da pele, “pele bronzeada”), estigma de doença hepática, como a hepatomegalia, ou alterações das transaminases hepáticas, bem como, sintomas cardíacos, nomeadamente, disritmias ou insuficiência cardíaca.

A prevenção da SF é prioritária e obrigatória, existem testes complementares de diagnóstico, laboratoriais e imagiológicos, que permitem estimar o ferro e diagnosticar a patologia, bem como avaliar o sucesso terapêutico.

- **Estimativas do *status* de ferro**

Nos síndromes de sobrecarga de ferro secundários, o principal influxo de ferro para o corpo, provém das transfusões, de tal forma que o contributo da absorção intestinal (de difícil estimativa) pode ser desprezado, permitindo assim, estimar o influxo anual de ferro através da seguinte fórmula (23,24):

$$\text{Influxo de ferro (mg/kg/a)} = (\text{volume transfundido (mL)} \times \text{hematócrito} \times 1.08) \div \text{peso corporal (kg)}$$

A relação de Angelluci estima a variação da concentração hepática de ferro (LIC) se ainda não tiver sido realizada terapêutica quelante (24):

$$\Delta LIC (\text{mg/g peso seco}) = \text{Influxo de ferro} \div 10.6$$

- **Ferritina Sérica**

A ferritina sérica é um método de diagnóstico fácil de realizar e pouco invasivo.

Apesar de existirem limites definidos pela OMS, (ver figura 1), o seu valor isolado não é suficiente para avaliar a deficiência nem o excesso de ferro.

Perante história sugestiva (carga transfusional elevado) e valor de ferritina anormalmente elevado e a investigação clínica deve ser complementada com outros testes que melhor reflitam o

status de ferro do doente.

Apesar de valores altos de ferritina se correlacionarem com a carga total de ferro, a estimativa é imprecisa e reflete mal o ferro depositado no miocárdio.

A ferritina é uma proteína de fase aguda cuja concentração aumenta em situações de inflamação ou infeção, pelo que está indicado pedir uma Proteína C Reativa concomitante.

Outras situações clínicas que influenciam a concentração da ferritina sérica são a disfunção hepática (libertada para a corrente sanguínea com a necrose dos hepatócitos) e o défice de Vitamina C (promove a absorção de ferro da dieta e aumenta a ferritina).

A ferritina sérica é importante na prática clínica, em particular em locais que não tenham acesso a métodos de diagnóstico mais sofisticados e avalia a resposta à terapêutica quelante quando realizada a intervalos regulares.

No caso específico dos doentes com TM, níveis baixos de ferritina correlacionam-se com menor probabilidade de insuficiência cardíaca (6,23,25–28)

Relação entre as reservas de ferro e a concentração de Ferritina Sérica				
	Ferritina Sérica ($\mu\text{g/l}$)			
	Menos de 5 anos de idade		5 ou mais anos de idade	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Reservas de ferro depletadas	< 12	< 12	< 15	< 15
Reservas de ferro depletadas na presença de infeção	< 30	< 30	-	-
Risco elevado de Sobrecarga de Ferro (adultos)	-	-	> 200	> 150

Tabela 1: Relação entre as reservas de ferro e a concentração de ferritina sérica. Adaptado de OMS 2011

- **Outros Marcadores Séricos**

A determinação da saturação de transferrina (normal abaixo de 45%), tem valor de diagnóstico e prognóstico, em situações de SF. Valores de saturação de transferrina, acima de 85%, apontam para o excesso de aporte de ferro ou de deficiência de hepcidina. Valores baixos ou normais sugerem etiologias hereditárias.

Acima de 85% de saturação de transferrina, começam a circular no sangue, formas de

ferro não ligadas à transferrina (NTBI) como o ferro lábil plasmático (LPI), com risco de acumulação de ferro nos tecidos endócrinos e cardíacos e consequente toxicidade. A interpretação deste valor, não pode ser feita na presença de agentes quelantes, tendo os doentes que abster-se da toma do fármaco durante pelo menos um dia.

Na TM, a grande maioria dos doentes, tem valores de saturação de transferrina superiores a 85%, não estando demonstrado associação a um maior risco de deposição de ferro nos tecidos extra hepáticos.

Na Drepanocitose, valores de saturação de transferrina superiores a 85% são pouco frequentes e indicam risco elevado de complicações. É necessário monitorizar sistematicamente estes doentes para complicações da SF.

Recentemente as medições diretas do NTBI, LPI e hepcidina têm vindo a ser aplicadas mas, o seu valor na prática clínica carece de validação, não estando por isso, recomendada a sua aplicação por rotina (23,28)

- **Concentração Hepática de Ferro (LIC)**

O valor da concentração hepática de ferro, ou LIC, constitui uma medida da deposição de ferro no tecido hepático que se expressa em mg/g de peso seco. Classicamente, este valor pode ser determinado através de biópsia hepática, mais comumente, este valor é estimado de forma não invasiva, por métodos de ressonância magnética.

A utilização de dispositivos SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*) constitui uma forma muito precisa e não invasiva de obter o valor do LIC. A manutenção e dificuldade no uso destas máquinas, constitui ainda um grande obstáculo à sua utilização na prática clínica. Pelas razões apontadas, os exames de referência para quantificar o LIC são os métodos de imagem por RM.

Existem várias metodologias de RM para precisar o LIC, sendo as mais utilizadas, a medição do T2 e do T2*. Esta técnica, apresenta uma sensibilidade superior a 85% e uma especificidade superior a 92%, até valores de LIC de 15 mg/g de peso seco. A utilização do T2* face ao T2, é mais vantajosa, porque permite a medição simultânea do ferro depositado no miocárdio. Tal, também é possível em T2, mas a evidência é menos robusta. Estas técnicas

podem ser utilizadas em qualquer centro médico, com uma máquina de RM moderna e os seus resultados são reprodutíveis entre centros (3).

O LIC está bem correlacionado com a carga total de ferro do corpo e valores elevados do mesmo, estão associados a piores prognósticos, nomeadamente, fibrose hepática e disfunção hepática. Recomenda-se a sua determinação anual, em doentes submetidos a transfusões crónicas, pois tem valor na decisão terapêutica e no seguimento dos doentes sob terapêutica quelante.

O LIC tem algumas limitações, porque apesar das variações refletirem bem o fluxo de ferro no corpo, o valor é mau na avaliação da deposição de ferro extra-hepática, em particular, no miocárdio e nos órgãos endócrinos. Tal sucede porque a cinética da deposição de ferro é diferente entre o tecido hepático (mediado pela transferrina) e o extra-hepático (principalmente ferro não ligado à transferrina). Doentes sujeitos a terapêutica quelante com LICs estáveis, podem ter risco de desenvolver complicações extra-hepáticas.

Existe assim, uma necessidade de avaliar a deposição de ferro nos tecidos alvo, em particular no miocárdio. Atualmente, já foram desenvolvidas técnicas de imagem que o permitem fazer numa fase subclínica, conforme será exposto (23).

- **Determinação do Ferro no Miocárdio**

A aferição da quantidade de ferro no miocárdio constitui uma importante ferramenta para a avaliação dos doentes com SF.

Dada a elevada incidência de morte, por causas cardíacas nestes doentes, a avaliação dos depósitos de ferro no tecido cardíaco é fulcral, para o seguimento dos doentes sob terapêutica quelante. Pois permite determinar a eficácia do tratamento e ajustar a terapêutica.

Atualmente, é possível avaliar o ferro depositado no miocárdio numa fase sub-clínica e iniciar prontamente as medidas terapêuticas necessárias. Assim, os métodos de imagem que permitem auferir os níveis de ferro no coração, são ferramentas vitais para a prática clínica na sobrecarga de ferro.

O método mais utilizado e mais conveniente, na avaliação do ferro depositado no tecido cardíaco, é o T2* cardíaco. Este valor é avaliado em protocolos de RM e está bem validado em modelos animais e espécimes de autópsia. Os doentes podem ser estratificados com base no risco

de arritmias e insuficiência cardíaca, em função do valor de T2* de acordo com os valores:

- T2* inferiores a 10 ms têm um risco elevado,
- T2* no intervalo de valores entre 10 ms e 20 ms o risco é intermédio,
- T2* superiores a 20 ms o risco é baixo,

Na prática clínica, valores de T2* inferiores a 10 ms constituem indicação para início de terapêutica quelante agressiva, dado o elevado risco de complicações cardíacas neste subgrupo de doentes. A avaliação seriada do T2* está indicada nos doentes com SF. Na população pediátrica, a realização deste exame pode ser difícil, se os doentes tiverem fraca colaboração e obrigarem a sedação.

Doentes de TM, transfundidos com idade inferior aos 10 anos, submetidos a terapêutica quelante adequada apresentam ainda um baixo risco de deposição de ferro no miocárdio, pelo que este exame pode excepcionalmente ser protelado para uma altura em que possa colaborar.

Na Anemia de Blacfan Diamond e em doentes com patologia com elevado risco de depósito de ferro nos tecidos cardíacos, está preconizado a realização deste exame após dois anos de terapêutica transfusional crónica.

O exame deve ser repetido em intervalos: 2 em 2 anos em doentes com baixo risco, anualmente com risco normal, e de 6 em 6 meses no alto risco. Perante terapêutica quelante inadequada ou má adesão ao tratamento é necessário ajustar a repetição do exame de acordo com o risco de depósito de ferro no tecido cardíaco precoce. (23,29–33)

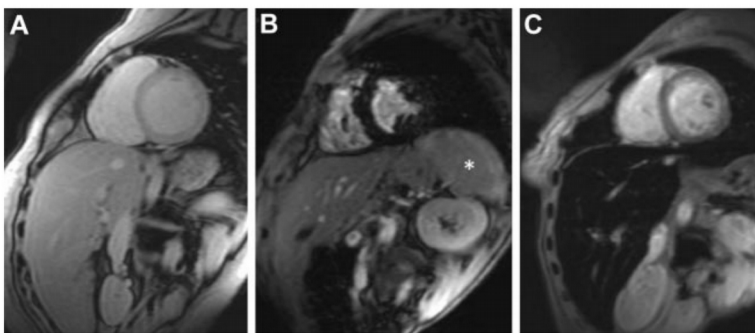


Figura 4. Ressonância Magnética Cardiovascular T2*. Imagens mostram o coração e o fígado de 3 doentes com o mesmo tempo de eco (10.68ms). A) Imagem normal, com sinal intenso no miocárdio e fígado indicativo de que não depósitos de ferro significativos. B) Sinal hipointenso miocárdico indicando siderose miocárdica intensa (T2* cardíaco 6.8 ms) mas sinal hepático normal (T2* 18ms). C) Sinal cardíaco normal (T2*24ms) mas fígado hipointenso consistente com depósitos de ferro hepático severos (T2*1.8ms). Adaptado de Hoffbrand *et al* 2012.

Terapêutica

O paradigma da terapêutica da sobrecarga de ferro, assenta no uso de agentes quelantes do ferro, isto é, moléculas específicas com a capacidade de se ligarem ao ferro e que o nosso organismo é capaz de excretar.

Para que o tratamento seja eficaz, a taxa de remoção de ferro do corpo deve ser igual (terapia de manutenção) ou superior (terapia de redução), à taxa de entrada de ferro no corpo. A quantidade de ferro que entra por dia, no corpo destes doentes, é altamente variável, quer pela patologia base, quer por variações individuais, o que mostra a importância da necessidade de ajuste da dose individual do agente quelante

A prevenção do depósito de ferro nos tecidos e o seu efeito tóxico, obriga à manutenção de níveis basais de fármaco constantes, 24 horas por dia, de forma a capturar as formas lábeis de ferro, antes que estas exerçam o seu efeito tóxico (34).

O primeiro agente quelante, utilizado na prática clínica da SF, foi a deferoxamina que pelas suas características de administração (injetável intravenoso ou subcutâneo), revelou má adesão à terapêutica, com consequente morte prematura dos doentes, por tratamento não eficaz. Recentemente, surgiram os novos agentes quelantes orais, a deferiprona e o deferasirox, que estão disponíveis no mercado e que os estudos realizados indicam ter melhor adesão pois a sua administração é melhor tolerada pelos doentes (3).

Pretende-se apresentar, algumas características dos três agentes quelantes disponíveis no arsenal médico, de forma comparativa e também as recomendações atuais para a terapêutica da sobrecarga de ferro.

- **Critérios para início da terapêutica quelante**

Os critérios apresentados na tabela 2 são os critérios propostos para iniciar a terapêutica na TM. Na drepanocitose os critérios são idênticos com a exceção que os níveis de ferritina podem estar elevados devido à inflamação crónica presente nesta doença pelo que a elevação da ferritina sérica deve ser interpretada juntamente com os outros métodos de diagnóstico disponíveis. As indicações para as outras anemias descritas neste trabalho são idênticas às indicações para a TM.

Tabela 2.	Critérios para iniciar terapêutica quelante (3)
Idade	≥ 2 anos
Carga transfusional	10-20 UCE
Ferritina Sérica	> 1000 µg/L
LIC	> 7 mg/g ps
T2* Cardíaco	< 20ms

Antes de iniciar terapêutica quelante deve feita uma avaliação geral do doente com o seguinte perfil (3):

- Carga transfusional;
 - Ferritina sérica
 - Função Hepática, Cardíaca, Renal e Endócrina (Tiróide, Paratiróide, Pâncreas, Gónadas e Pituitária).
 - Hemograma
 - Potencial para Gravidez (único fármaco aprovado durante a gravidez é a deferoxamina)
 - Potencial de crescimento e desenvolvimento da criança
 - Prognóstico da doença de base (se o prognóstico for mau, como em doentes com mielodisplasias de alto risco, pode não ser necessário iniciar terapêutica quelante.
- **Monitorização da eficácia terapêutica**

A terapêutica quelante deve ser ajustada de forma a manter parâmetros inferiores aos apresentados na tabela 2 e a adequar a dose à carga transfusional. O aumento da necessidade transfusional deve ser acompanhado por um aumento da dose de quelante. A figura 5 apresenta os valores alvo de LIC e de T2* cardíaco e a sua relação com a eficácia do tratamento (3,35).

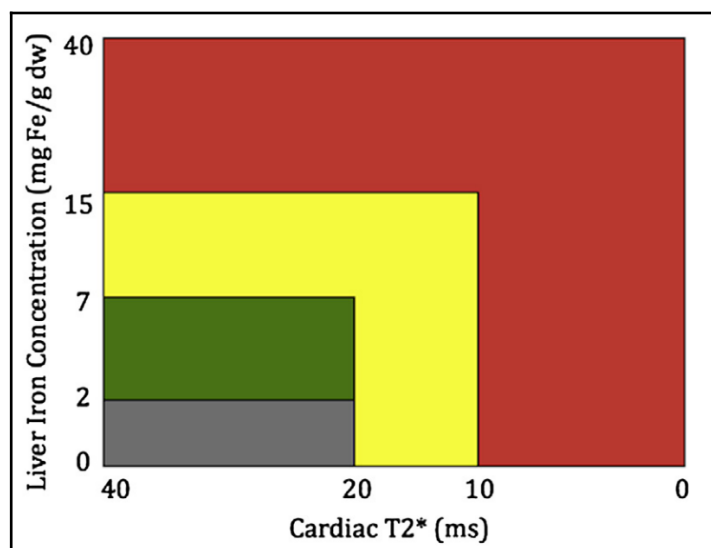


Figura 5. Recomendações para a terapêutica quelante de acordo com os níveis de LIC e de T2* cardíaco. A área verde indica os níveis ótimos de LIC e T2* cardíaco. As crianças devem ser monitorizadas para os efeitos secundários e a dose de quelante reduzida se estes ocorrerem. A área amarela mostra níveis moderados de depósitos de ferro hepáticos e cardíacos. Se os níveis não vierem a melhorar em estudos anteriores, a adesão ao tratamento deve ser verificada e/ou intensificar a terapêutica quelante. A área a vermelho indica níveis de ferro inaceitavelmente altos. É necessário verificar que há boa adesão ao tratamento e intensificar a terapêutica. Deve ser colocada a hipótese de iniciar terapêutica combinada devido ao elevado risco de mortalidade e morbidade cardíaca. Adaptado de Ware et al 2013

Fármacos

- **Deferoxamina**

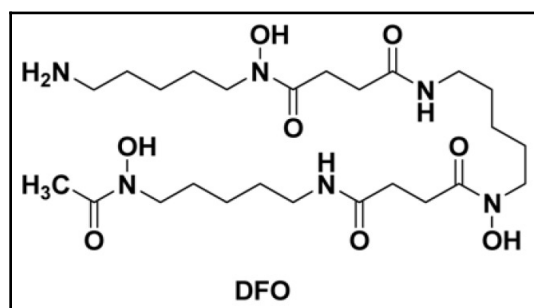


Figura 6. Estrutura química da deferoxamina. Reproduzido de Yang *et al* 2016

A deferoxamina é um ligando hexadentado, que forma complexos com o ferro na proporção de 1:1 e foi o primeiro agente quelante a estar disponível para o tratamento da terapêutica da SF (1975).

A sua via de administração é subcutânea ou intravenosa e não é absorvida oralmente. A deferoxamina tem uma semivida de 20-30 min, pelo que, regimes em que este é o único fármaco

administrado, não oferecem proteção das formas lábeis de ferro 24h/dia (34). A dose é de 20 mg/kg/dia em crianças e 40 a 60 mg/kg/dia nos adultos, tipicamente administrada quatro dias por semana, num período de 8-12h (3).

Os principais efeitos adversos são: reações dermatológicas locais, hipersensibilidade, alterações do desenvolvimento do esqueleto (raquitismo, alterações metafisárias e lesões da coluna vertebral), risco infeção por *Yersinia*, toxicidade oftálmica (cegueira noturna, diminuição dos campos visuais e pigmentação da retina), ototoxicidade, compromisso renal e fibrose pulmonar (34).

Os referidos efeitos secundários são dose-dependentes e por isso mais pronunciados em doentes submetidos a doses elevadas (superiores a 60 mg/kg/dia) e com baixas reservas de ferro, em particular crianças.

Assim, a segurança do fármaco deve ser monitorizada, devendo calcular-se o índice terapêutico (dose diária média (mg/kg)/ferritina sérica). Para valores deste índice terapêutico inferiores a 0.025, não ocorrem efeitos secundários sistémicos. É necessário vigiar regularmente a visão e a audição, semestralmente nas crianças e anualmente nos adultos. Nas crianças, em particular, é importante medições seriadas de defeitos da coluna (3).

• Deferiprona

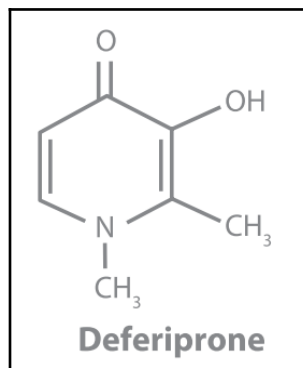


Figura 7. Estrutura química da Deferiprona. Reproduzido de Capellini 2019

A deferiprona foi sintetizada pela primeira vez na década de 1980 e começou a ser utilizada na prática clínica, em 1987, no Reino Unido. Atualmente o seu uso está licenciado na União Europeia, para o tratamento de 2ª linha da SF, em doentes com β -Talassemia Major, nos quais a desferroxamina é inadequada ou está contra-indicada (36)

A deferiprona é um ligando bidentado que forma complexos com o ferro na proporção de 1:3. Tipicamente, é administrada oralmente, em doses de 75-100 mg/kg/dia, 3 vezes por dia, sendo excretada através da urina (34,36).

Os efeitos secundários descritos incluem: sintomas gastrointestinais (náuseas, dores abdominais e vômitos), aumento transitório dos níveis de enzimas hepáticas, artropatias,

neutropenia e agranulocitose, bem como deficiência de zinco em doentes com diabetes.

A frequência destes efeitos adversos, parece ser a mesma quer a carga total de ferro seja alta ou baixa (37).

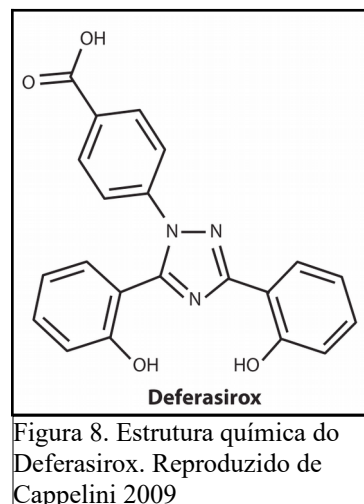
A neutropenia e a agranulocitose são efeitos secundários graves e justificam a monitorização da contagem leucocitária, dos doentes submetidos a deferiprona (34).

A deferiprona pode ser utilizada em monoterapia e os estudos efetuados revelam que é pelo menos tão eficaz como a deferoxamina, no tratamento da SF, em doentes com TM (34). Existem evidências que a eficácia do tratamento com administração diária de deferiprona é superior à eficácia do tratamento com deferoxamina em monoterapia, na redução dos níveis de ferro cardíacos e na melhoria da função cardíaca. A capacidade da deferiprona na redução dos níveis de LIC parece ser semelhante à da deferoxamina (37).

- **Deferasirox**

O deferasirox é o agente quelante desenvolvido mais recentemente, com aprovação para utilização na prática clínica. É um fármaco com atividade oral, tridentado e que forma complexos com o ferro na proporção de 2:1. Tem uma meia-vida de eliminação de 6-12h, pelo que, é possível proporcionar doses terapêuticas com uma única administração diária. A sua excreção é através da via biliar (36). A dose mais elevada e aprovada de deferasirox, é de 30 mg/kg, uma a duas vezes ao dia e parece ser bem tolerada pela população pediátrica (34).

Os efeitos secundários mais comuns da terapêutica com deferasirox, são sintomas gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos). Foram reportados casos de hemorragia gastrointestinal e trombocitopenia, pelo que o seu uso está contraindicado em doentes com contagens de plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/L$. Foi relatada, toxicidade renal e proteinúria, pelo que é importante avaliar os níveis de creatinina prévios à instituição de terapêutica e reavaliá-los mensalmente. Em doentes com depuração de creatinina de 40 a 60 ml/min, está recomendada a redução da dose inicial em 50% e é desaconselhado o seu uso em doentes com depuração de creatinina inferior a 40 ml/min. Estão também descritos



casos de surdez neurosensorial e hipoacúsia (34).

O deferasirox não parece ser superior à deferoxamina na eliminação de ferro, nas doses habitualmente preconizadas de, 1 mg de deferasirox para cada 2 mg de deferoxamina, mas doses mais altas de deferasirox poderão ser igualmente eficazes. Não existem ainda estudos que demonstrem benefícios a longo prazo, da administração de deferasirox, como existem para a desferroxamina (38,39).

Tabela 3. Comparação entre os Agentes Quelantes (adaptado de Hoffbrand *et al* 2012)

	DFO	DFP	DFX
Massa molecular	560	139	373
Quelante: Ferro	1:1 Hexadentado	3:1 Bidentado	2:1 Tridentado
Via de administração	Subcutânea ou Intravenosa	Oral (comprimidos ou líquido)	Suspensão Oral
Via de excreção	Urina; Fezes	Urina	Fezes
Meia vida plasmática	20 min	1-3 h	8-16 h
Dose habitual	40 mg/kg/d	75-100 mg/kg/d	20-40 mg/kg/d
Licença	Licenciada para o tratamento da sobrecarga de ferro crónica devido a anemia dependente de transfusões	Na Europa, América do Norte e Ásia para o tratamento da sobrecarga de ferro na TM quando a DFO está contraindicada ou é inadequada	Nos USA: licenciada para o tratamento da sobrecarga de ferro transfusional em doentes com idade igual ou superior a 2 anos. Na Europa, aprovado para o tratamento da sobrecarga de ferro transfusional na TM, em doentes com 6 ou mais anos, quando a DFO é contraindicada ou inadequada. Em doentes com outras anemias, doentes com 2-5 anos e em Talassemias não dependentes de transfusões.
Remoção do ferro cardíaco	Má adesão; não eficaz em todos os doentes com boa adesão; infusão contínua mais eficaz.	O mais eficaz dos 3 agentes quelantes; utilizado com DFO contínua concomitante na Insuficiência Cardíaca	Reduz o LIC e melhora a patologia hepática; reduziu o ferro hepático num estudo de 3 anos.
Principais efeitos secundários	Reações locais, audição, retina, alergia, anomalias ósseas, infeção por <i>Yersinia</i> .	Gastrointestinais, neutropenia/agranulocitose, artralgia, subida das enzimas hepáticas, deficiência de zinco	Gastrointestinais, erupção cutânea, renais, hepáticos.
Vantagens	36 anos de experiência	Melhor na remoção do ferro cardíaco	Toma diária única
Desvantagens	Via de administração, má adesão terapêutica	Monitorização semanal do hemograma no 1º ano	Custo

- **Terapêutica Quelante Combinada**

A utilização da associação de dois fármacos quelantes deve ser ponderada quando os níveis de ferro não são passíveis de controlo com apenas um fármaco, ocorre toxicidade do fármaco dose dependente que não permite o aumento da dose e quando o doente tem dificuldade com a toma diária do quelante (deferroxamina).

A associação que está mais bem estudada é a de deferroxamina com deferiprona a qual demonstra uma melhoria significativa dos níveis de ferritina e de LIC. O uso desta associação está indicado nos doentes com doença cardíaca pois está demonstrado ter maior eficácia que a deferroxamina em monoterapia na melhoria da função cardíaca (3,34,35).

A associação de deferroxamina com deferasirox parece ter um perfil de segurança consistente com a monoterapia. Estudos demonstraram que esta associação é eficaz na redução da ferritina sérica, do LIC, e do T2* cardíaco. Ainda não existem dados sobre os efeitos na patologia cardíaca e na sobrevivência dos doentes.

A associação deferiprona/deferasirox tem eficácia na redução da ferritina sérica, LIC e T2* cardíaco demonstrada em vários estudos. O seu perfil de segurança parece ser semelhante ao das monoterapias. Ainda não existem dados para tirar conclusões sobre o seu efeito na patologia cardíaca e na sobrevivência (34).

Conclusão

A sobrecarga de ferro transfusional constitui uma complicação previsível da terapêutica transfusional crónica, a qual, é frequentemente necessária em várias patologias pediátricas.

Dadas as suas implicações graves, na morbilidade e mortalidade dos doentes, é importante que os clínicos estejam alertados para esta patologia e que saibam recorrer aos métodos de diagnóstico apropriados, para que a diagnostiquem o mais precocemente possível assim possam instituir a terapêutica quelante apropriada.

Os avanços recentes, com a descoberta dos agentes quelantes do ferro orais, revelaram-se uma ferramenta importante, no armamentário terapêutico disponível, tendo em conta a sua eficácia no tratamento e tolerância destes por parte dos doentes pediátricos.

Bibliografia

1. Porter J. (2009) Blood Transfusion: Quality and Safety Issues in Thalassemia, Basic Requirements and New Trends. *Hemoglobin*. 33:28–36.
2. Porter J. B., and Garbowski M. (2014) The pathophysiology of transfusional iron overload. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 28:683–701.
3. Hoffbrand A.V., Taher A., and Cappellini M.D. (2012) How I treat transfusional iron overload. *Blood* 120:3657–3669.
4. Daher R., and Karim Z. (2017) Iron metabolism: State of the art. *Transfusion Clinique et Biologique* 24:115–119.
5. Anderson G. J., Frazer D. M. (2017) Current understanding of iron homeostasis. *American Journal of Clinical Nutrition* 106:1559-1566.
6. Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P., Zhao H., Cappellini M. D., Del Vecchio G. C., Romeo M. A., Forni G. L., Gamberini M. R., Ghilardi R., Piga A., and Cnaan A. (2004) Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 89:1187–1193.
7. Choudhry V. P. (2017) Thalassemia Minor and Major: Current Management. *Indian Journal of Pediatrics* 84:607-611.
8. Porter J. B., and Shah F.T. (2010) Iron overload in thalassemia and related conditions: Therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 24:1109–1130.
9. Modell B., Khan M., and Darlison M. (2000) Survival in Beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *The Lancet* 355:2051–2052.
10. Vichinsky E., Butensky E., Fung E., Hudes M., Theil E., Ferrell L., Williams R., Louie L., Lee P. D. K., and Harmatz P. (2005) Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or β thalassemia. *American Journal of Hematology*. 80:70–74.

11. Lee M. T., Piomelli S., Granger S., Miller S. T., Harkness S., Brambilla D. J., and Adams R. J. (2006) Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): Extended follow-up and final results. *Blood*. 2006; 108:847–852.
12. Fung E. B., Harmatz P., Milet M., Ballas S.K., De Castro L., Hagar W., Owen W., Olivieri N., Smith-Whitley K., Darbari D., Wang W., and Vichinsky E. (2007) Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *American Journal of Hematology* 82(4):255–65.
13. Peslak S. A., Olson T., and Babushok D. V. (2017) Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Current Treatment Options in Oncology* 18:70.
14. Scheinberg P., and Young N. S. (2012) How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 120(6):1185–1196.
15. Engidaye G., Melku M., and Enawgaw B. (2019) Diamond Blackfan Anemia : genetics, pathogenesis, diagnosis and treatment. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 30:67–81.
16. Glaubach T., Robinson L. J., and Corey S. J. (2014) Pediatric Myelodysplastic Syndromes:They Do Exist!. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 36(1):1–7.
17. Locatelli F., and Strahm B. (2018) How I treat myelodysplastic syndromes of childhood. *Blood* 131(13):1406-1414.
18. Iolascon A., Esposito M.R., and Russo R. (2012) Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. *Haematologica* 97(12):1786-1794.
19. Grace R.F., and Glader B. (2018) Red Blood Cell Enzyme Disorders. *Pediatric Clinics of North America* 65(3):579–595.
20. Luzzatto L., Nannelli C., and Notaro R. (2016) Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 30(2):373–393.

21. Granjo E., Manata P., Torres N., Rodrigues T., Ferreira F., Bauerle R., and Quintanilha A. (2003) Esferocitose Hereditária - Prevalência dos défices proteicos da membrana do eritrócito. *Acta Médica Portuguesa* 16:65-69.
22. Bottomley S.S., and Fleming M. D. (2014) Sideroblastic Anemia diagnosis and management. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 28(4):653-70.
23. Wood J. C. (2014) Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology* 2014(1):210–215.
24. Angelucci E., Brittenham G. M., McLaren C. E. , Ripalti M., Baronciani D., Giardini C., Galimberti M., Polchi P., and Lucarelli G. (2000) Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia Major. *New England Journal of Medicine* 343(5):327–31.
25. World Health Organization. (2011) Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*.
26. Garcia-Casal M. N., Pasricha S. R., Martinez R. X., Lopez-Perez L., and Peña-Rosas J. P. (2018) Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematic review. *Archives of Medical Research* 49(6):405-417.
27. Kolnagou A., Yazman D., Economides C., Eracleous E., and Kontoghiorghes G. J. (2009) Uses and limitations of serum ferritin, magnetic resonance imaging T2 and T2* in the diagnosis of iron overload and in the ferrikinetics of normalization of the iron stores in thalassemia using the international committee on chelation deferiprone/deferoxa. *Hemoglobin* 33(5):312–22.
28. Brissot P. (2016) Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 10(3):359–70.
29. Anderson L. J., Holden S., Davis B., Prescott E., Charrier C. C., Bunce N. H., Firmin D. N., Wonke B., Porter J., Walker J. M., and Pennell D. J. (2001) Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European*

Heart Journal 22:2171–2179.

30. Kirk P., Roughton M., Porter J. B., Walker J. M., Tanner M. A., Patel J., Wu D., Taylor J., Westwood M. D., Anderson L. J., and Pennell D. J. (2009) Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in Thalassemia Major. *Circulation* 120:1961–1968.
31. Carpenter J. P., He T., Kirk P., Roughton M., Anderson L. J., De Noronha S. V., Sheppard M. N., Porter J. B., Walker J. M., Wood J. C., Gallanello R., Forni G., Catani G., Matta G., Fuchaeron S., Fleming A., House M. J., Black G., Firmin D. N., St. Pierre T., and Pennell D. J. (2011) On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 123(14):1519–1528.
32. Fernandes J. L., Fabron A., and Verissimo M. (2009) Early cardiac iron overload in children with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 94(12):1776–1777.
33. Pennell D. J., Udelson J. E., Arai A. E., Bozkurt B., Cohen A. R., Galanello R., Hoffman T. M., Kierman M. S., Lerakis S., Piga A., Porter J. B., Walker J. M., and Wood J. (2013) Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: A consensus statement from the american heart association. *Circulation* 128(3):281–308.
34. Di Maggio R., and Maggio A. (2017) The new era of chelation treatments: effectiveness and safety of 10 different regimens for controlling iron overloading in thalassaemia major. *British Journal of Haematology* 178(5):676–88.
35. Ware H. M., and Kwiatkowski J. L. (2013) Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatric Clinics of North America* 60(6):1393–406.
36. Cappellini M. D., and Pattoneri P. (2010) Oral iron chelators. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 24(1):229–48.
37. Hider R. C., and Hoffbrand A. V. (2018) The role of deferiprone in iron chelation. *New England Journal of Medicine* 379(22):2140–50.
38. Bollig C., Schell L. K., Rucker G., Allert R., Motschall E., Niemeyer C. M., Bassler D., and Meerpohl J. J. (2017) Deferasirox for managing iron overload in people with

thalassaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 8.

39. Dou H., Qin Y., Chen G., and Zhao Y. (2019) Effectiveness and safety of deferasirox in thalassemia with iron overload: A meta-analysis. *Acta Haematologica*. 141(1):32–42.
40. Esfregaço de sangue periférico de doente com drepanocitose. Retirado de https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a1/Sickle_cells.jpg/1024px-Sickle_cells.jpg a 5 de Julho de 2019.