

## Manifestações clínicas da beta talassemia maior na população pediátrica: Uma revisão sistemática

Clinical manifestations of beta thalassemia major in the pediatric population: A systematic review

Manifestaciones clínicas de la beta talassemia mayor en la población pediátrica: Una revisión sistemática

Recebido: 11/12/2023 | Revisado: 20/12/2023 | Aceitado: 21/12/2023 | Publicado: 23/12/2023

**Nathália Ribeiro Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3451-8993>  
Faculdade Estácio-IDOMED, Brasil  
Email: [nathaliaribeiro SILVA21@gmail.com](mailto:nathaliaribeiro SILVA21@gmail.com)

**Rebecca Castro Queiroz**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3974-1891>  
Faculdade Estácio-IDOMED, Brasil  
Email: [rebeccaqueiroz47@gmail.com](mailto:rebeccaqueiroz47@gmail.com)

**Antonio Gonzaga de Menezes Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1752-6621>  
Faculdade Estácio-IDOMED, Brasil  
Email: [angomene@hotmail.com](mailto:angomene@hotmail.com)

**Juliana Maria Batista Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8666-1111>  
Faculdade Estácio-IDOMED, Brasil  
Email: [julicosta2011@hotmail.com](mailto:julicosta2011@hotmail.com)

**Ilka Juliana Ferreira Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7810-4992>  
Faculdade Estácio-IDOMED, Brasil  
Email: [ilkajuliana@gmail.com](mailto:ilkajuliana@gmail.com)

### Resumo

O trabalho objetivou investigar informações na literatura a respeito das manifestações clínicas associadas a beta talassemia maior (BTM) em pacientes pediátricos. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. Foram utilizados os descritores “beta talassemia”, “sinais e sintomas” e “criança”, nas plataformas de busca PubMed, Scielo, Science Direct, Science.gov e LILACS, para busca de artigos publicados entre 2013 e 2023. Após avaliação das bases de dados, foram selecionados 12 artigos para composição deste trabalho. Todos os artigos foram publicados na língua inglesa e a maioria deles (n=7) teve como país de origem o Egito. Quanto a natureza dos estudos observou-se que a maioria deles eram do tipo transversal (n=7), seguidos de estudos do tipo caso-controle (n=4) e apenas um do tipo coorte. Os artigos descreveram a identificação de manifestações clínicas em pacientes pediátricos portadores de BTM e a importância de sua identificação. Foi reportado que dislipidemias (alterações de HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídios) estão relacionadas com alterações cardiovasculares em portadores de BTM. Aumento de fator de crescimento endotelial vascular esteve associado a desenvolvimento de hipertensão pulmonar. A deposição excessiva de ferro foi associada a disfunções ventriculares, aterosclerose, afecções renais e pancreáticas. Osteopenia associada a alterações hormonais da paratireoide também foram reportadas na BTM. Assim, conclui-se que a BTM é a doença sanguínea hereditária autossômica mais comum na população e que suas manifestações clínicas geram impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes pediátricos.

**Palavras-chave:** Beta talassemia maior; Sinais e sintomas; Pediatria.

### Abstract

This study aimed to investigate information in the literature regarding the clinical manifestations associated with beta thalassemia major (BTM) in pediatric patients. To this end, a systematic review of the literature was carried out following the guidelines of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. The descriptors “beta thalassemia”, “signs and symptoms” and “child” were used on the search platforms PubMed, Scielo, Science Direct, Science.gov and LILACS, to search for articles published between 2013 and 2023. After evaluating the databases data, 12 articles were selected to compose this work. All articles were published in English and the majority of them (n=7) had Egypt as their country of origin. Regarding the nature of the studies, it was observed that the majority of them were cross-sectional (n=7), followed by case-control studies (n=4) and only one of the cohort

type. The articles described the identification of clinical manifestations in pediatric patients with BTM and the importance of their identification. It has been reported that dyslipidemias (changes in HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides) are related to cardiovascular changes in patients with BTM. Increased vascular endothelial growth factor was associated with the development of pulmonary hypertension. Excessive iron deposition has been associated with ventricular dysfunction, atherosclerosis, kidney and pancreatic disorders. Osteopenia associated with parathyroid hormonal changes have also been reported in BTM. Thus, it is concluded that BTM is the most common autosomal hereditary blood disease in the population and that its clinical manifestations have a negative impact on the health-related quality of life of pediatric patients.

**Keywords:** Beta thalassemia major; Signs and symptoms; Pediatric.

### Resumen

Este estudio tuvo como objetivo investigar información en la literatura sobre las manifestaciones clínicas asociadas con la beta talasemia mayor (BTM) en pacientes pediátricos. Para ello se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se utilizaron los descriptores “beta talasemia”, “signos y síntomas” y “niño” en las plataformas de búsqueda PubMed, Scielo, Science Direct, Science.gov y LILACS, para buscar artículos publicados entre 2013 y 2023. Después de evaluar los datos de las bases de datos, se seleccionaron 12 artículos para componer este trabajo. Todos los artículos fueron publicados en inglés y la mayoría de ellos (n=7) tenían a Egipto como país de origen. En cuanto a la naturaleza de los estudios, se observó que la mayoría de ellos fueron transversales (n=7), seguidos de estudios de casos y controles (n=4) y solo uno del tipo cohorte. Los artículos describieron la identificación de manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos con BTM y la importancia de su identificación. Se ha informado que las dislipidemias (cambios en el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos) están relacionadas con cambios cardiovasculares en pacientes con BTM. El aumento del factor de crecimiento endotelial vascular se asoció con el desarrollo de hipertensión pulmonar. El depósito excesivo de hierro se ha asociado con disfunción ventricular, aterosclerosis, trastornos renales y pancreáticos. También se ha informado en BTM osteopenia asociada con cambios hormonales paratiroideos. Así, se concluye que la BTM es la enfermedad sanguínea autosómica hereditaria más común en la población y que sus manifestaciones clínicas impactan negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes pediátricos.

**Palabras clave:** Beta talasemia mayor; Signos y síntomas; Pediatría.

## 1. Introdução

Beta talassemia é considerada a enfermidade hematológica hereditária autossômica recessiva mais comum entre as populações e é causada por uma mutação no gene da beta globina, o qual fica localizado cromossomo 11. É relatada a existência de mais de 350 mutações responsáveis por esta doença, sendo a maioria, mutações pontuais presente em regiões funcionalmente significativas associadas a expressão gênica da proteína globina. Essas mutações, em geral, podem resultar em um grau variável de produção da cadeia beta da globina, proporcionando ao seu portador uma variabilidade na quantidade desta proteína que varia desde um pequeno déficit até uma ausência total (Rao et al., 2023). Na beta talassemia, a deficiência na cadeia beta da globina leva a um excesso da cadeia alfa, um outro constituinte da hemoglobina. Assim, as alfas globinas se agregam de maneira que danificam as hemácias, causando hemólise. Como consequência os indivíduos apresentam quadros de anemia e consequentemente fadiga, falta de ar, fraqueza, dores de cabeça e até hepatoesplenomegalia, ou retardo de crescimento, problemas cardíacos, alterações pancreáticas e diabetes (Forni et al., 2023; Ibrahim et al., 2023).

Indivíduos portadores de beta talassemia apresentam formas clinicamente significativas e que variam de acordo com as mutações primárias deste indivíduo. São considerados portadores de beta talassemia intermediária aqueles que apresentam, ao atendimento clínico, uma anemia considerada de leve a moderada no final da infância e que permanecem independentes de transfusão, exceto em alguns contextos clínicos específicos. Diferentemente, são considerados portadores de beta talassemia maior (BTM) os indivíduos que apresentam anemia grave no início da infância, necessitando desde esta fase de transfusão sanguínea (Musallan et al., 2023). Diante disso, a suspeita da BTM se inicia através do exame hemograma, tendo uma anemia microcítica e hipocrômica. O esfregaço característico da forma maior apresenta anisocitose, poiquilocitose e numerosos eritrócitos (Freire et al., 2019). Além disso, o diagnóstico deve ser feito também pela eletroforese de hemoglobina e teste genético (DNA) dos pais, ambos são necessariamente portadores de um gene da talassemia (Chiappe, 2017). Atualmente

utilizam-se técnicas de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), eletroforese em gel, eletroforese de zona capilar (CZE), espectroscopia Raman e reação em cadeia da polimerase (PCR) para a confirmação do diagnóstico molecular da beta talassemia (Zha et al., 2023).

Desta forma, o tratamento consiste em um regime de transfusões sanguíneas regulares ao longo da vida e terapia de quelação para reduzir a sobrecarga de ferro. Transplante de células tronco hematopoiéticas de indivíduos saudáveis doadores pode ser realizado, porém não é feito com muita frequência devido ao significativo risco envolvido com o procedimento, além do alto custo (Dan et al., 2023). Ainda, pesquisas recentes avaliam a possibilidade de utilização de estratégias de terapia gênica e edição de genoma para portadores desta doença (Bou-Fakhredin et al., 2023). O tratamento inadequado e a própria condição patológica da BTM estão intimamente relacionados com a maior mortalidade da população que possui essa enfermidade, destacando-se com maior frequência algumas comorbidades, dentre elas, doenças cardíacas, quadros de infecções, doenças hepáticas, câncer, tromboembolismo e anemia grave (Forni et al., 2023b).

A distribuição geográfica da BTM é bastante distinta entre as diferentes populações, afetando certas populações mais do que outras. Essa variabilidade na epidemiologia da doença é resultante de fatores genéticos e ambientais ou ainda de fatores de confusão, como por exemplo, o casamento consanguíneo (Soteriades et al., 2023). Globalmente, estima-se que aproximadamente 60 mil recém-nascidos nascem com beta talassemia maior todo ano, com a maioria vivendo em países em desenvolvimento e constituindo cerca de 1,5% da população total (Rao et al., 2023). Associado a isto, a morbidade e mortalidade associada a beta talassemia proporciona ao seu portador um fardo clínico e psicossocial substancial devido aos efeitos colaterais e inconveniências em decorrência das transfusões sanguíneas que se necessita fazer ao longo da vida. A cronicidade da doença também está associada a uma utilização considerável de recursos de saúde e a um fardo econômico, tornando, a beta talassemia uma preocupação de saúde pública nas diferentes localidades (El-Beshlawy et al., 2023).

Diante desta problemática, observa-se a necessidade de desenvolvimento de estudos que demonstrem as principais atualizações a respeito dos agravamentos clínicos da BTM, sobretudo na população de crianças. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo investigar na literatura científica quais são as principais manifestações clínicas relacionadas a beta talassemia maior na população pediátrica.

## 2. Metodologia

Este estudo envolve uma revisão sistemática baseada no levantamento bibliográfico de dados científicos, com características metodológicas quantitativas, exploratórias e descritivas. Esta revisão sistemática foi desenvolvida a partir da seguinte pergunta norteadora: “Quais são as manifestações clínicas em pacientes pediátricos com diagnóstico de beta talassemia maior?”.

A pesquisa dos dados foi realizada em acordo com as diretrizes disponibilizadas pelo “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (Prisma, 2020). Diante disso, foi feita uma busca de estudos publicados nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Science Direct, Science.gov e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciências da Saúde). A estratégia de busca foi padronizada, utilizando os descritores das plataformas Medical Subject headings (Mesh) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores utilizados para a busca de dados foram “beta talassemia – *beta thalassemia*”, “sinais e sintomas – *signs and symptoms*” and “criança - *children*”. O método de busca utilizado consistiu na utilização dos termos através das bases de dados de forma padronizada com a aplicação dos operadores booleanos “OR” e “AND”. Afim de realizar uma revisão sistemática atualizada de dados publicados na literatura, optou-se por delimitar o espaço de tempo das buscas para artigos publicados entre os anos de 2013 e 2023.

A seleção dos estudos que compuseram esta revisão sistemática foi realizada através de duas etapas. Em ambas as etapas, o processo de seleção foi realizado por dois avaliadores de modo independente. O nível de concordância de julgamento

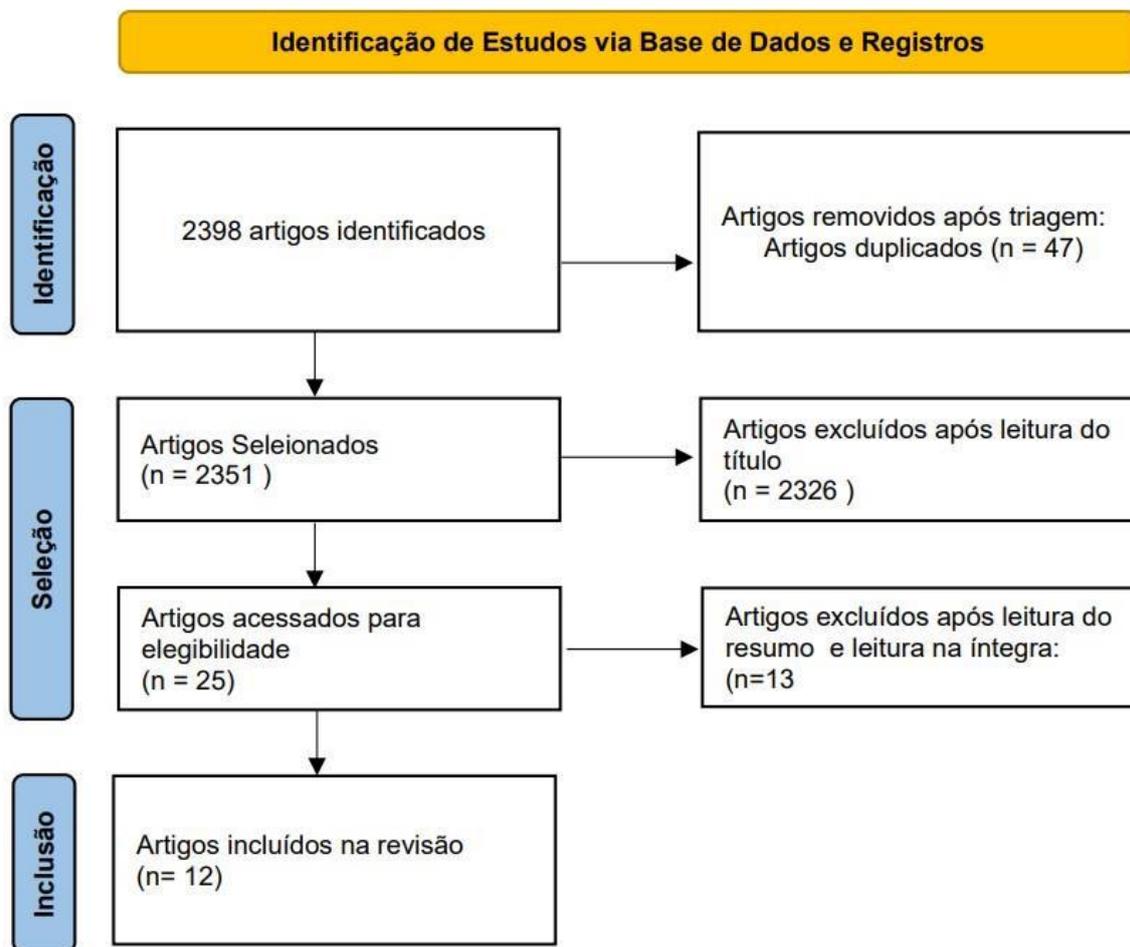
entre os avaliadores foi avaliado estatisticamente através do Teste de Concordância Kappa, por intermédio da obtenção do coeficiente Kappa. Divergências entre os dois avaliadores iniciais foram resolvidas por intermédio de um terceiro avaliador. Na primeira etapa de seleção foi realizada uma triagem de estudos publicados através da análise de títulos, resumos e identificação de duplicatas publicadas nas diferentes plataformas de busca de artigos. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação da inclusão dos estudos nesta revisão sistemática, levando em consideração os critérios de elegibilidade dos estudos, após ter sido realizada a leitura dos artigos na íntegra. Assim, em conformidade com o delineamento metodológico desta revisão sistemática, utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: a) estudos envolvendo pesquisas com seres humanos; b) estudos que reportam sobre manifestações clínicas da BTM em crianças; c) estudos que estivessem publicados na língua inglesa e portuguesa. Também foram levados em consideração alguns critérios de exclusão, são eles: a) estudos que não estivessem disponíveis na íntegra; b) estudos que envolviam delineamento experimental; c) estudos em que não foi demonstrada de forma detalhada as informações necessárias para o desenvolvimento da pesquisa; d) estudos que não foram publicados entre os anos de 2013 e 2023; e) estudos de revisões sistemáticas com ou sem metanálise ou outros tipos de revisões; f) dissertações de mestrado ou teses de doutorado.

### 3. Resultados e Discussão

Durante a etapa de identificação de prováveis artigos para a composição desta revisão sistemática da literatura, foram realizadas buscas nas plataformas eletrônicas e, dessa maneira, foram identificados 2398 possíveis artigos que poderiam ser utilizados para a construção deste trabalho. Ainda nesta etapa de identificação, foram excluídos 47 artigos que se encontravam duplicados nas diferentes plataformas. Assim, restaram 2351 artigos a serem analisados durante a etapa de seleção. Nesta etapa da pesquisa foi realizada a leitura de todos os títulos dos artigos e em seguida 2326 foram excluídos. Desta maneira, 25 artigos foram utilizados para a leitura dos resumos e leitura na íntegra, e após avaliação em acordo com os critérios de elegibilidade foi possível excluir 13 artigos que não se adequaram, restando 12 artigos a serem incluídos na revisão sistemática. A descrição das etapas que envolvem a identificação dos estudos via bases de dados e registros está descrita no fluxograma abaixo (Figura 1).

A seleção dos artigos para a constituição desta revisão sistemática foi conduzida por dois revisores independentes e, por esse motivo, se fez necessária a avaliação do nível de concordância de análise de estudos entre os dois revisores. Para tanto, foi calculado o coeficiente Kappa, o qual descreve uma média de associação dos estudos analisados afim de descrever o grau de concordância entre os dois revisores e foi obtido um valor de  $k=0,93$ . De acordo com Landis e Koch (1977), valores de  $k$  entre a faixa de 0,81 e 1,00 conferem um resultado de concordância quase perfeita entre os revisores. Assim, este resultado confirma que a análise dos dados obtidos para a formação desta revisão sistemática atingiu um valor considerado efetivo de verossimilhança.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção de dados para a revisão sistemática.



Fonte: Autoria própria.

No que diz respeito aos artigos incluídos na pesquisa, todos foram publicados na língua inglesa e a maioria deles (n=7) teve como país de origem o Egito. Também foram adicionadas publicações provenientes de outros países (Brasil, Iraque, República do Quênia, Paquistão e Irã), tendo cada país contribuído com apenas um artigo cada. Quanto a natureza dos estudos que compuseram esta revisão sistemática foi possível observar que a maioria deles se tratava de estudos do tipo transversal (n=7), seguidos de estudos do tipo caso-controle (n=4) e apenas um estudo do tipo coorte. As características gerais dos artigos que compuseram a revisão sistemática encontram-se sumarizados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Características gerais dos estudos.

Autor	Ano da Publicação	País de Origem	Tipo de Estudo	Quantidade de Participantes	Desfecho do Artigo
Adly et al.	2014	Egito	Estudo transversal	40	Afecção renal subclínica pode iniciar mais cedo em pacientes com BTM em comparação com pacientes portadores de BTI
Alkholy et al.	2019	Egito	Caso-controle	116	O nível sérico elevado de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) está associado à hipertensão arterial pulmonar em crianças com talassemia.
Ashar et al.	2015	Paquistão	Estudo Transversal	36	Dislipidemias em pacientes com BTM estão bastante frequentes de maneira independente da idade e do sexo, inclusive aumento da razão colesterol total/HDL-colesterol (CT/HDL) pode contribuir como um marcador de risco significativo para futuros eventos cardíacos nesses pacientes.

Chapchap et al.	2023	Brasil	Estudo transversal	184	Prevalência de eritropoiese extramedular foi de 10,3% em BTM, apresentando-se principalmente como massa tumoral de 3 a 10 cm. A idade é um fator de risco para eritropoiese extramedular, enquanto a diminuição da deposição de ferro no pâncreas pode ser um fator protetor para os indivíduos.
Deraz et al.	2021	Egito	Estudo transversal	100	Imagens de doppler tecidual com ondas pulsadas tiveram um papel significativo na estimativa da disfunção ventricular em crianças com BTM.
El-Nashar et al.	2017	Egito	Caso-Controle	60	A osteopenia em pacientes com BTM é multifatorial e está associada principalmente com disfunção defeituosa da glândula paratireoide e deposição excessiva de ferro.
Ibrahim et al.	2016	Egito	Caso-Controle	100	A imagem de Doppler tecidual é superior ao eco doppler na detecção precoce de danos no miocárdio em pacientes talassêmicos assintomáticos.
Ismail et al.	2018	Egito	Estudo transversal	120	BTM como doença crônica tem um impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde e na força muscular de crianças de diferentes faixas etárias.
Jabbar et al.	2023	Iraque	Caso-Controle	79	Dislipidemia aterogênica, definida como elevada razão LDL-colesterol/HDL-colesterol e altos níveis de triglicerídios, é comum entre pacientes pediátricos com BTM e está associada a sobrecarga de ferro e coloca os pacientes em um aumento do risco cardiovascular.
Macharia et al.	2020	República do Quênia	Coorte	99	A BTM está presente na República do Quênia, uma região onde antes não havia sido reportada, e essa observação tem implicações para o diagnóstico e cuidados clínicos de crianças desta região.
Sherief et al.	2017	Egito	Estudo transversal	120	Aterosclerose subclínica teve início prematuramente em crianças com beta talassemia. A espessura íntima da artéria carótida representou uma modalidade simples, precisa e não invasiva para detecção precoce de aterosclerose. Isto foi correlacionado com níveis séricos de osteoprotegerina e esta descoberta destacou a possível validade da dosagem de osteoprotegerina como um preditor precoce de aterosclerose em crianças com talassemia.
Tabatabaie et al.	2013	Irã	Estudo Transversal	30	A monitorização ambulatorial da pressão arterial pode ser um instrumento útil na detecção de alterações hemodinâmicas em crianças com BTM.

BTM – beta talassemia maior; BTI beta talassemia intermediária. Fonte: Autoria própria.

Em relação ao conteúdo dos estudos selecionados, os artigos descreveram a identificação de manifestações clínicas em pacientes pediátricos portadores de beta talassemia e a importância de sua identificação.

A beta talassemia tem sido associada a alterações ósseas marcantes em crianças, dentre as complicações se destacam a osteopenia e a osteoporose. No estudo realizado por El Nashar et al., (2017) foi reportado que pacientes com talassemia apresentam uma redução acentuada nos níveis de cálcio e aumento nos níveis de fósforo e fosfatase alcalina quando comparados a indivíduos controle. Os autores deste estudo ainda destacam que a osteopenia é a complicação mais comum em pacientes com BTM e está predisposta principalmente por função defeituosa da glândula paratireoide e deposição excessiva de ferro em vários órgãos do corpo. Arelado a isso, sugere-se que os avanços na transfusão de sangue podem corroborar com uma redução na formação de alterações ósseas, porém transfusões sanguíneas abaixo do ideal, em conjunto com uma terapia inadequada de quelação de cálcio, levam a anemia crônica, hipóxia e sobrecarga de ferro. Como consequência, pode haver um prejuízo no crescimento da criança, puberdade tardia, além de outras alterações esqueléticas.

Outra alteração importante em crianças com BTM são as dislipidemias, ou seja, alterações do perfil lipídico. De acordo com o estudo desenvolvido com Sherief et al. (2017), crianças do Egito, com BTM têm maiores chances de apresentar quadros de redução de HDL-colesterol e aumento de triglicerídios. Inclusive, essas alterações lipídicas foram correlacionadas positivamente com o tamanho médio da camada íntima da artéria carótida dos pacientes analisados. Ainda, os autores conseguiram fazer uma correlação clínica dessas alterações com os níveis de osteoprotegerina sérica, que esteve mais elevada

em portadores de BTM em comparação ao controle (427 pg/ml vs. 324 pg/ml, respectivamente), sugerindo que a dosagem da osteoprotegerina poderia ser um preditor precoce de aterosclerose em crianças com BTM.

De maneira semelhante, Ashar et al. (2015) reportaram o maior risco cardiovascular em crianças residentes no Paquistão, portadoras de BTM. Estes autores observaram em seu estudo que crianças portadoras de BTM apresentam níveis séricos reduzidos de colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol, e que em contrapartida, apresentam níveis séricos elevados de triglicerídios e da razão lipídica triglicerídios/HDL-c. A fisiopatologia que envolve estas alterações lipídicas não está bem definida na literatura, contudo os autores sugerem que a diluição do plasma devido a anemia e a eritropoiese acelerada podem contribuir para tal efeito, uma vez que haveria um aumento da captação de colesterol pelos macrófagos e histiócitos do sistema reticuloendotelial. Danos causados ao fígado (órgão importante para o metabolismo dos lipídios) em decorrência da sobrecarga de ferro, além de liberação de citocinas e geração de estresse oxidativo podem ser os principais mecanismos correlacionados com o surgimento de dislipidemias em crianças com BTM.

A sobrecarga de ferro também foi correlacionada com o desenvolvimento de dislipidemias em crianças com BTM no Iraque, uma vez que foi observada uma elevação da razão LDL-colesterol/HDL-colesterol e altos níveis de triglicerídios nestas crianças. Esta relação foi capaz de aumentar o risco cardiovascular nas crianças que participaram deste estudo, inclusive esse aumento do risco cardiovascular foi acentuado de maneira proporcional a queda dos níveis de hemoglobina e a presença de inflamação (Jabbar et al., 2023).

Estudos desenvolvidos com crianças no Egito reportaram que alterações cardíacas são as complicações mais sérias relacionadas a BTM, desde o desenvolvimento de falha cardíaca até cardiomiopatias diversas. De acordo com os resultados de Ibrahim et al. (2016) os pacientes com beta talassemia pode apresentar complicações cardíacas, dentre elas estão pericardite, miocardite, insuficiência cardíaca e arritmias, porém em estudos desenvolvidos com o tratamento de quelação adequado a pericardite e miocardite se tornam mais raras. A imagem por Doppler tecidual é uma modalidade de ultrassom Doppler que registra velocidades sistólica e diastólicas regionais no miocárdio. Indivíduos com talassemia apresentam velocidades miocárdicas diastólicas precoces significativamente mais altas, no anel mitral basal da parede lateral.

A idade e área de superfície corporal são fatores mais importantes que afetam o relaxamento isovolumétrico e os tempos de desaceleração. Além disso, a carga de ferro no coração de crianças com BTM pode ser irregular, afetando principalmente os ventrículos, com deposição predominantemente no septo, com outras áreas dos ventrículos e do coração sendo afetadas mais tarde no processo de doença (Ibrahim et al., 2016). Estes autores reportaram que ao analisar crianças com BTM e disfunção cardíaca assintomática por ecocardiografia convencional foi observada uma função sistólica preservada. Contudo, ao analisar as mesmas crianças pela técnica de doppler foi possível observar disfunções cardíacas com sinais sistólicos e diastólicos alterados. Os autores destacam a importância desta modalidade para a avaliação da função cardíaca de crianças com BTM a fim de detectar disfunções assintomáticas, sobretudo em países em desenvolvimento, uma vez que a ressonância magnética (técnica considerada padrão ouro para esta avaliação) não é conveniente para triagem em massa devido ao alto custo e disponibilidade limitada.

Deraz et al. (2021) também reportaram a importância da utilização do Doppler para acessar a disfunção ventricular de crianças com BTM residentes no Egito. Estes autores relatam que a cardiomiopatia devido ao aumento do ferro corporal total é caracterizada por disfunção diastólica precoce que se desenvolve antes da disfunção sistólica; toxicidade cardíaca por ferro é a principal causa de disfunção diastólica em pacientes com talassemia maior. O pró-BNP apresenta um bom valor preditivo na demonstração da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em crianças com talassemia maior, pois esses pacientes apresentam risco de insuficiência cardíaca que pode ser identificada com Doppler tecidual. O nível de troponina I também pode estar aumentado nesses indivíduos, porém não apresentou evidências que esse aumento tenha correlação com ferritina sérica (Deraz et al., 2021).

Segundo Alkholy et al. (2021) a incidência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) é de 10 a 75%, sendo considerada uma complicação comum da talassemia. A hipótese levantada em seu estudo é que o nível sérico elevado de VEGF pode refletir a gravidade de remodelamento vascular pulmonar que está envolvido no desenvolvimento da HAP. Além disso, foi demonstrado em seu estudo que a associação significativa entre idade mais jovem, VEGF elevado, níveis séricos de ferritina e esplenectomia são fatores que contribuem para desenvolvimento de HAP em casos de talassemia.

A HAP foi significativamente maior em pacientes pós-esplenectomia, demonstrando assim a associação entre esplenectomia e os risco aumentado de HAP em pacientes com talassemia. No estudo vários mecanismos foram sugeridos para explicar esta associação, incluindo trombocitose, ativação plaquetária, aumento de micropartículas, glóbulos vermelhos nucleados, regulação positiva de moléculas de adesão vascular e estado de hipercoagulabilidade em pacientes pós-esplenectomia (Alkholy et al., 2019). Um outro estudo, envolvendo crianças do Egito com BTM, demonstrou que os casos submetidos a esplenectomia foram mais prevalentes no grupo pouco quelado em relação a indivíduos bem quelado. Como também o valor de ferritina sérica entre esses grupos é significativamente diferente (Adly et al., 2014). Além disso, a anemia hemolítica pode ser um fator predisponente para alterações vasculares por vários mecanismos. Primeiro, a enzima arginase liberada pelos eritrócitos durante a hemólise, juntamente com a liberação de hemoglobina livre de células, contribui para o metabolismo desregulado da arginina com baixa relação arginina/ ornitina. Esses distúrbios metabólicos limitam a disponibilidade de arginina para a sintase do óxido nítrico e levam à disfunção vascular ao perturbar a biodisponibilidade do óxido nítrico (Sherief et al., 2017).

Sendo assim, Tabatabaie et al (2013) demonstraram que o monitoramento da pressão arterial e da frequência cardíaca durante 24 horas pode ser muito importante e útil na avaliação do estágio inicial da hipertensão em crianças talassêmicas hemodinamicamente estáveis. A avaliação pelo MAPA foi considerada um fator de proteção para doenças cardiovasculares, nos pacientes  $\beta$ -talassêmicos.

A disfunção renal pode ocorrer em crianças com talassemia maior, podendo ser multifatorial, sendo atribuída principalmente a anemia de longa data, hipóxia crônica, sobrecarga de ferro e toxicidade de quelantes. Esses indivíduos apresentam valores significativos de creatinina sérica e nitrogênio ureico, possivelmente devido à maior deposição de ferro nos rins. A taxa de filtração glomerular (TFG) também deve ser monitorada para evitar que o paciente tenha hiperfiltração glomerular que pode levar ao estiramento da parede capilar glomerular e a lesão epitelial, levando a um declínio progressivo da TFG. Além disso, a sobrecarga de ferro se torna grave, podendo causar danos tubulares (Adly et al., 2014). A afecção renal subclínica é comum e pode começar mais cedo em pacientes com talassemia maior em comparação com talassemia intermediária. A quelação deficiente é um importante fator de risco para afecção renal precoce, com isso a avaliação renal periódica desses pacientes é de suma importância, pois podem ser acometidos por disfunção renal oculta (Adly et al., 2014).

Recentemente, Chapchap et al. (2023) reportaram uma correlação entre BTM e o desenvolvimento de hematopoiese extramedular em crianças residentes no Brasil. Estes autores reportam que a eritropoiese extramedular pode ser definida como a presença ou crescimento de tecido hematopoiético fora da medula óssea. Nas crianças analisadas foi possível identificar uma prevalência de 10,3% de hematopoiese extramedular, apresentando-se principalmente como massas tumorais localizadas no mediastino posterior. Observaram ainda que a idade foi o principal fator significativo mais associado ao risco de desenvolvimento de hematopoiese extramedular e que a baixa deposição de ferro no pâncreas pode ser um fator de proteção para essas crianças, enquanto o desenvolvimento de doença hepática parece ser o principal agravante nesta relação.

Neste âmbito, um estudo publicado por Macharia et al. (2020) demonstrou que aproximadamente 0,6% da população de Kilifi, cidade da Quênia, na Costa Leste da África, é portadora de uma variante patogênica de talassemia que leva a BTM. Este dado foi considerado extremamente importante, pois, até então, não havia sido identificado anteriormente nenhum caso suspeito de BTM na prática clínica nesta localidade, uma vez que esta enfermidade é considerada extremamente rara na África

Subsaariana. Postula-se que essa variante tenha chegado nesta localidade devido ao fluxo gênico ou devido a migração populacional e que é pouco provável que tenha surgido no contexto cromossômico da população atual. Isto demonstra que a BTM é uma doença que atinge as mais diversas populações do globo terrestre e que pode proporcionar as crianças portadoras uma condição clínica degenerativa.

Atrelado a todas as informações destacadas acima, a BTM foi reportada como uma doença crônica tem um impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde e na força muscular de crianças de diferentes faixas etárias. Crianças com BTM que residem no Egito foram avaliadas e percebeu-se que esta doença exerce um efeito negativo na sua força muscular, causa dor e reduz a qualidade de vida em termos de funcionamento físico, funcionamento emocional, social e escolar quando comparadas a crianças saudáveis da mesma idade (Ismail et al., 2018). Estes autores destacam que programas de intervenção que enfatizem o crescimento espiritual, a atividade física e as relações interpessoais são necessárias para as crianças com BTM.

Diante disso, a transfusão sanguínea e a quelação de ferro são a base do tratamento para esta enfermidade, o que pode aumentar consideravelmente a esperança de vida e melhorar significativamente a qualidade de vida destes pacientes. As crianças com BTM necessitarão de transfusões de sangue regulares ao longo da vida para sobreviver e suprimir a eritropoiese ineficaz. O aumento do ferro corporal total precisa ser tratado com terapia de quelação de ferro ao longo da vida, a fim de reverter ou prevenir complicações associadas à sobrecarga de ferro (Deraz et al., 2021).

#### 4. Conclusão

Esta revisão sistemática descreveu as manifestações clínicas em pacientes pediátricos portadores de BTM e a importância de sua identificação a partir dos artigos publicados selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade da pesquisa. Dentre as manifestações clínicas reportadas a que mais corrobora com a BTM envolve a deposição excessiva de ferro que se associa a afecções renais, pancreáticas, disfunções ventriculares e aterosclerose. Também foi observado que as dislipidemias (alterações de HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicéridios) estão relacionadas com alterações cardiovasculares em portadores de BTM, sobretudo quando se relacionam com o aumento da razão LDL-colesterol/HDL-colesterol ou colesterol total/HDL-colesterol. Aumento de fator de crescimento endotelial vascular esteve associado a desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Osteopenia foi outra manifestação clínica que esteve associada a alterações hormonais da paratireoide em pacientes pediátricos com BTM. Desta forma, fica evidente que a BTM é a doença sanguínea hereditária autossômica mais comum na população e que suas manifestações clínicas geram impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes pediátricos.

Ainda, sugere-se que mais trabalhos científicos, envolvendo a análise dos principais sinais e sintomas, relacionados a beta talassemia maior possam ser desenvolvidos para que se possa melhor compreender as principais características da doença nas diferentes populações.

#### Referências

- Adly, A. A. M., Toaima, D. N., Mohamed, N. R., & El Seoud, K. M. A. (2014). Subclinical renal abnormalities in young thalassemia major and intermedia patients and its relation to chelation therapy. *The Egyptian of Medical Human Genetics*, 15: 369-377.
- Bou-Fakhredin, R., Kuo, K. H. M., & Taher, A. L. T. (2023). Emerging therapies in  $\beta$ -thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 37(2): 449-462.
- Chapchap, E. C., Silva, M. M. A., Baroni, R. H., Araujo, A. S., Assis, R. A., Loggetto, S. R., Fabron Junior, A., Verissimo, M. P. A., Baldanzi, G.R., Fertrin, K. Y., Tricta, F., Piga, A. G., & Hamerschlak, N. (2023). Extramedullary haematopoiesis in patients with thalassemia: a cross-sectional description of its prevalence, clinical features and survival. *Hematology, Transfusion, and Cell Therapy*. ARTICLE IN PRESS.
- Dan, M. O., Gutu, B. I., Severin, E., & Tanase, V. G. (2023). Innovative and needs-led research on  $\beta$ -thalassemia treatment methods. *Frontiers in Hematology*. 1-5.
- Deraz, S. E., El Naby, S. A. A., & Mahmoud, A. A. (2021). Assessment of ventricular dysfunction in Egyptian children with beta-thalassemia major. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 14(3): 206-213.

- El-Beshlawy, A., Dewedar, H., Hindawi, S., Alkindi, S., Tantawy, A. A., Yassin, M. A., & Taher, A. T. (2023). Management of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT): expert insights and practical overview from the Middle East. *Blood Reviews*, ARTICLE IN PRESS.
- El-Nashar, M., Mortagy, A. K., El-Beblawy, N. M. S., El-Gohary, E., Kamel, I. M., Rashad, M., & Mouharam, W. A. (2017). Parathyroid hormone in pediatric patients with  $\beta$ -thalassemia major and its relation to bone mineral density; a case control study. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 18: 75-78.
- Fonri, G. L., Grazzini, G., Boudreaux, J., Agostini, V., & Omert, L. (2023a). Global burden and unmet needs in the treatment of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Frontiers in Hematology*, 2: 1-12.
- Forni, G. L., Gianesin, B., Musallan, K. M., Longo, F., Rosso, R., Lisi, R., Gamberini, M. R., Pinto, V. M., Graziadei, G., Vitucci, A., Bonetti, F., Musto, P., Piga, A., Cappellini, M. D., & Borgna-Pignatti, C. (2023b). Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with  $\beta$ -thalassemia major followed over 50 years. *American Journal of Hematology*, 98(3): 381-387.
- Ibrahim, A. S., El-Fatah, A. H. A., El-Halim, A. F. A., & Mohamed, F. F. (2023). Serum ferritin levels and Other associated parameters with diabetes mellitus in adult patients suffering from beta thalassemia major. *Journal of Blood Medicine*, 14: 67-81.
- Ibrahim, M. H., Azab, A. A., Kamal, N. M., Salama, M. A., Ebrahim, S. A., Shahin, A. M., El-Sadek, A. E., Abdulghany, W. E., Sherief, L. M., & Abdallan, E. A. A. (2016). Early detection of myocardial dysfunction in poorly treated pediatric thalassemia children and adolescents: two Saudi centers experience. *Annals of Medicine and Surgery*, 9: 6-11.
- Ismail, D. K., El-Tagui, M. H., Hussein, Z. A., Eid, M. A., & Aly, S. M. (2018). Evaluation of health-related quality of life and muscular strength in children with beta thalassemia major. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 19: 353-357.
- Jabbar, H. K., Hassan, M. K., & Al-Naama, L. M. (2023). Lipids profile in children and adolescents with  $\beta$ -thalassemia major. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45(4): 467-472.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1): 159-174.
- Macharia, A. W., Mochamah, G., Oyoga, S., Ndila, C. M., Nyutu, G., Tendwa, M., Nyatichi, E., Makale, J., Ware, R. E., & Williams, T. N. (2020).  $\beta$ -thalassemia pathogenic variants in a cohort of children from the East African coast. *Molecular Genetics and Medicine*, 8:1-9.
- Musallam, K. M., Lombard, L., Kistler, K. D., Arregui, M., Gilroy, K. S., Chanberlain, C., Zagadaialov, E., Ruiz, K., & Taher, A. L. (2023). Epidemiology of clinically significance forms of alpha- and beta-thalassemia: A global map of evidence and gaps. *American Journal Of Hematology*, 98: 1436-1451.
- Prisma (2020). Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. <http://www.prisma-statement.org>
- Rao, E., Chandraker, S. K., Singh, M. M., & Kumar, R. (2023). Global distribution of beta-thalassemia mutations: na update. *Gene*, ARTICLE IN PRESS.
- Sherief, L. M., Dawood, O., Ali, A., Sherbiny, H. S., Kamal, N. M., Elshanshory, M., Alazez, O. A., Alhady, M. A., Nour, M., & Mokhtar, W. A. (2017). Premature atherosclerosis in children with beta-thalassemia major: mew diagnostic marker. *BMC Pediatrics*, 17(69): 1-8.
- Soteriades, S., Angastiniotis, M., Farmakis, D., Eleftheriou, A., & Maggio, A. (2023). The need for translational epidemiology in beta thalassemia syndromes. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 37: 261-272.
- Tabatabaie, M., Hooman, N., Arjmandi-Rafsanjani, K., & Isa-Tafreshi, R. (2013). Ambulatory blood pressure monitoring for children with  $\beta$ -thalassemia major. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 7(4): 299-303.
- Zha, G., Xiao, X., Tian, Y., Zhu, H., Chen, P., Zhang, Q., Yu, C., Li, H., Wang, Y., & Cao, C. (2023). An efficient isoelectric focusing of microcolumn array chip for screening of adult beta-thalassemia. *Clinica Chimica Acta*, 538: 124-130.