

Efeitos das talassemias maior e menor na densidade óssea e no desenvolvimento esquelético

Effects of thalassemia major and minor on bone density and skeletal development

Efectos de la talasemia mayor y menor en la densidad ósea y el desarrollo del esqueleto

Recebido: 28/10/2024 | Revisado: 07/11/2024 | Aceitado: 08/11/2024 | Publicado: 11/11/2024

Renato Alves Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8390-5419>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: renato00028@gmail.com

Ana Laura Rezende Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7337-9029>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: analaurrezendecosta@gmail.com

Mariana Sanches de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7825-6458>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: sanchesmariana0112@gmail.com

Marina Vilela Reis

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6423-076X>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: marinavilelareis@gmail.com

Ray Braga Romero

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3603-6067>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: ray_bragaromero@hotmail.com

Resumo

Os efeitos das talassemias maior e menor na densidade óssea e no desenvolvimento esquelético podem ter impactos negativos em indivíduos afetados quando comparados com a população em geral. Assim sendo, é de interesse da presente pesquisa investigar qual é o impacto desses distúrbios hematológicos na densidade óssea e no desenvolvimento esquelético, e como esses efeitos se comparam entre si e com indivíduos saudáveis. Desse modo, o objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão sistemática sobre os efeitos das talassemias maior e menor na densidade óssea e no desenvolvimento esquelético. Foram encontrados, inicialmente, 11 artigos nas bases de dados Pubmed, Cochrane e BvSalud. Desses, foram incluídos artigos que avaliam pacientes com talassemia maior e menor, utilizam métodos de avaliação da densidade óssea e do desenvolvimento esquelético, e comparam os resultados com indivíduos saudáveis; e excluídos estudos que não distinguem entre talassemia maior e menor, não utilizam técnicas de avaliação validadas ou não apresentam dados comparativos; sendo utilizados, no total, 5 artigos. Os estudos revisados apontam para um comprometimento substancial da formação e manutenção óssea em indivíduos e modelos animais com talassemia, evidenciando que alterações na função osteoblástica e um aumento na atividade osteoclástica contribuem para um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, embora estudos adicionais sejam necessários para maiores esclarecimentos.

Palavras-chave: Talassemia beta; Osteogênese; Densidade óssea.

Abstract

The effects of thalassemia major and minor on bone density and skeletal development can have negative impacts on affected individuals when compared to the general population. It is therefore of interest to investigate the impact of these hematological disorders on bone density and skeletal development, and how these effects compare with each other and with healthy individuals. The aim of this article is therefore to present a systematic review of the effects of thalassemia major and minor on bone density and skeletal development. Initially, 11 articles were found in the Pubmed, Cochrane and BvSalud databases. Of these, we included articles that assessed patients with thalassemia major and minor, used methods to assess bone density and skeletal development, and compared the results with healthy individuals; and excluded studies that did not distinguish between thalassemia major and minor, did not use validated assessment techniques or did not present comparative data; a total of 5 articles were used. The studies reviewed point to a substantial impairment of bone formation and maintenance in individuals and animal models with

thalassemia, showing that alterations in osteoblastic function and an increase in osteoclastic activity contribute to an imbalance in the bone remodeling process, although further studies are needed to clarify this.

Keywords: beta-Thalassemia; Osteogenesis; Bone density.

Resumen

Los efectos de la talasemia mayor y menor en la densidad ósea y el desarrollo del esqueleto pueden tener repercusiones negativas en los individuos afectados en comparación con la población general. Por lo tanto, el interés de esta investigación es investigar el impacto de estos trastornos hematológicos en la densidad ósea y el desarrollo del esqueleto, y cómo se comparan estos efectos entre sí y con individuos sanos. El objetivo de este artículo es, por tanto, presentar una revisión sistemática de los efectos de la talasemia mayor y menor sobre la densidad ósea y el desarrollo del esqueleto. Inicialmente, se encontraron 11 artículos en las bases de datos Pubmed, Cochrane y BvSalud. De ellos, se incluyeron artículos que evaluaban a pacientes con talasemia mayor y menor, utilizaban métodos para evaluar la densidad ósea y el desarrollo esquelético, y comparaban los resultados con individuos sanos; y se excluyeron los estudios que no distinguían entre talasemia mayor y menor, no utilizaban técnicas de evaluación validadas o no presentaban datos comparativos; en total se utilizaron 5 artículos. Los estudios revisados apuntan a una alteración sustancial de la formación y el mantenimiento óseos en individuos y modelos animales con talasemia, lo que demuestra que las alteraciones de la función osteoblástica y el aumento de la actividad osteoclástica contribuyen a un desequilibrio en el proceso de remodelación ósea, aunque se necesitan más estudios para aclarar este aspecto.

Palabras clave: Talasemia beta; Osteogénesis; Densidad ósea.

1. Introdução

A infância e a adolescência são períodos importantes para a formação óssea. A densidade mineral óssea (DMO) aumenta rapidamente durante a adolescência (Bonjour, Theintz, Buchs, Slosman & Rizzoli, 1991) e está bem estabelecido que a adolescência é um período de acúmulo ósseo substancial, o que é crucial para a saúde óssea futura (Doulgeraki et al., 2012; Vogiatzi et al., 2005). A talasemia é um distúrbio sanguíneo que acarreta o retardo de crescimento e deformidade esquelética (Rund & Rachmilewitz, 2005). Além disso, a DMO geralmente diminui em pacientes talassêmicos, levando à osteopenia ou mesmo à osteoporose evidente com um risco aumentado de fratura (Fucharoen, Ketvichit, Pootrakul, Siritanaratkul, Piankijagum & Wasi, 2000; Perrotta et al., 2000; Pollak, Rachmilewitz, Blumenfeld, Idelson & Goldfarb, 2000; Thongchote, Svasti, Sa-Ardrit, Krishnamra, Fucharoen & Charoenphandhu, 2011).

A β -talassemia é uma anemia autossômica recessiva hereditária comum causada por uma diminuição ou ausência da síntese de β -globina (Rund & Rachmilewitz, 2005; Thongchote, Svasti, Sa-Ardrit, Krishnamra, Fucharoen & Charoenphandhu, 2011), caracterizada por eritropoiese ineficaz. Por causa da anemia, os níveis de eritropoietina aumentam, com consequente expansão intensiva, mas ineficaz, da medula óssea. Isso resulta em afinamento cortical (Pollak, Rachmilewitz, Blumenfeld, Idelson & Goldfarb, 2000) e perda de osso trabecular (Mahachoklertwattana et al., 2003) levando à distorção e fragilidade óssea. Transfusões regulares são necessárias para a correção da anemia. Infelizmente, isso leva à sobrecarga de ferro e complica o curso clínico dos pacientes. (Doulgeraki et al., 2012; Meloni et al., 2022).

A expectativa de vida dos pacientes com β -talassemia melhorou significativamente nos últimos anos, como resultado de transfusões sanguíneas regulares e da adesão a terapias rigorosas de quelação de ferro (Meloni et al., 2022; Musallam et al., 2024; Olivieri, 1999). No entanto, os pacientes com β -talassemia ainda sofrem de muitas complicações de sua doença crônica, incluindo desenvolvimento ósseo. A doença óssea na talassemia se manifesta por dor óssea difusa, deformidades espinhais como escoliose, compressão nervosa e vários graus de osteopenia, osteoporose e fraturas espontâneas (Voskaridou et al., 2001). Na verdade, osteopenia e/ou osteoporose são as principais causas de morbidade nesses pacientes que estão sobrevivendo por mais tempo como resultado de um tratamento melhorado (Wonke, 1998). A etiologia da doença óssea na talassemia parece ser multifatorial e ainda está sob investigação. Vários fatores podem afetar o metabolismo e a renovação óssea em pacientes com β -talassemia, como a expansão da medula óssea devido ao aumento da eritropoiese, complicações endócrinas, sobrecarga de ferro e terapia de quelação com desferrioxamina, deficiências de vitaminas e minerais, atividade física e fatores genéticos (Voskaridou & Terpos, 2004). A expansão da medula causa interrupção mecânica da formação óssea,

levando ao afinamento cortical e é considerada a principal razão de distorção e fragilidade dos ossos em pacientes com talassemia.

A osteoporose se tornou uma complicação comum que afeta até 50% dos pacientes com β -talassemia dependentes de transfusão (TDT) (De Sanctis et al., 2018). A etiologia multifatorial, incluindo variáveis genéticas e relacionadas à doença, leva a um estado de reabsorção aumentado e a uma redução subsequente na DMO (De Sanctis et al., 2018). A renovação óssea desregulada permanece evidente independentemente dos efeitos do tratamento nos níveis de hemoglobina e no estado hormonal (Baldini et al., 2010); portanto, há necessidade de agentes específicos para os ossos.

O objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão sistemática sobre os efeitos das talassemias maior e menor na densidade óssea e no desenvolvimento esquelético; esses efeitos podem ter impactos negativos em indivíduos afetados quando comparados com a população em geral. Assim sendo, é de interesse da presente pesquisa investigar qual é o impacto desses distúrbios hematológicos na densidade óssea e no desenvolvimento esquelético, e como esses efeitos se comparam entre si e com indivíduos saudáveis.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura sistemática (Estrela, 2018) sobre “os efeitos das talassemias maior e menor na densidade óssea e no desenvolvimento esquelético” realizada através de direcionamento por perguntas científicas que definem e direcionam a pesquisa. A população-alvo seriam indivíduos ou animais com talassemias maior ou menor e, destas, é de interesse da pesquisa investigar a densidade óssea e o desenvolvimento esquelético promovendo uma comparação com indivíduos sem alterações hematológicas, desse modo, avaliando a ocorrência de osteopenia, osteoporose, deformidades, atrasos no crescimento, fraturas. Assim sendo, contextualmente envolve a interseção entre duas áreas importantes da medicina: hematologia e ortopedia.

Diante disso, foi formulada a seguinte pergunta científica norteadora: "qual é o impacto das talassemias maior e menor na densidade óssea e no desenvolvimento esquelético, e como esses efeitos se comparam entre si e com indivíduos saudáveis?".

Utilizou-se a plataforma DeCS/MeSH Descritores em Ciências da Saúde para a extração dos seguintes descritores em português: Talassemia beta; Osteogênese; Densidade Óssea. Em inglês: beta-Thalassemia; Osteogenesis; Bone Density.

Foi feita uma busca avançada utilizando os descritores em conjunto, sendo feito buscas na língua portuguesa e na inglesa com seus respectivos descritores nas bases de dados eletrônicos Pubmed, Cochrane e BVSalud. Os artigos foram classificados e selecionados em periódicos de categorias variadas, tendo como critério artigos no período que compreendiam o tema proposto, sem levar em conta os anos de publicação devido ao escasso número de artigos. Foram definidos como critérios de inclusão os artigos que compreendem estudos que avaliam pacientes com talassemia maior e menor, utilizam métodos de avaliação da densidade óssea e do desenvolvimento esquelético, e comparam os resultados com indivíduos saudáveis; e como critérios de exclusão: estudos que não distinguem entre talassemia maior e menor, não utilizam técnicas de avaliação validadas ou não apresentam dados comparativos.

O Quadro 1, a seguir, apresenta o resultado das filtragens realizadas e que se constituem no "corpus" da pesquisa.

Quadro 1 - Buscadores e número de artigos encontrados.

Buscador	Número de artigos
PubMed	7
Cochrane	3
BVSalud	1
Total	11 resultados

Fonte: Autores (2024).

Seguindo os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 5 artigos (Quadro 2) dos 11 encontrados, após leitura extensa dos títulos, resumos e artigos na íntegra. Esse número de artigos foi selecionado para exemplificar, discutir e apresentar o tema proposto.

Ademais, para trazer maiores esclarecimentos, foram incorporados artigos cujos conteúdos compõe dados validados cientificamente acerca do assunto discutido, independentemente de ano de publicação. Estes não compõem os resultados, mas sim o corpo de texto.

3. Resultados

O Quadro 2, a seguir, apresenta o resultado das filtragens realizadas e, que se constituem no "corpus" da pesquisa, ou seja, os artigos selecionados para serem estudados.

Quadro 2 – Artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

AUTORES	TÍTULO	DESENHO DA PESQUISA	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO RESUMIDA
Artemis Doulgeraki; Helen Athanasopoulou; Irini Voskaki; Aggeliki Tzagaraki; Fotis Karabatsos; Christine Fragodimitri; Ekaterini Georgakopoulou; Jacqueline Iousef; Ioannis Monopolis; Antonia Chatziliami and Markisia Karagiorga.	Bone Health Evaluation of Children and Adolescents With Homozygous β -Thalassemia: Implications for Practice	Coorte	O escore z médio da densidade mineral óssea (DMO) foi de $-1,56 \pm 1,25$. Treze pacientes tinham DMO normal (escore z > -1), 17 pacientes tinham DMO baixa (escore z: -1 até $-2,4$) e 8 pacientes tinham DMO muito baixa (escore z $< -2,5$). DMO baixa foi observada em pacientes com mais de 12 anos e foi associada à baixa estatura ($r=0,33$, $P=0,04$), BA tardia ($r=0,61$, $P=0,01$) e aumento dos marcadores de formação óssea. Não houve correlação do escore z da DMO com sexo, valor da hemoglobina fetal, ferritina e conformidade. Em relação ao estágio de Tanner, foi fortemente associado à baixa estatura ($r=0,57$, $P=0,01$), ferritina ($r=-0,38$, $P=0,02$) e conformidade ($r=0,58$, $P=0,01$).	O declínio da DMO pode começar cedo, mesmo em pacientes bem transfundidos. Este estudo tem como alvo os pacientes jovens que estão mais sob risco de perda óssea, ou seja, adolescentes baixos com idade óssea tardia. Seu reconhecimento rápido na prática diária é importante, pois eles precisarão de monitoramento próximo de sua DMO e perfil ósseo metabólico. Além disso, intervenções terapêuticas, como ingestão adequada de cálcio e exposição à luz solar, exercícios de sustentação de peso e, em casos de insuficiência de vitamina D, suplementação adequada pode ser sugerida.
Kanogwun Thongchote; Saovaras Svast; Mayurachat Sa-ardrit; Nateetip Krishnamra; Suthat Fucharoen and Narattaphol Charoenphandhu.	Impaired bone formation and osteopenia in heterozygous $\beta^{IVSII-654}$ knockin thalassemic mice	Pesquisa experimental	A absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) revelou uma diminuição na densidade mineral óssea nas vértebras lombares e na metáfise tibial, mas não na diáfise femoral, sugerindo que a talassemia $\beta^{IVSII-654}$ levou predominantemente à osteopenia no local trabecular, mas não no local cortical. Análises histomorfométricas posteriores da esponjosa secundária tibial mostraram que o volume ósseo trabecular foi significativamente diminuído com a expansão da cavidade medular. Diminuições na superfície osteoblástica, superfície osteoide, taxa de aposição mineral, superfície mineralizante e volume mineralizado também foram observadas. Além disso, a reabsorção óssea trabecular foi acentuadamente aumentada, conforme indicado por aumentos na superfície osteoclástica e superfície erodida.	A talassemia $\beta^{IVSII-654}$ prejudicou a formação óssea e aumentou a reabsorção óssea, levando assim à osteopenia, especialmente nos locais trabeculares, como a metáfise tibial.
P. D'Eufemia; R. Finocchiaro; M. Celli; I. Raccio; A. Zambrano; M. Tetti; P. Smacchia; M. Iacobini.	Taurine deficiency in thalassemia major-induced osteoporosis treated with neridronate	Coorte	Foi observada uma diminuição significativa para o nível plasmático e excreção urinária de taurina (T0 vs. T12= $p<0,01$), enquanto o conteúdo mineral ósseo e a área de projeção vertebral mostraram um aumento estatisticamente significativo (T0 vs. T12= $p<0,05$).	Os resultados mostram uma alteração dos valores pré-tratamento de alguns AAs provavelmente não envolvidos em uma única função bioquímica específica ou padrão patológico.

<p>Zaher K. Otrock; Sami T. Azar; Wael A. Shamseddeen; Dany Habr; Adlette Inati; Suzane Koussa; Rami A. R. Mahfouz and Ali T. Taher.</p>	<p>Intravenous zoledronic acid treatment in thalassemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Dez pacientes osteoporóticos talassêmicos foram acompanhados apenas com densidade mineral óssea (DMO) seriadas como controles. Ambos os grupos não apresentaram diferença significativa com relação à idade, sexo e DMO basal. Pacientes tomando ácido zoledrônico tiveram um aumento significativo em suas medidas de DMO da coluna lombar, colo do fêmur, trocanter e quadril total ao longo do período de 12 meses. Pacientes no grupo controle não apresentaram nenhuma alteração significativa nas medidas de DMO. Houve uma alteração significativa nos níveis de OC e BAP ao longo do período de acompanhamento de 12 meses. Houve também uma diminuição significativa no número de locais dolorosos experimentados pelos pacientes.</p>	<p>O tratamento de pacientes osteoporóticos talassêmicos com ácido zoledrônico é muito eficaz no aumento da DMO na coluna lombar e no quadril e na redução da dor; também é bem tolerado.</p>
<p>Ersi Voskaridou; Ioannis Ntanasis-Stathopoulos; Dimitrios Christoulas; Linda Sonnleitner; Athanasios Papaefstathiou; Maria Dimopoulou; Albert Missbichler; Nikolaos Kanellias; Konstantina Repa; Athanasios Papatheodorou; Melpomeni Peppas; Gerhard Hawa and Evangelos Terpos.</p>	<p>Denosumab effects on serum levels of the bone morphogenetic proteins antagonist noggin in patients with transfusion-dependent thalassemia and osteoporosis</p>	<p>Coorte</p>	<p>Os grupos apresentaram um aumento significativo nos níveis séricos de noggin (denosumab $p < 0,001$; placebo $p < 0,0001$). Curiosamente, o aumento foi maior no grupo placebo. Além disso, observamos uma forte correlação entre noggin e densidade mineral óssea do punho ($r = -0,641, p = 0,002$) apenas no grupo denosumab.</p>	<p>Níveis mais altos de noggin refletiram mais inibição de proteína morfogenética óssea (BMP), uma vez que nosso ensaio detecta noggin bioativo livre, que por sua vez prejudicou a formação óssea no grupo placebo. Portanto, o denosumab possivelmente regula o noggin e favorece a renovação óssea em pacientes com talassemia dependente de transfusão (TDT) com osteoporose por meio de um novo mecanismo de ação.</p>

Fontes: Doulgeraki et al. (2012); Thongchote, Svasti, Sa-Ardrit, Krishnamra, Fucharoen & Charoenphandhu, (2011); D'Eufemia et al., (2010); Otrock et al., (2006); Voskaridou et al., (2019).

4. Discussão

No artigo “Bone Health Evaluation of Children and Adolescents With Homozygous β -Thalassemia: Implications for Practice” 38 indivíduos sofrendo de β -talassemia maior foram estudados (20 meninos e 18 meninas). Marcadores ósseos metabólicos foram avaliados em 33 participantes (16 meninos e 17 meninas), enquanto 5 pacientes recusaram investigações adicionais. A idade média dos participantes foi de $14,1 \pm 3,42$ anos (mediana = 14,13 anos; intervalo, 5 a 18 anos). Nenhum dos indivíduos sofreu de deficiência de vitamina D, hipoparatiroidismo ou hipotireoidismo. Os pacientes possuíam mutações diferentes da cadeia β , algumas delas exclusivas da população grega; portanto, uma classificação de acordo com o genótipo não era possível. (Doulgeraki et al., 2012).

Todos os pacientes mencionados anteriormente estavam em um programa regular de transfusão e em terapia de quelação de ferro desde a idade média de 3,6 anos. 92% dos pacientes apresentaram boa adesão ao tratamento e foram adequadamente transfundidos, como refletido pelos níveis de HbF, que eram baixos. A idade óssea (IO) estava de acordo com a idade cronológica em 31% dos pacientes, atrasada em 52%, e 6 pacientes estavam com IA avançada. No exame clínico, 76% tinham estágio de Tanner de acordo com sua idade real, 21% mostraram puberdade tardia, e apenas 1 apresentou sinais de puberdade avançada e foi investigado mais profundamente. (Doulgeraki et al., 2012).

A pontuação z média da DMO foi de $1,56 \pm 1,25$. Dos 38 participantes, 13 (34%) tinham DMO normal (pontuação z >1), 17 (45%) DMO baixa (pontuação z: 1,1 a 2,4) e 8 (21%) DMO muito baixa (pontuação z <2,5). As definições da Organização Mundial da Saúde para osteopenia e osteoporose foram evitadas, porque podem ser enganosas em crianças. Não houve diferença estatisticamente significativa entre meninos e meninas. Vale ressaltar que todos os pacientes que tinham DMO baixa ou muito baixa tinham mais de 12 anos. (Doulgeraki et al., 2012).

Uma correlação positiva ($r = 0,33$, $P = 0,04$) foi encontrada entre a pontuação z da DMO e a pontuação z da altura, mostrando que crianças mais baixas tinham DMO menor. Além disso, escores z de DMO mais baixos foram mais prevalentes em pacientes com IO tardia, em relação à sua idade cronológica ($r = 0,61$, $P = 0,01$). Não foi observada associação significativa entre os escores z de DMO e marcadores ósseos metabólicos para formação ou reabsorção, com exceção dos 8 pacientes com DMO muito baixa, cujo escore z de DMO se correlacionou fortemente com fosfatase alcalina específico do osso e osteocalcina, possivelmente refletindo um processo ativo de formação óssea, como uma compensação pela perda óssea ($r = 0,99$, $r = 0,79$, respectivamente; $P < 0,05$). (Doulgeraki et al., 2012).

Foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre o estado puberal (expresso pelo estágio de Tanner) e o escore z de altura ($r = 0,57$, $P = 0,01$), valor médio de ferritina ($r = 0,38$, $P = 0,02$) e conformidade ($r = 0,58$, $P = 0,01$) de acordo com a observação clínica de que o atraso puberal é mais pronunciado em pacientes com carga de ferro acentuada. (Doulgeraki et al., 2012).

Em estudo com animais, “Impaired bone formation and osteopenia in heterozygous $\beta^{IVSII-654}$ knockin thalassemic mice”, a análise do sangue venoso de camundongos talassêmicos $\beta^{IVSII-654}$ de 12 semanas revelou vários sinais de anemia microcítica, incluindo reduções na contagem de hemácias, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e um aumento de cerca de seis vezes na contagem de reticulócitos. O esfregaço de sangue também mostrou conspicuamente anisocitose e poiquilocitose, consistente com um aumento na largura de distribuição de hemácias, uma medida da variação do tamanho das hemácias. (Thongchote et al., 2011).

Uma análise macroscópica de ossos longos demonstrou que o peso das cinzas tibiais foi menor em camundongos talassêmicos em comparação com os camundongos selvagens da mesma idade. Embora os valores de DMO de corpo inteiro dos camundongos selvagens e talassêmicos fossem comparáveis, a osteopenia foi evidente em tíbias inteiras de camundongos talassêmicos. No entanto, as áreas ósseas vertebrais e femorais estavam inalteradas. Um estudo mais específico do local

revelou que valores baixos de DMO e/ou conteúdo mineral ósseo (CMO) em camundongos talassêmicos ocorreram principalmente nos locais trabeculares, como metáfise femoral, metáfise tibial e vértebras L5–6, mas não no local cortical (diáfise femoral). (Thongchote et al., 2011).

Como os resultados da absorciometria de raios-X sugeriram que a talassemia $\beta^{IVSII-654}$ afetava predominantemente os locais trabeculares mais do que os locais corticais, investigamos a alteração da microestrutura trabecular da esponjosa secundária tibial usando histomorfometria óssea. Houve uma perda acentuada de tecido calcificado com expansão da medula na esponjosa secundária tibial de camundongos talassêmicos em comparação com a dos camundongos selvagens. As duas linhas de marcação de calceína, que indicam aposição de cálcio ósseo em seis dias consecutivos, pareceram mais estreitas no grupo talassêmico do que no grupo selvagem. As análises histomorfométricas ósseas revelaram ainda que o volume ósseo trabecular era menor, e o volume da medula era maior na esponjosa secundária de camundongos talassêmicos em comparação com os companheiros de ninhada selvagens. O número trabecular e a espessura no grupo talassêmico também tenderam a ser menores do que no grupo selvagem ($P = 0,0758$ e $0,0953$, respectivamente), enquanto a separação trabecular tendeu a ser aumentada ($P = 0,0845$). (Thongchote et al., 2011).

As mudanças em vários parâmetros relacionados à formação óssea, como superfície osteoblástica, superfície osteoide e volume osteoide, sugeriram que a função osteoblástica foi diminuída em camundongos talassêmicos. Além disso, as diminuições de 30% na taxa de aposição mineral, superfície mineralizante e volume mineralizado no grupo talassêmico sugeriram a presença de baixa acreção de cálcio ósseo na talassemia heterozigótica $\beta^{IVSII-654}$. Assim, a superfície duplamente marcada também mostrou tendência a ser menor no grupo talassêmico em comparação ao grupo selvagem. (Thongchote et al., 2011). Além disso, a talassemia heterozigótica $\beta^{IVSII-654}$ estimulou marcadamente a reabsorção óssea osteoclástica na esponjosa secundária da tibia. Tanto a superfície osteoclástica quanto a superfície erodida nos camundongos talassêmicos eram maiores do que aquelas nos camundongos selvagens em aproximadamente quatro e duas vezes, respectivamente. (Thongchote et al., 2011).

No modelo de camundongos talassêmicos, verificou-se uma redução em parâmetros como superfície osteoblástica, superfície osteoide e volume mineralizado, indicando uma função osteoblástica diminuída e, conseqüentemente, uma menor taxa de deposição de cálcio ósseo (Thongchote et al., 2011). Esse comprometimento se estende a um aumento na atividade osteoclástica, o que intensifica a reabsorção óssea e agrava o quadro de baixa densidade mineral óssea (DMO) nos camundongos talassêmicos.

Em estudo direcionado a análise de aminoácidos (AA), “Taurine deficiency in thalassemia major-induced osteoporosis treated with neridronate”, foi analisado as concentrações plasmáticas de AA de indivíduos controle e pacientes talassêmicos antes (T0) e após 12 meses (T12) de tratamento com neridronato. No grupo de pacientes, os valores pré-tratamento mostraram uma diminuição significativa de histidina e fenilalanina ($p < 0,01$) em relação aos controles, enquanto prolina e valina foram significativamente aumentadas ($p < 0,01$). A excreção urinária de amino AA basal não mostrou nenhuma alteração significativa em relação aos controles. Após 12 meses de tratamento com neridronato, uma redução significativa na concentração plasmática de taurina ($p < 0,01$) e na excreção urinária de taurina ($p < 0,01$). Os valores de CMO mostraram um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,01$), assim como a área de projeção vertebral ($p < 0,05$), enquanto os valores de CMO e os escores T revelaram um aumento leve, mas não significativo. Desse modo, pacientes com osteoporose induzida por talassemia maior mostram uma diminuição significativa da concentração plasmática de taurina após 12 meses de administração de neridronato, que poderia neutralizar a eficácia do tratamento. (D’Eufemia et al., 2010).

Em outro estudo (Intravenous zoledronic acid treatment in thalassemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial) feito com dezoito pacientes talassêmicos (13 talassemia maior e 5 intermediária) com osteoporose definida como escore $Z < -2,5$ receberam ácido zoledrônico 4 mg por via intravenosa a cada 3 meses ao longo de 12 meses (total de quatro

doses). O ácido zoledrônico foi reconstituído com 5 mL de água para injeção e foi posteriormente diluído com 100 mL de solução salina normal e infundido durante um período de 15 minutos. A eficácia do tratamento foi avaliada medindo a DMO na coluna lombar, colo femoral e quadril na linha de base, 6 e 12 meses. A osteoporose foi definida usando os critérios padrão da Organização Mundial da Saúde (escore Z da DMO menor que -2,5) (World Health Organization Study Group, 1994). Outras medidas de eficácia incluíram marcadores de formação e reabsorção óssea [fosfatase alcalina óssea (BAP), osteocalcina (OC) e desoxipiridinolina urinária (DPD)], e a avaliação da pontuação da dor, pontuação analgésica e pontuação de desempenho medida na linha de base e em intervalos de 3 meses. O inventário breve da dor (IBD) foi usado para avaliar a gravidade e o impacto da dor experimentada pelos pacientes. A pontuação analgésica foi calculada pelo consumo concomitante de analgésicos, avaliada por uma escala de cinco pontos variando de 0 a 4, de acordo com a capacidade analgésica (0 = nenhum; 1 = analgésicos menores; 2 = tranquilizantes, antidepressivos, relaxantes musculares, esteroides; 3 = narcóticos leves; e 4 = narcóticos fortes). A pontuação de desempenho foi calculada usando os critérios de status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A avaliação de segurança incluiu exames físicos regulares, testes hematológicos e de química clínica padrão, medição de 25 (OH) vitamina D (25VitD), 1,25 (OH)₂ vitamina D (1,25VitD) e hormônio da paratireoide (PTH), bem como registro de eventos adversos. (Otrock et al., 2006).

Dezoito pacientes osteoporóticos talassêmicos que estavam em tratamento (transfusão, terapia de quelação, terapia de reposição hormonal, etc.) no Centro de Cuidados Crônicos foram recrutados. Doze pacientes eram homens e seis eram mulheres, com idade média (\pm DP) de $22,72 \pm 5,85$ anos. Seu nível mediano de hemoglobina era 8,8 g/dl (variação de 7,7–12,8 g/dl), e eles eram regularmente transfundidos com duas unidades de concentrado de hemácias (CHH) a cada 3–4 semanas para os pacientes com talassemia maior e duas unidades de CHH a cada 8–12 semanas para os pacientes com talassemia menor. Dez pacientes osteoporóticos talassêmicos foram acompanhados apenas com DMO seriais como controles e não receberam tratamento. Não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação a gênero, idade ou medidas de DMO basal em diferentes locais. (Meloni et al., 2022; Musallam et al., 2024; Otrock et al., 2006).

Pacientes osteoporóticos e talassêmicos que receberam o tratamento com ácido zoledrônico intravenoso (4 mg) a cada 3 meses por 12 meses tiveram um aumento significativo nas medidas de DMO da coluna lombar, colo do fêmur, trocanter e quadril total ao longo desse período ($p < 0,05$ para todas as medidas). Houve redução na reabsorção óssea e dor bem tolerada neste período de 12 meses. Pacientes no grupo de controle, por outro lado, não tiveram nenhuma mudança significativa. (Otrock et al., 2006).

Com relação aos níveis de OC, 25VitD, 1,25VitD e BAP, houve uma mudança significativa ao longo do acompanhamento de 12 meses no grupo de tratamento ($p = 0,00, 0,01, 0,00$ e $0,00$, respectivamente). Os níveis de Dpd, por outro lado, não mudaram significativamente no geral ($p = 0,06$). (Otrock et al., 2006).

Houve uma redução significativa no número de pontos dolorosos nos pacientes tratados durante todo o período de tratamento ($p=0,01$), com uma redução geral média de 1,56 locais por paciente. As pontuações de dor e analgésica diminuíram significativamente durante todo o período de tratamento também ($p=0,00$ e $0,01$, respectivamente). A interferência da dor com a atividade geral e a pontuação ECOG, por outro lado, não mostrou nenhuma mudança significativa. (Otrock et al., 2006).

No contexto clínico, pacientes com talassemia em tratamento de suporte, como transfusões regulares e terapia de quelação, demonstram uma fragilidade óssea elevada, com muitos apresentando osteoporose. Estudos como o de Otrock et al. (2006) sugerem que, apesar do tratamento convencional, esses pacientes mantêm uma DMO reduzida, com um grupo de controle talassêmico acompanhando apenas DMO sem tratamento adicional não apresentando melhorias significativas na densidade óssea.

Conforme a pesquisa apresentada no artigo “Denosumab effects on serum levels of the bone morphogenetic proteins antagonist noggin in patients with transfusion-dependent thalassemia and osteoporosis” feita com 63 pacientes com

osteoporose induzida por TDT, eles receberam 60 mg de denosumabe (n = 32) ou placebo (n = 31), a cada 6 meses por 12 meses para um total de 2 doses - de forma randomizada. Entre os dois grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação às características clínicas e laboratoriais basais, exceto por um menor valor de fosfatase alcalina no grupo placebo (p = 0,013) e um maior valor de isoforma-5b de fosfatase ácida resistente a tartarato no grupo denosumabe (p = 0,026). (Voskaridou et al., 2019).

Aos 12 meses, em comparação com a linha de base, o aumento percentual (média ± DP) da DMO da coluna lombar foi 5,92% ± 5,25% no denosumabe e 2,92% ± 5,56% no grupo placebo (p = 0,043). Além disso, uma diminuição significativamente menor na DMO do osso do punho foi observada no denosumabe em comparação com o grupo placebo (-0,26% ± 5,31% e -3,92% ± 8,71%, respectivamente; p = 0,035). (Voskaridou et al., 2018; Voskaridou et al., 2019).

Em relação aos índices de remodelação óssea, os pacientes do grupo A do denosumabe demonstraram uma diminuição no ativador do receptor do fator nuclear ligante kappa-B (RANKL) sérico, razão RANKL / osteoprotegerina sérica, telopeptídeo de reticulação C-terminal do colágeno tipo I, isoforma-5b da fosfatase ácida resistente ao tartarato, fosfatase alcalina específica do osso entre a linha de base e após 12 meses (p < 0,01 para todas as comparações), enquanto não houve alterações no dickkopf-1, SOST e osteocalcina. Por outro lado, os pacientes do grupo placebo apresentaram um aumento nos níveis séricos de RANKL, osteoprotegerina, dickkopf1, telopeptídeo de reticulação C-terminal do colágeno tipo I, isoforma-5b da fosfatase ácida resistente ao tartarato, níveis de fosfatase alcalina específica do osso (p < 0,01 para todas as comparações) e um ligeiro aumento de esclerostina e osteocalcina. (Voskaridou et al., 2018; Voskaridou et al., 2019).

Ambos os grupos apresentaram um aumento nos níveis séricos de noggin após 12 meses em comparação com a linha de base. No grupo denosumabe, os valores (média ± DP) foram 44,2 ± 112,4 e 19,4 ± 49,1, p < 0,001, respectivamente, enquanto no grupo placebo os valores correspondentes foram 120,3 ± 478,0 e 12,2 ± 22,1, p < 0,0001, respectivamente. Fica evidente que o aumento foi maior no grupo placebo. (Voskaridou et al., 2019).

Há uma forte correlação entre os níveis séricos de noggin e a DMO do punho. Os níveis de noggin foram negativamente associados aos valores de DMO (r = -0,641, p = 0,002). No entanto, esse achado não foi reproduzido entre os pacientes no grupo placebo. (Voskaridou et al., 2019).

Intervenções terapêuticas adicionais com agentes como o denosumabe mostraram melhora na DMO, especialmente na coluna lombar e no osso do punho, com um aumento de 5,92% na DMO da coluna lombar em comparação ao placebo após 12 meses de tratamento (Voskaridou et al., 2018; Voskaridou et al., 2019). Esse achado indica que o uso de agentes anti-reabsortivos pode ser uma abordagem promissora para minimizar a perda óssea em pacientes talassêmicos, embora o potencial de neutralização do tratamento por diminuição da taurina, conforme observado com o uso de neridronato (D'Eufemia et al., 2010), sugira a necessidade de um monitoramento cuidadoso dos efeitos metabólicos associados a essas terapias.

5. Conclusão

Os estudos revisados apontam para um comprometimento substancial da formação e manutenção óssea em indivíduos e modelos animais com talassemia, evidenciando que alterações na função osteoblástica e um aumento na atividade osteoclástica contribuem para um desequilíbrio no processo de remodelação óssea. A talassemia impacta diretamente o metabolismo ósseo por meio de mecanismos que diminuem a formação óssea e aumentam a reabsorção, resultando em baixa densidade óssea e maior propensão a fraturas. Terapias adicionais demonstram benefícios na DMO e apresentam uma abordagem potencialmente eficaz para o manejo da fragilidade óssea nesses pacientes, embora estudos adicionais sejam necessários para avaliar a eficácia a longo prazo e os efeitos adversos metabólicos.

Referências

- Baldini, M., Forti, S., Marcon, A., Olivieri, F. M., Orsatti, A., Tampieri, B., ... & Cappellini, M. D. (2010). Endocrine and bone disease in appropriately treated adult patients with beta-thalassemia major. *Annals of Hematology*, 89, 1207-1213.
- Bonjour, J. P., Theintz, G., Buchs, B., Slosman, D., & Rizzoli, R. (1991). Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73(3), 555-563.
- De Sanctis, V., Soliman, A. T., Elsefedy, H., Soliman, N., Bedair, E., Fiscina, B., & Kattamis, C. (2018). Bone disease in β thalassemia patients: past, present and future perspectives. *Metabolism*, 80, 66-79.
- Doulgeraki, A., Athanasopoulou, H., Voskaki, I., Tzagaraki, A., Karabatsos, F., Fragodimitri, C., ... & Karagiorga, M. (2012). Bone health evaluation of children and adolescents with homozygous β -thalassemia: implications for practice. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 34(5), 344-348.
- D'Eufemia, P., Finocchiaro, R., Celli, M., Raccio, I., Zambrano, A., Tetti, M., ... & Iacobini, M. (2010). Taurine deficiency in thalassemia major-induced osteoporosis treated with neridronate. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 64(4), 271-274.
- Estrela, C. (2018). *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa*. Artes médicas.
- Fucharoen, S., Ketvichit, P., Pootrakul, P., Siritanaratkul, N., Piankijagum, A., & Wasi, P. (2000). Clinical manifestation of β -thalassemia/hemoglobin E disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22(6), 552-557.
- Mahachoklertwattana, P., Chuansumrit, A., Sirisriro, R., Choubtum, L., Sriprapradang, A., & Rajatanavin, R. (2003). Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with β -thalassaemia disease. *Clinical endocrinology*, 58(3), 273-279.
- Meloni, A., Pistoia, L., Ricchi, P., Putti, M. C., Gamberini, M. R., Cuccia, L., Messina, G., Massei, F., Facchini, E., Righi, R., Renne, S., Peritore, G., Positano, V., & Cademartiri, F. (2022). Link between Genotype and Multi-Organ Iron and Complications in Children with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Journal of personalized medicine*, 12(3), 400.
- Musallam, K. M., Barella, S., Origa, R., Ferrero, G. B., Lisi, R., Pasanisi, A., Longo, F., Gianesin, B., Forni, G. L., & Webthal® project (2024). Differential effects of iron chelators on iron burden and long-term morbidity and mortality outcomes in a large cohort of transfusion-dependent β -thalassemia patients who remained on the same monotherapy over 10 years. *Blood cells, molecules & diseases*, 107, 102859.
- Olivieri, N. F. (1999). The β -thalassemias. *New England journal of medicine*, 341(2), 99-109.
- Otrock, Z. K., Azar, S. T., Shamseddeen, W. A., Habr, D., Inati, A., Koussa, S., ... & Taher, A. T. (2006). Intravenous zoledronic acid treatment in thalassemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial. *Annals of hematology*, 85, 605-609.
- Perrotta, S., Cappellini, M. D., Bertoldo, F., Servedio, V., Iolascon, G., D'agruma, L., ... & Iolascon, A. (2000). Osteoporosis in β -thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *British journal of haematology*, 111(2), 461-466.
- Pollak, R. D., Rachmilewitz, E., Blumenfeld, A., Idelson, M., & Goldfarb, A. W. (2000). Bone mineral metabolism in adults with β -thalassaemia major and intermedia. *British journal of haematology*, 111(3), 902-907.
- Rund, D., & Rachmilewitz, E. (2005). Beta-thalassemia. *The New England journal of medicine*, 353(11), 1135-1146.
- Thongchote, K., Svasti, S., Sa-Ardrit, M., Krishnamra, N., Fucharoen, S., & Charoenphandhu, N. (2011). Impaired bone formation and osteopenia in heterozygous β IVSII-654 knockin thalassaemic mice. *Histochemistry and cell biology*, 136, 47-56.
- Vogiatzi, M. G., Autio, K. A., Mait, J. E., Schneider, R., Lesser, M., & Giardina, P. J. (2005). Low bone mineral density in adolescents with β -thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1054(1), 462-466.
- Voskaridou, E., & Terpos, E. (2004). New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *British Journal of Haematology*, 127(2), 127-139.
- Voskaridou, E., Kyrtonis, M. C., Terpos, E., Skordili, M., Theodoropoulos, I., Bergele, A., ... & Loukopoulos, D. (2001). Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *British journal of haematology*, 112(1), 36-41.
- Voskaridou, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Christoulas, D., Sonnleitner, L., Papaefstathiou, A., Dimopoulou, M., ... & Terpos, E. (2019). Denosumab effects on serum levels of the bone morphogenetic proteins antagonist noggin in patients with transfusion-dependent thalassemia and osteoporosis. *Hematology*, 24(1), 318-324.
- Voskaridou, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Papaefstathiou, A., Christoulas, D., Dimopoulou, M., Repa, K., ... & Terpos, E. (2018). Denosumab in transfusion-dependent thalassemia osteoporosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2b clinical trial. *Blood Advances*, 2(21), 2837-2847.
- Wonke. (1998). Bone disease in β -thalassaemia major. *British journal of haematology*, 103(4), 897-901.
- World Health Organization Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. WHO, Geneva.