

Eficácia e segurança da terapia combinada com quelantes de ferro no manejo da talassemia major: uma revisão sistemática.

Efficacy and safety of combination iron chelation therapy in the management of thalassemia major: a systematic review.

Kevin de Castro Luz Carneiro¹

Luis Eduardo Araújo Calacina²

Carolina Pontes Soares³

Leonardo Assad Lomonaco⁴

RESUMO

Introdução: A talassemia major caracteriza-se por anemia grave e dependência de transfusões sanguíneas regulares, condição que favorece o desenvolvimento progressivo de sobrecarga sistêmica de ferro. O acúmulo excessivo de ferro, particularmente no coração e no fígado, constitui importante causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes. **Objetivo:** Analisar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia e a segurança da terapia de quelação combinada em comparação às monoterapias convencionais no tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia major. **Metodologia:** Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais identificados por meio de buscas nas bases de

¹ Discente de medicina. Universidade Federal do Acre.

² Discente de medicina. Universidade Federal do Acre.

³ Docente do curso de medicina. Universidade Federal do Acre. **Contato:** carolina.soares@ufac.br

⁴ Docente do curso de medicina. Universidade Federal do Acre.

dados PubMed, Embase e LILACS. **Resultados:** Os estudos analisados demonstraram que a terapia combinada, particularmente a deferoxamina associada à deferiprona ou ao deferasirox, apresentou maior eficácia na redução dos níveis séricos de ferritina e na melhora da sobrecarga de ferro miocárdico, evidenciada pelo aumento dos valores de T2* na ressonância magnética cardíaca. Estudos com acompanhamento de longo prazo também relataram redução da mortalidade por causas cardíacas e melhora da sobrevida global. **Conclusão:** As evidências disponíveis indicam que a terapia de quelação combinada constitui uma estratégia terapêutica relevante para pacientes com talassemia major que apresentam sobrecarga grave de ferro, comprometimento cardíaco ou resposta inadequada à monoterapia. Entretanto, a escolha do esquema terapêutico deve considerar o perfil clínico individual, a carga de ferro, a resposta ao tratamento e a ocorrência de eventos adversos.

Palavras-chave: Talassemia Major; Sobrecarga de Ferro; Terapia de Quelação; Deferoxamina; Deferiprona; Deferasirox.

ABSTRACT

Introduction: Thalassemia major is characterized by severe anemia and dependence on regular blood transfusions, which promotes the progressive development of systemic iron overload. Excessive iron accumulation, particularly in the heart and liver, is an important cause of morbidity and mortality in these patients. **Objective:** To analyze, through a systematic review of the literature, the efficacy and safety of combination iron chelation therapy compared with conventional monotherapies for the management of iron overload in patients with thalassemia major. **Methods:** Randomized clinical trials and observational studies identified through searches of the PubMed, Embase, and LILACS databases were included. **Results:** The analyzed studies demonstrated that combination therapy, particularly deferoxamine combined with either deferiprone or deferasirox, was more effective in reducing serum ferritin levels and improving myocardial iron overload, as evidenced by increased cardiac magnetic resonance T2* values. Long-term studies also reported reductions in cardiac mortality and improvements in overall survival. **Conclusion:** The available evidence indicates that combination iron chelation therapy represents a relevant therapeutic strategy for patients with thalassemia major who have severe iron overload, cardiac involvement, or an inadequate response to monotherapy. However, the choice of therapeutic regimen should consider the individual clinical profile, iron burden, treatment response, and occurrence of adverse events.

Keywords: Thalassemia Major; Iron Overload; Iron Chelation Therapy; Deferoxamine; Deferiprone; Deferasirox.

INTRODUÇÃO

As talassemias são um conjunto de distúrbios genéticos que afetam a hemoglobina, envolvendo condições como α -talassemia, β -talassemia principalmente. Dentre essas, a β -talassemia é a mais comum, com cerca de 60.000 novos casos sintomáticos registrados globalmente a cada ano (1,2). Clinicamente, a talassemia se manifesta por um desequilíbrio na produção das cadeias de globina, eritropoiese ineficaz, anemia crônica, aumento da absorção de ferro no intestino e, como resultado, múltiplas complicações associadas (3,4).

Recentemente, a classificação das talassemias passou a dividi-las em talassemia dependente de transfusão (TDT), que exige transfusões regulares ao longo da vida, geralmente iniciadas antes dos 2 anos de idade, e talassemia não dependente de transfusão (NTDT), que requer transfusões apenas em ocasiões específicas ou por períodos limitados, como durante a gravidez ou cirurgias (5,6).

As necessidades de transfusão devem ser reavaliadas periodicamente, já que pacientes com NTDT podem evoluir para TDT com o tempo. Atualmente, o transplante de células hematopoiéticas é a única opção curativa, porém está disponível apenas para uma pequena parcela dos pacientes (7). A terapia de transfusão é capaz de corrigir a anemia, que seria fatal para pacientes com TDT nos primeiros anos de vida, e prolonga significativamente a sobrevida. No entanto, o corpo humano não tem meios eficazes para eliminar o ferro em excesso. O uso prolongado de transfusões regulares leva ao acúmulo excessivo de ferro, resultando em danos a vários órgãos, como o coração, fígado, baço, pâncreas, hipófise, cérebro e medula óssea (8).

A toxicidade do ferro em pacientes com TDT pode impactar todos os aspectos do desenvolvimento, incluindo a eritropoiese, o crescimento, a maturação sexual, o equilíbrio hormonal, além das funções cardíaca, hepática e renal, o metabolismo ósseo e o processo de envelhecimento. (9) Em pacientes com NTDT, mesmo sem a necessidade de transfusões regulares de glóbulos vermelhos, a sobrecarga de ferro

ocorre devido ao aumento da absorção intestinal, que é consequência da eritropoiese ineficaz e da redução da hepcidina (10,11).

No entanto, as complicações cardíacas ainda contribuem significativamente para a morbidade e permanecem como a principal causa de mortalidade (12). A terapia de quelação tem como finalidade diminuir os depósitos de ferro ou corrigir o desequilíbrio de ferro no corpo, representando um grande avanço para os pacientes com talassemia maior (13). A introdução de quelantes de ferro revolucionou a sobrevida dos pacientes ao prevenir e reverter a insuficiência cardíaca (14). O objetivo da quelação é neutralizar consistentemente os efeitos tóxicos do ferro e prevenir ou erradicar a sobrecarga de ferro hepática (*Liver iron overload - LIO*) [15-19].

Associado a evolução da terapia com quelantes, também é visto uma evolução nos exames que podem ser úteis para direcionar a investigação da sobrecarga de ferro, como a ressonância magnética (RM) que agora permite monitorar com precisão a sobrecarga de ferro em vários órgãos, possibilitando que a terapia de quelação seja ajustada às necessidades individuais de cada paciente. Por isso, foram estabelecidos protocolos específicos de tratamento para crianças e adultos com talassemia (20,21).

Atualmente, existem três quelantes de ferro aprovados para uso clínico. O primeiro deles, a desferroxamina (DFO), não ganhou popularidade devido à sua administração parenteral (22,23). Na década de 1980, a deferiprona (DFP) foi introduzida em ensaios clínicos como um quelante oral, mostrando benefícios adicionais na redução da sobrecarga de ferro no coração, tanto em uso isolado quanto em combinação com DFO. Em 2005, a FDA aprovou outro quelante oral de dose única diária, o deferasirox (DFX). Apesar da disponibilidade desses quelantes orais, alguns pacientes ainda apresentam complicações relacionadas à sobrecarga de ferro, mesmo com boa adesão ao tratamento. Isso pode ocorrer em casos de sobrecarga de ferro severa ou quando os pacientes não conseguem tolerar a dose máxima de um único quelante devido a efeitos adversos. Nesses casos, a terapia combinada é uma abordagem utilizada para alcançar o equilíbrio negativo de ferro quando a monoterapia não é eficaz. Nessa estratégia, dois quelantes podem ser administrados simultaneamente ou em dias e semanas alternados (terapia alternada ou sequencial) (24,25).

Além disso, tem havido um aumento no uso de DFP fora das indicações aprovadas, em combinação com DFO (administrados no mesmo dia) ou de forma sequencial (em dias alternados), devido a relatos recentes que demonstram seu efeito sinérgico, especialmente no que diz respeito à redução da sobrecarga de ferro no coração (26,27).

Diante desse cenário, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia comparativa e a segurança dos regimes de quelação combinada versus monoterapia em pacientes com Talassemia Major, buscando fornecer subsídios baseados em evidência para a otimização do manejo clínico

METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). As buscas bibliográficas foram realizadas no período de 5 a 24 de julho de 2024, abrangendo as seguintes bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, ScienceDirect e Cochrane Library.

Para capturar estudos relevantes sobre a eficácia e segurança da terapia combinada, foram utilizados descritores controlados e palavras-chave específicas, combinados por meio dos operadores booleanos "AND" e "OR". A estratégia de busca resultou inicialmente em 1.226 referências. As strings de busca utilizadas em cada base foram:

● **Biblioteca Virtual de Saúde (64 artigos):** ("Thalassemia major" OR "Beta-thalassemia major" OR "Cooley's anemia" OR "Transfusion-dependent thalassemia") AND ("Iron chelation therapy" OR "Iron chelators" OR "Deferoxamine" OR "Desferrioxamine" AND "Deferiprone" OR "Deferoxamine" OR "Desferrioxamine" AND "Deferasirox" OR "Deferiprone" AND "Deferasirox" OR "Deferoxamine" OR "Desferrioxamine" AND "Deferasirox" AND "Deferiprone") AND ("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Safety" OR "Adverse effects" OR "Side effects" OR "Treatment outcome" OR "Clinical outcomes").

●**PubMed (92 artigos):** (("Thalassemia major"[Title/Abstract] OR "Beta-thalassemia major"[Title/Abstract] OR "Cooley's anemia"[Title/Abstract] OR "Transfusion-dependent thalassemia"[Title/Abstract]) AND ("Iron chelation therapy"[Title/Abstract] OR "Iron chelators"[Title/Abstract] OR "Deferoxamine"[Title/Abstract] OR "Desferrioxamine"[Title/Abstract] OR "Deferiprone"[Title/Abstract] OR "Deferasirox"[Title/Abstract]) AND ("Efficacy"[Title/Abstract] OR "Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Safety"[Title/Abstract] OR "Adverse effects"[Title/Abstract] OR "Side effects"[Title/Abstract] OR "Treatment outcome"[Title/Abstract] OR "Clinical outcomes"[Title/Abstract])).

●**ScienceDirect (908 artigos):** ("Thalassemia major" OR "Transfusion-dependent thalassemia") AND ("Iron chelation therapy" OR "Deferoxamine" OR "Deferiprone" OR "Deferasirox") AND ("Efficacy" OR "Safety" OR "Treatment outcome").

●**Cochrane Library (162 artigos):** ("Thalassemia major" OR "Beta-thalassemia major" OR "Cooley's anemia" OR "Transfusion-dependent thalassemia") AND ("Iron chelation therapy" OR "Iron chelators" OR "Deferoxamine" OR "Desferrioxamine" AND "Deferiprone" OR "Deferoxamine" OR "Desferrioxamine" AND "Deferasirox" OR "Deferiprone" AND "Deferasirox" OR "Deferoxamine" OR "Desferrioxamine" AND "Deferasirox" AND "Deferiprone") AND ("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Safety" OR "Adverse effects" OR "Side effects" OR "Treatment outcome" OR "Clinical outcomes").

Foram selecionados para inclusão ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, publicados em inglês, português ou espanhol, dentro de um recorte temporal de 20 anos. A população de interesse compreendeu pacientes de todas as idades diagnosticados com Talassemia Major.

Os critérios de inclusão exigiram estudos que investigaram o uso da terapia combinada de quelantes de ferro (Deferoxamina, Deferiprona e Deferasirox) ou comparassem a eficácia e segurança entre diferentes regimes combinados. Os desfechos primários analisados foram a eficácia (níveis de ferritina sérica e concentração de ferro hepático) e a segurança (efeitos adversos e função cardíaca/hepática).

Foram excluídos estudos que não envolvessem pacientes com Talassemia Major, não tratassem da intervenção proposta ou não fornecessem dados quantitativos suficientes. Também foram descartados relatos de casos isolados, editoriais, cartas ao editor, revisões narrativas, estudos duplicados e aqueles focados em terapia sequencial ou alternada.

O processo de seleção foi conduzido em quatro etapas: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Inicialmente, os resultados das buscas foram exportados para o software gerenciador de referências EndNote, onde procedeu-se à remoção de duplicatas.

Na triagem, dois revisores independentes avaliaram títulos e resumos, descartando artigos claramente irrelevantes. Na etapa de elegibilidade, os textos completos dos estudos remanescentes foram lidos na íntegra para confirmação dos critérios de inclusão. Divergências foram resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro revisor.

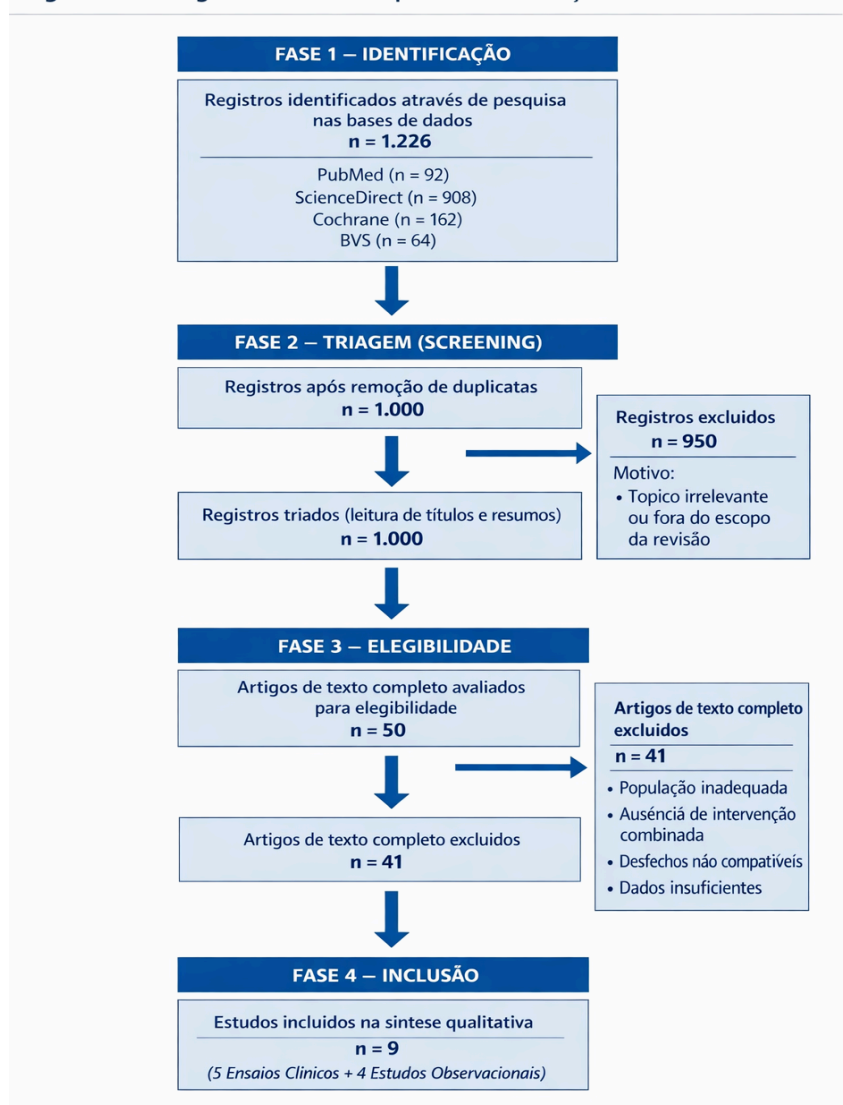
A extração de dados foi realizada utilizando formulário padronizado, coletando-se informações sobre: características dos participantes (idade, sexo, comorbidades), protocolos de intervenção (doses e vias de administração), e resultados dos desfechos clínicos e laboratoriais. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por ferramentas apropriadas, como a *Cochrane Risk of Bias Tool* para ensaios clínicos.

Devido à heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, variando em desenhos de estudo: ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (ECRs e coortes), regimes de dosagem, vias de administração e tempos de seguimento, optou-se por não realizar uma metanálise quantitativa. Os dados foram sintetizados de forma descritiva e qualitativa.

Os estudos foram agrupados por delineamento para facilitar a interpretação dos níveis de evidência. A análise focou na consistência dos achados entre os diferentes estudos em relação aos desfechos primários de eficácia (redução de ferro cardíaco e hepático) e segurança, considerando as limitações inerentes a cada tipo de estudo.

RESULTADOS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos



A busca nas bases de dados resultou na identificação inicial de 80 referências. Após a triagem por título e resumo, remoção de duplicatas e aplicação rigorosa dos critérios de elegibilidade, foram selecionados para a análise final os estudos que compararam diretamente regimes de terapia combinada contra monoterapias ou outras combinações. A amostra final compreendeu Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e Estudos Observacionais de Coorte.

Os dados extraídos dos Ensaios Clínicos Randomizados, que representam o maior nível de evidência desta revisão, estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos na revisão.

Autor / Ano	Delineamento	N	Intervenção vs. Controle	Principais Desfechos e Conclusões
Tanner et al. (2007)	ECR Placebo-Controlado	65	DFO + DFP vs. DFO + Placebo	A combinação resultou em melhora significativa do ferro cardíaco (T2*) e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em comparação à monoterapia (p<0.05).
Aydinok et al. (2007)	ECR	30	DFP + DFO vs. DFP	A terapia combinada manteve o ferro hepático estável e não foi inferior à monoterapia de alta dose, sendo uma opção segura para manutenção.
Porter et al. (2013)	ECR Multicêntrico	20	DFO + DFP vs. DFO	Em pacientes com insuficiência cardíaca (FEVE < 56%), a combinação mostrou tendência a uma recuperação mais rápida da função ventricular.
Elalfy et al. (2013)	ECR Aberto	96	DFP + DFX (Oral) vs. DFP + DFO	A combinação totalmente oral (DFP+DFX) foi superior na redução da ferritina e promoveu maior adesão e qualidade de vida (p<0.001) do que o regime injetável.

Eghbali et al. (2019)	ECR Duplo-Cego	62	DFX + DFO vs. DFX	O grupo de terapia combinada apresentou aumento significativo no T2* miocárdico (redução de ferro) comparado à monoterapia com Deferasirox.
------------------------------	-------------------	----	--------------------------	---

Legenda: DFO = Deferoxamina; DFP = Deferiprona; DFX = Deferasirox; ECR = Ensaio Clínico Randomizado.

A análise quantitativa destes ensaios demonstrou a superioridade biológica das combinações. Tanner et al. (2007) estabeleceram o marco inicial ao provar que a adição de Deferiprona à Deferoxamina remove o ferro cardíaco mais eficientemente do que a Deferoxamina isolada. Mais recentemente, Elalfy et al. (2013) trouxeram um avanço significativo ao validar a combinação totalmente oral (Deferasirox + Deferiprona), eliminando a necessidade de infusões dolorosas e melhorando drasticamente a adesão terapêutica.

Para avaliar o impacto clínico a longo prazo (mortalidade e efetividade na prática real), foram analisados estudos observacionais, descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo dos Estudos Observacionais e de Vida Real incluídos.

Autor / Ano	Tipo de Estudo	N	Achados Principais
Ladis et al. (2010)	Coorte (Grécia)	440	Redução drástica na mortalidade cardíaca após a introdução de protocolos de terapia combinada intensiva na prática clínica.

Pepe et al. (2010)	Coorte com MRI (Itália)	75	Pacientes em uso de combinação (DFO+DFP) apresentaram os melhores índices de T2* cardíaco global em comparação às monoterapias (p=0.017).
Al Hawsawi et al. (2010)	Prospectivo (Arábia Saudita)	28	Redução média da ferritina de 6645 para 3328 ng/mL em apenas 1 ano de uso combinado, demonstrando eficácia em sobrecarga extrema.
Cassinerio et al. (2014)	Prática Clínica (Itália)	14	A combinação DFX + DFO mostrou-se viável e eficaz como terapia de resgate para pacientes não responsivos a outros tratamentos.

Os dados de "vida real" confirmam os achados experimentais. O estudo de Ladis et al. (2010) é particularmente relevante por demonstrar que a mudança nos protocolos para incluir a terapia combinada correlacionou-se diretamente com a queda nas taxas de morte súbita por insuficiência cardíaca, validando o impacto prognóstico da estratégia.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática consolidam a terapia combinada como uma estratégia terapêutica superior, e muitas vezes indispensável, para o manejo da Talassemia Major. A evidência reunida aponta que a associação de quelantes supera as monoterapias tanto em desfechos substitutos (redução de ferritina e T2* cardíaco) quanto em desfechos clínicos duros (sobrevida).

O mecanismo fisiológico que sustenta essa vantagem é conhecido como efeito "shuttle" (lançadeira). Quelantes de moléculas pequenas, como a Deferiprona, penetram facilmente nas células miocárdicas, capturando o ferro tóxico intracelular e transferindo-o no plasma para quelantes de maior afinidade, como a Deferoxamina ou o Deferasirox, que garantem a excreção final. Essa sinergia farmacológica permite uma "limpeza" do ferro cardíaco que nenhum quelante isolado consegue igualar em velocidade.

Estes achados corroboram revisões sistemáticas anteriores, como a metanálise de Maggio et al. (embora não incluída como resultado primário nesta revisão), que já indicavam uma tendência de maior eficácia dos regimes combinados na redução da ferritina sérica. A presente revisão atualiza esse panorama ao incorporar evidências mais recentes, especialmente no que tange à validação por ressonância magnética cardíaca (T2), consolidando a ideia de que a combinação não apenas reduz o ferro circulante, mas protege ativamente o órgão-alvo mais crítico: o coração.*

Do ponto de vista da segurança, os estudos analisados indicam que a combinação é bem tolerada, desde que haja monitoramento adequado. Embora não tenha havido um aumento sinérgico de toxicidade grave nos ensaios, a vigilância deve ser rigorosa. O uso de Deferiprona exige monitoramento semanal ou quinzenal para risco de agranulocitose, enquanto a adição de Deferasirox requer controle mensal das funções renal e hepática. A complexidade do monitoramento aumenta, mas é justificável diante do benefício clínico em casos graves.

Um ponto crucial para a prática clínica futura é a validação das combinações orais (DFP + DFX), conforme demonstrado por Elalfy et al. e Cassinerio et al. A possibilidade de tratar a sobrecarga grave sem o uso de bombas de infusão subcutânea (necessárias para a DFO) representa uma mudança de paradigma. Esta abordagem ataca a principal causa de falha terapêutica na adolescência e vida adulta: a má adesão a regimes dolorosos e limitantes. A combinação oral oferece uma perspectiva de eficácia "de resgate" com a conveniência da monoterapia, o que pode redefinir os protocolos de tratamento nos próximos anos.

Por fim, é importante reconhecer as limitações desta revisão. A heterogeneidade dos protocolos utilizados nos estudos incluídos (diferentes doses, frequências e combinações) impede uma comparação direta da magnitude do efeito entre todos os regimes. Além disso, a inclusão de estudos observacionais, embora necessária para avaliar dados de longo prazo e vida real, introduz potenciais vieses de seleção inerentes a esse delineamento. Contudo, a consistência dos resultados a favor da terapia combinada através de diferentes desenhos de estudo fortalece a conclusão geral.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permite concluir que a terapia combinada com quelantes de ferro apresenta eficácia superior às monoterapias convencionais no manejo da Talassemia Major. As evidências de ensaios clínicos randomizados e coortes de longo prazo confirmam que essa estratégia promove uma redução mais acelerada da siderose cardíaca e hepática, reverte a disfunção ventricular e reduz significativamente a mortalidade cardíaca.

Recomenda-se a adoção da terapia combinada como padrão-ouro para pacientes com sobrecarga de ferro grave ou resposta insatisfatória à monoterapia. Além disso, as novas combinações totalmente orais emergem como uma alternativa promissora para maximizar a adesão e a qualidade de vida dos pacientes. Pesquisas futuras devem focar na farmacoeconomia desses regimes orais e em dados de segurança a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Galanello, R.; Origa, R.** Beta-thalassemia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010, 5, 11.
2. **Modell, B.** Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull. World Health Organ.* 2008, 2008, 480–487.
3. **Taher, A.T.; Weatherall, D.J.; Cappellini, M.D.** Thalassaemia. *Lancet* 2018, 391, 155–167.

4. **Taher, A.T.; Cappellini, M.D.** How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood* 2018, 132, 1781–1791.
5. **Cappellini, M.D.; Cohen, A.; Porter, J.; Taher, A.; Viprakasit, V.** *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*, 3rd ed.; Thalassaemia International Federation: Nicosia, Cyprus, 2014.
6. **Taher, A.; Musallam, K.; Cappellini, M.** *Guidelines for the Management of Non-Transfusion Dependent Thalassaemias*, 2nd ed.; Thalassaemia International Federation: Nicosia, Cyprus, 2017.
7. **Angelucci, E. et al.** Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: Indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014, 99, 811–820.
8. **Vermuyen C.** What is new in iron overload? *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):377-81.
9. **Pinto, V.; Poggi, M.; Russo, R.; Giusti, A.; Forni, G.L.** Management of the aging beta-thalassemia transfusion-dependent population—The Italian experience. *Blood Rev.* 2019, 38, 100594.
10. **Ginzburg, Y.; Rivella, S.** β -thalassemia: A model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. *Blood* 2011, 118, 4321–4330.
11. **Origa, R.; Galanello, R.; Ganz, T.; Giagu, N.; Maccioni, L.; Faa, G.; Nemeth, E.** Liver iron concentrations and urinary hepcidin in β -thalassemia. *Haematology* 2007, 92, 583–588.
12. **Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al.** Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187–1193.
13. **Borgna-Pignatti, C. et al.** Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006, 107, 3733–3737.
14. **Coates, T.D.; Carson, S.; Wood, J.C.; Berdoukas, V.** Management of iron overload in hemoglobinopathies: What is the appropriate target iron level? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016, 1368, 95–106.

15. **Coates, T.D.** Iron overload in transfusion-dependent patients. *Hematology* 2019, 2019, 337–344.
16. **Farmaki, K.; Tzoumari, I.; Pappa, C.; Chouliaras, G.; Berdoukas, V.** Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br. J. Haematol.* 2010, 148, 466–475.
17. **Kolnagou, A.; Kontoghiorghe, G.J.** New golden era of chelation therapy in thalassaemia: The achievement and maintenance of normal range body iron stores. *Br. J. Haematol.* 2010, 150, 489–490.
18. **Coates, T.D.; Wood, J.C.** How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br. J. Haematol.* 2017, 177, 703–716.
19. **Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P.** *Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK*, United Kingdom Thalassaemia Society, 2nd edition, 2008.
20. **Porter J, Cohen A, Kwiatkowski J.** Transfusion and iron chelation. In: Steinberg M, Forget B, Higgs D, Weatherall D (Eds.), *Disorders of Hemoglobin*, Cambridge University Press, New York, 2009, pp. 689–744.
21. **Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ.** Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron levels and ventricular function in beta thalassemia. *Lancet* 2002;360:516-20.
22. **Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessì C, et al.** Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005;90:1309-14.
23. **Telfer PT, Prescott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B.** Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassemia major. *Br J Haematol* 2000;110(4):971-7.
24. **Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV.** Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998;103:361-4.

25. **TANNER, M. A. et al.** A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, v. 115, n. 14, p. 1876-1884, 2007.
26. **AYDINOK, Y. et al.** A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica*, v. 92, n. 12, p. 1599-1606, 2007.
27. **ELALFY, M. S. et al.** Comparison of two combination iron chelation regimens, deferiprone and deferasirox versus deferiprone and deferoxamine, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *British Journal of Haematology*, v. 162, n. 3, p. 433-435, 2013.
28. **PORTER, J. B. et al.** Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 15, n. 1, p. 38, 2013.
29. **EGHBALI, A. et al.** A 1-year randomized trial of deferasirox alone versus deferasirox and deferoxamine combination for the treatment of iron overload in thalassemia major. *Transfusion and Apheresis Science*, v. 58, n. 4, p. 429-433, 2019.
30. **LADIS, V. et al.** Relation of chelation regimes to cardiac mortality and morbidity in patients with thalassaemia major: an observational study from a large Greek Unit. *European Journal of Haematology*, v. 85, n. 4, p. 335-344, 2010.
31. **PEPE, A. et al.** Prospective comparison on cardiac iron and liver iron by MR in thalassemia major patients treated with combination deferiprone-deferoxamine versus deferiprone and deferoxamine in monotherapy. *Blood*, v. 116, n. 21, p. 5164, 2010.
32. **CASSINERIO, E. et al.** Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: an alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, v. 53, n. 3, p. 164-167, 2014.