

## **$\beta$ -TALASSEMIA MAIOR ASSOCIADA À FERTILIDADE HUMANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Ana Vitoria Ferreira dos santos <sup>1</sup>  
Giovanna Laura de lima Borba <sup>2</sup>  
Anna Carolina Lopes de Lira <sup>3</sup>  
Fernanda das Chagas Angelo mendes Tenorio <sup>4</sup>

### **INTRODUÇÃO**

Dentre as hemoglobinopatias mais comumente encontradas a nível global, a Talassemia, ocupa uma posição de destaque (Rezaei et al., 2015). Sendo classificada em 2 tipos:  $\alpha$  Talassemia e  $\beta$  Talassemia, tendo a  $\beta$  Talassemia subdivisão em:  $\beta$  Talassemia maior,  $\beta$  Talassemia menor e  $\beta$  Talassemia intermediária (Runde e Rachmilewitz, 2015). Na  $\beta$  Talassemia maior, ocorre uma sobrecarga de ferro em diversos órgãos como, fígado, coração e gônadas, como resultado de múltiplas transfusões sanguíneas e de uma absorção aumentada de ferro correlacionada a eritropoese (Psihogios et al. 2002). Acomete principalmente o mediterrâneo, oriente médio e região árabe, todavia, devido aos avanços da globalização e migrações mais intensas e eficientes, encontrar indivíduos com Talassemia  $\beta$  vem se tornando cada vez mais comum, sendo necessário uma maior gestão e cuidado com estes indivíduos. (Runde e Rachmilewitz, 2015)

Ao decorrer dos anos surgiram prognósticos e tratamentos que elevaram a expectativa e qualidade de vida dos indivíduos  $\beta$ -talassêmicos maior ( $\beta$ TM), aumentando assim, suas chances de gerar descendentes (Cappellini et al., 2014). Desse modo, vem surgindo tratamentos com ênfase na fertilidade e na amenorréia, através de reposição hormonal, aconselhamento genético e acompanhamento de equipe multidisciplinar (Cappellini et al., 2014). Dessa forma, através do intenso avanço tecnológico e procedimentos de última geração a capacidade reprodutiva desses indivíduos pode ser mantida (Shapira et al., 2014).

Entretanto, ainda há várias questões que devem ser sanadas em relação a maturação sexual e fertilidade. Tendo esta revisão, o objetivo de abordar as condições reprodutivas de

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, [vitoria.fsantos@ufpe.br](mailto:vitoria.fsantos@ufpe.br);

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, [gigilauralb@gmail.com](mailto:gigilauralb@gmail.com);

<sup>3</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, [lopeslira.carolina@gmail.com](mailto:lopeslira.carolina@gmail.com);

<sup>4</sup> Professora orientadora: Doutora em Biociência Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE, [fernanda.angelo@ufpe.br](mailto:fernanda.angelo@ufpe.br);

indivíduos portadores de  $\beta$ TM, a fim de analisar os aspectos de fertilidade em mulheres portadoras de  $\beta$ TM, descrevendo as principais causas relacionadas à infertilidade, discussão de ferramentas que podem garantir um diagnóstico e possíveis intervenções e tratamentos que garantam uma saída reprodutiva regular para esses indivíduos.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão de literatura, realizada a partir de um levantamento bibliográfico em bases de dados, como PubMed, Google Acadêmico, Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde, Embase, Scientific Electronic Library Online, LILACS e SciELO, onde foram utilizados 12 artigos que apresentaram como critérios de inclusão serem artigos publicados em inglês, espanhol ou português, entre os anos de 2012-2022, os quais abordam a relação da  $\beta$ -Talassemia com a fertilidade dos indivíduos. Para isso, foram utilizados como descritores as palavras,  $\beta$ -Talassemia, fertilidade, gônadas, infertilidade e estresse oxidativo. Por fim, serviram como critérios de exclusão artigos não relacionados a  $\beta$ -Talassemia ou ao risco de infertilidade, e que não correspondem ao período de publicação citado nos critérios de inclusão.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Talassemia, é uma das hemoglobinopatias mais comuns em distribuição global devido sua alta mortalidade (Cataldo 2012; Rezaei et al. 2015). Desenvolvida, a partir do comprometimento parcial ou total da síntese de cadeia polipeptídica ( $\alpha$  ou  $\beta$ ), sendo classificadas em 2 tipos principais: mutações de cadeia  $\alpha$ , dando origem as Talassemias  $\alpha$ , e mutações de cadeia  $\beta$ , que origina as variações da Talassemia  $\beta$ . Contudo, apesar da Talassemia  $\alpha$ , ser o distúrbio hereditário mundialmente mais comum, os casos de  $\beta$  talassemia são geralmente maiores que 1% em indivíduos de origem mediterrânea, árabe ou asiática entre outros. Dessa modo, pode ser classificada em:  $\beta$ -Talassemia maior,  $\beta$ -Talassemia intermediária e  $\beta$ -Talassemia menor (Runde e Rachmilewitz, 2015).

Porém, as manifestações encontradas na  $\beta$ -talassemia possuem variações conforme o quadro clínico: pacientes com  $\beta$ -talassemia menor, geralmente são assintomáticos, já pacientes  $\beta$ -talassêmicos intermediários possuem anemia leve e por fim, os pacientes  $\beta$ -talassêmicos maior possuem uma condição especial, devido sua necessidade transfusional ocasional e acometimento de órgãos (Leung e Lao, 2012). Desse modo, os portadores da  $\beta$ -Talassemia maior ( $\beta$ TM) por possuírem problemas em diversos órgãos, o sistema reprodutivo não seria

diferente, apresentando assim infertilidade devido a um quadro de hipogonadotrófia, desenvolvimento sexual retardado ou ausente, entre outros, que acontece decorrente de uma sobrecarga de Ferro que estes pacientes possuem (Psihogios et al. 2002). Entretanto, avanços no tratamento primário da  $\beta$ TM com transfusão adequada e terapia de quelação, vem melhorando a sobrevida destes indivíduos, aumentando sua possibilidade de ter o sistema reprodutivo com funcionamento regular. Sendo fundamental que as medidas de tratamento adequadas se iniciem logo na infância (Cappellini et al., 2014).

A principal forma de tratamento de pacientes com  $\beta$ -talassemia para correção da anemia é a transfusão sanguínea, visando restaurar os níveis da hemoglobina. Entretanto, se o procedimento não for realizado da forma correta pode ocasionar infecções e sobrecarga de ferro cumulativo e proporcional ao número de unidades transfundidas, em alguns órgãos, como fígado, coração, pâncreas e gônadas (Yardumian, Telfer e Darbyshire, 2008). Desse modo, distúrbios endócrinos comumente desenvolvidos nesses pacientes, estão diretamente relacionados aos níveis séricos da proteína de armazenamento do ferro, Ferritina. (Pafumi, Laenza e Coco, 2011). Sendo, o baixo nível de hormônio sexual (Hormônio folículo estimulante - FSH e Hormônio luteinizante - LH) desencadeado, a partir de uma disfunção da hipófise anterior, comprometendo a secreção desses hormônios, ocasionando uma disfunção gonadal, devido a sobrecarga de ferro, que conseqüentemente aumenta o estresse oxidativo em diversos órgãos (Roussou et al., 2013), podendo levar a um comprometimento da ovogênese e conseqüentemente à infertilidade (Pafumi et al., 2011). Dessa forma, para os pacientes  $\beta$ -talassêmicos que desejam ter filhos, deve ser considerado a avaliação antes da gestação, durante e no período pós-parto (Cappellini et al., 2014).

Até o presente momento, existem apenas evidências indiretas que dão forças à hipótese de que um estresse oxidativo induzido pela sobrecarga de ferro é o principal agente causador da infertilidade em mulheres portadoras de  $\beta$ -talassemia maior (Roussou et al., 2013). Podendo acontecer de forma direta, quando o acúmulo de ferro está presente em órgãos endócrinos, em principal a hipófise ou de forma indireta quando afeta outros órgãos, que tem seu metabolismo prejudicado pela redução de hormônio, e geração de alterações do fator de alongamento eucariótico-2 (eEF2), que levam a alterações no mecanismo de peroxidação lipídica, contribuindo para a baixa produção de hormônio (Arguelles et el., 2011).

Nessa Linha, um tratamento com base em terapia para a infertilidade e para a amenorréia (ausência de menstruação, devido aos baixos níveis de FSH e LH), são a base para um tratamento eficaz. Para o tratamento da amenorreia, é indicada terapia com reposição hormonal,

a fim de evitar efeitos secundários causados pelo nível reduzido de estrógeno e progesterona, ou por contraceptivos orais, visando imitar ciclo menstrual normal (Cappellini et al., 2014), podendo assim obter uma gravidez com melhor resultado se este for o desejo da paciente. Devendo antes de iniciar o tratamento para uma possível gravidez, as portadoras da  $\beta$ -talassemia maior e seus companheiros, passarem por aconselhamento genético. Visto que, a gravidez de mulheres  $\beta$ TM é de alto risco, devido a um maior grau de disfunção hepática e cardíaca, risco de transmissão vertical de vírus, aumento de risco de restrição do crescimento fetal, além de um possível parto prematuro (Cappellini et al., 2014). Sendo, ideal o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar capaz de realizar uma adequada avaliação hematológica e direcional para uma terapia correta.

Uma nova perspectiva, vem surgindo com um procedimento de última geração desenvolvido para a preservação da fertilidade de pacientes com câncer, a partir do congelamento de tecidos, que em breve poderá ser utilizado para pacientes que sofrem de outros tipos de distúrbios crônicos que venham a prejudicar sua capacidade de fecundação, como o caso das hemoglobinopatias (Shapira et al., 2014). Contudo, os dados sobre a fisiopatologia, e protocolos específicos para gerenciamento de fertilidade em pacientes com  $\beta$ TM que analisem a sobrecarga de ferro e a fertilidade ainda carecem de estudos mais aprofundados e randomizados (Cappellini et al., 2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hipogonadismos hipogonadotrófico, infertilidade, atraso sexual, abortos espontâneos, parto prematuro e restrição do crescimento fetal são alguns dos distúrbios reprodutivos encontrados em mulheres portadoras de  $\beta$ TM e que estão relacionados há uma sobrecarga de ferro. Entretanto, ainda há uma grande lacuna de conhecimento em relação ao diagnóstico não invasivo desse subtipo de Talassemia. Sendo necessário estudos que avaliem o metabolismo do ferro nas Talassemias, visto que avanços no diagnóstico precoce e tratamento possibilitam uma gestação mais regular para as portadoras de  $\beta$ TM e o aumento significativo de sua qualidade de vida.

**Palavras-chave:**  $\beta$ -Talassemia, fertilidade, gônadas, infertilidade, estresse oxidativo.

## REFERÊNCIAS

ARGÜELLES, Sandro et al. Effect of aging and oxidative stress on elongation factor-2 in hypothalamus and hypophysis. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 132, n. 1-2, p. 55-64, 2011.

CAPPELLINI, M. et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. 2014.

CATALDO, Francesco. Immigration and changes in the epidemiology of hemoglobin disorders in Italy: an emerging public health burden. **Italian journal of pediatrics**, v. 38, n. 1, p. 1-5, 2012.

LAO, Terence T. Obstetric care for women with thalassemia. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 39, p. 89-100, 2017.

LEUNG, K. Y. et al. Ultrasonographic prediction of homozygous  $\alpha 0$ -thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination?. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 35, n. 2, p. 149-154, 2010.

PAFUMI, Carlo et al. The reproduction in women affected by cooley disease. **Hematology reports**, v. 3, n. 1, 2011.

REZAEI, Nazila et al. Burden of hemoglobinopathies (thalassemia, sickle cell disorders and G6PD deficiency) in Iran, 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **Archives of Iranian medicine**, v. 18, n. 8, p. 0-0, 2015.

ROUSSOU, Paraskevi et al. Beta-thalassemia major and female fertility: the role of iron and iron-induced oxidative stress. **Anemia**, v. 2013, 2013.

Rund D, Rachmilewitz E. b-Thalassemia. **New England Journal of Medicine**. 2015

SHAPIRA, Moran et al. Fertility preservation in young females with hematological malignancies. **Acta Haematologica**, v. 132, n. 3-4, p. 400-413, 2014.

YARDUMIAN, Anne et al. **Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK.** United Kingdom Thalassaemia Society, 2005.