

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO  
ALEGRE  
DEPARTAMENTO DE FONOAUDIOLOGIA

VITÓRIA DE MORAES STAUB COLLATTO

**Investigação de possíveis alterações auditivas em  
pacientes com talassemia: uma revisão integrativa da  
literatura.**

Porto Alegre  
2023

**VITÓRIA DE MORAES STAUB COLLATTO  
CIBELE CRISTINA BOSCOLO**

**Investigação de possíveis alterações auditivas em  
pacientes com talassemia: uma revisão integrativa da  
literatura.**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Universidade Federal  
de Ciências da Saúde de Porto Alegre  
como requisito parcial à obtenção do  
título de Bacharel

Porto Alegre  
2023

#### Catálogo na Publicação

de Moraes Staub Collatto, Vitória  
Investigação de possíveis alterações auditivas em  
pacientes com talassemia: uma revisão integrativa da  
literatura. / Vitória de Moraes Staub Collatto. -- 2023.  
18 p. : il., tab. ; 30 cm.

Relatório (trabalho de conclusão de curso) --  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto  
Alegre, Curso de Fonoaudiologia, 2023.

Orientador(a): Cibele Cristina Boscolo .

1. Talassemia. 2. Perda auditiva . 3. Ototoxicidade.  
I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## SUMÁRIO

1	Introdução.....	6
2	Metodologia .....	7
3	Resultados .....	8
4	Discussão .....	9
5	Conclusão .....	10
6	Referências Bibliográficas .....	11
7	Figura 1 .....	12
8	Tabela 1 .....	13

**Investigação de possíveis alterações auditivas em pacientes com talassemia: uma revisão integrativa da literatura.**

**Investigation of possible hearing alterations in patients with thalasseia: an integrative literature review**

**Investigación de posibles cambios auditivos en pacientes con talasemia: una revisión integradora de la literatura**

## **RESUMO**

**Introdução:** A Talassemia é uma hemoglobinopatia genética que afeta cerca de 3% da população mundial. Por se tornarem dependentes de transfusões de sangue regulares durante a vida toda, esses pacientes possuem uma sobrecarga crônica de ferro, o que causa notável morbidade e mortalidade nesses pacientes. Sendo assim, há o uso de quelantes orais para controle da sobrecarga de ferro. **Objetivo:** investigar, na literatura, a incidência de problemas auditivos causados devido a doença genética, Talassemia e ao uso de medicamentos quelantes. **Estratégia de pesquisa:** Esta revisão foi direcionada pela pergunta norteadora: “Quais as possíveis alterações auditivas em pacientes com talassemia?”. A busca de seus estudos ocorreu nas plataformas PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Science Research. **Crterios de seleção:** Foram incluídos artigos científicos que se encontravam no banco de dados, que apresentavam pacientes com perda auditiva significativa após diagnóstico de Talassemia, podendo estar vinculado, ou não, ao tratamento e publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português de maneira gratuita. Delimitou-se como critério de tempo os últimos dez anos, utilizando artigos publicados entre 2013 e 2023. Foram excluídos estudos repetidos ou duplicados nas bases de dados, artigos de revisão e aqueles que não possuíam disponibilidade de acesso gratuito. **Resultado:** : Identificados 8.719 artigos nas bases de dados e após a aplicação dos critérios de seleção retirou-se os títulos e resumos inadequados, restando 15 artigos para leitura completa, onde oito foram incluídos. Os estudos apontaram a ototoxicidade causada pelos dois principais medicamentos utilizados para a quelação do ferro no tratamento da talassemia, como uma das causas de perda auditiva. Principalmente perda auditiva sensorio-neural, mas também perda auditiva condutiva. Três artigos mencionaram o zumbido como uma característica presente em uma grande porcentagem dos pacientes do estudo. **Conclusão:** Os indivíduos portadores da doença genética Talassemia apresentam PA (perda auditiva) neurosensorial, sem definição se a PA está ligada ao tratamento de quelação de ferro, porém ocorrendo em uma grande quantidade de pacientes, principalmente relatada após o uso dos medicamentos: Deferasirox, Deferiprona e Desferroxamina, sendo o último, o medicamento mais usado. Outros sintomas otológicos também podem ser observados, como zumbido.

**Descritores:** talassemia; perda auditiva; ototoxicidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** Thalassemia is a genetic hemoglobinopathy that affects approximately 3% of the world population. Because these patients are dependent on regular blood transfusions throughout their lives, they have chronic iron overload, which causes notable morbidity and mortality in these patients. Therefore, oral chelators are used to control iron overload. **Objective:** to investigate, in the literature, the incidence of hearing problems caused by genetic disease, Thalassemia and the use of chelating medications. **Research strategy:** This review was guided by the guiding question: "What are the possible hearing changes in patients with thalassemia?". The search for their studies took place on the PubMed, SciELO, Google Scholar and Science Research platforms. **Selection criteria:** Scientific articles that were in the database were included, which presented patients with significant hearing loss after a diagnosis of Thalassemia, which may or may not be linked to treatment and published in English, Spanish or Portuguese for free. The time criterion was defined as the last ten years, using articles published between 2013 and 2023. Repeated or duplicate studies in the databases, review articles and those that did not have free access were excluded. **Result:** 8,719 articles were identified in the databases and after applying the selection criteria, inappropriate titles and abstracts were removed, leaving 15 articles for complete reading, of which eight were included. Studies have pointed to ototoxicity caused by the two main medications used for iron chelation in the treatment of thalassemia as one of the causes of hearing loss. Mainly sensorineural hearing loss, but also conductive hearing loss. Three articles mentioned tinnitus as a characteristic present in a large percentage of study patients. **Conclusion:** Individuals with the genetic disease Thalassemia present sensorineural hearing loss, with no definition as to whether the hearing loss is linked to iron chelation treatment, but occurring in a large number of patients, mainly reported after the use of DFO. However, also after using the other main medications: Deferasirox and Deferiprone. Other otological symptoms may also be observed, such as tinnitus.

**Descriptors:** thalassemia; hearing loss; ototoxicity.

## INTRODUÇÃO

A Talassemia é uma das hemoglobinopatias mais prevalentes no mundo<sup>1</sup>. Estima-se que 5% - 7% da população mundial seja afetada por um distúrbio de hemoglobina (Hb). Em todo o mundo, 3% da população é portadora deste distúrbio. Essa doença é mais comumente encontrada na área do Mediterrâneo, no Sudeste Asiático, Oriente Médio, África Ocidental e no subcontinente indiano, mas também afeta outros países devido à migração. A taxa de portadores no Paquistão é de cerca de 5% a 8%, o que significa que até 9,8 milhões da população é afetada com cerca de 5.000 bebês diagnosticados com o distúrbio<sup>2</sup>.

Uma das principais causas da manutenção da elevada frequência genética das talassemias na população, é a prática generalizada de casamentos consanguíneos, que podem ser realizados por até 25% da população mundial, sendo um costume de maior frequência nos países do oriente médio.<sup>3</sup>

A Talassemia tem causa genética (hereditária) a partir das mutações nos genes das globinas (alfa ou beta na maioria dos casos), que causa a redução ou até mesmo a ausência de síntese das cadeias de globina, formadoras da hemoglobina. O resultado dessas alterações moleculares ocasiona o desequilíbrio na produção das cadeias, tendo como maior consequência a ineficiência no processo de produção de células vermelhas do sangue (eritropoiese ineficaz). Pessoas que apresentam sintomas mais leves normalmente são portadores de talassemia alfa ou com traços de talassemia alfa ou beta<sup>1</sup>.

Portanto, há dois tipos de talassemia, sendo elas a talassemia beta e alfa. A talassemia beta é o tipo mais frequente de talassemia no mundo, e se dá a partir de uma mutação em genes localizados no cromossomo 11, que afeta a produção das cadeias beta da hemoglobina. Dentro da classificação da talassemia beta, ainda existem três subtipos: talassemia menor, talassemia maior e talassemia intermediária. Destes três subtipos, apenas os portadores de talassemia menor não necessitam de tratamento pois o único sintoma apresentado é de uma anemia leve. Eles apenas apresentam uma herança genética da doença, podendo ter sido adquirida do pai ou da mãe. Porém, os portadores deste subtipo de talassemia têm 25% de chance de que seus herdeiros nasçam com o gene da talassemia maior, que é o tipo mais grave da doença<sup>1</sup>.

A produção da globina alfa depende de genes alfa funcionantes que estão localizados no cromossomo 16. Em indivíduos com talassemia alfa, mutações nestes genes estão presentes. Isto leva a uma produção inadequada de hemoglobina, que se reflete em um hemograma alterado. O indivíduo pode apresentar alguns sintomas como palidez na pele e, quando adulto, sentir um pouco de cansaço<sup>4</sup>.

As principais condições apresentadas pela talassemia alfa são a hidropsia fetal fatal ou anemia hemolítica, dependendo da gravidade da doença. Já a beta talassemia causa anemia hemolítica, alterações esqueléticas na primeira infância e retardo de crescimento. Quando afetadas por essa patologia, as crianças precisam fazer transfusões de sangue regulares ao longo da vida. Por se tornarem dependentes da transfusão de sangue, os pacientes geralmente desenvolvem sobrecarga de ferro, o que ocasiona outras complicações, como insuficiência renal ou hepática, alterações visuais e até mesmo PA (perda auditiva).<sup>5</sup>

A partir da grande quantidade de ferro no sangue, a dosagem de medicamento para controle é a grande causadora das perdas auditivas, sendo que a principal medicação utilizada é a Desferroxamina (DFO). Um estudo sugeriu que cerca de 27% das complicações desenvolvidas estão relacionadas à audição em

baixas doses de quelação. Cohen et al. sugerem em seu estudo que existem efeitos colaterais visíveis em doses mais baixas de DFO, mas os principais efeitos colaterais ocorrem em doses mais altas, afetando a audição e resultando em PA neurossensorial (PANS) e danos retinianos induzidos, resultando em perda de visão mais tarde na vida<sup>6</sup>.

A sobrecarga crônica de ferro em pacientes com talassemia causa diversas lesões em diversos órgãos como coração, fígado, baço, pâncreas, hipófise, cérebro e medula óssea, sendo a mais comum causa de morte entre os portadores com talassemia maior é a insuficiência cardíaca secundária à sobrecarga de ferro.<sup>7</sup> Sendo assim, há o uso de quelantes orais para controle da sobrecarga de ferro, sendo os que mais aparecem nos artigos estudados: Deferasirox, o Mesilato de Desferroxamina e a Deferiprona<sup>8</sup>. Porém, quando comparamos esses medicamentos, os estudos revelam que a efetividade dos mesmos, quando tomados em doses recomendadas e similares, revelam ter padrão de efetividade satisfatório em todos<sup>9</sup>.

O presente estudo objetivou, por meio de uma revisão integrativa da literatura, investigar quais são as possíveis alterações auditivas, da orelha média e orelha interna, encontradas em portadores da doença hereditária Talassemia.

## **METODOLOGIA**

Como estratégia de pesquisa, este trabalho, uma revisão integrativa de literatura, propõe um agrupamento de todas as informações para a construção de um resumo a partir de uma análise de dados científicos contidos em estudos sobre o tema proposto.

A fim de garantir a coerência, a pesquisa bibliográfica foi conduzida por seis etapas: a elaboração de uma pergunta norteadora; a busca ou amostragem na literatura; a coleta de dados; a análise crítica dos estudos incluídos; a discussão dos resultados e a apresentação da revisão integrativa.

Foi utilizada uma pergunta norteadora para realização da pesquisa, sendo ela: “Quais as possíveis alterações auditivas em pacientes com talassemia?”.

Para a elaboração desta pergunta, foi utilizada a estratégia de PICO, da seguinte forma: Paciente (P): Crianças, adultos e idosos portadores da doença genética Talassemia; Intervenção (I): avaliação audiológica; Comparação (C): não aplicável; Desfecho/Outcomes (O): alterações auditivas.<sup>9</sup>

Para obtenção de respostas sobre esse questionamento, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas plataformas *Public Medicine Library* (PubMed), Google Acadêmico, *Science Research* e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), durante o período de fevereiro a junho de 2023.

Com o intuito alcançar uma maior quantidade de artigos, realizou-se uma busca estabelecida com dois descritores, em inglês, sendo eles: (talassemia) AND (hearing loss).

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão utilizados para a pesquisa foram artigos científicos que se encontravam no banco de dados, que apresentavam pacientes com perda auditiva significativa após diagnóstico de Talassemia, podendo estar vinculado, ou não, ao tratamento e publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português de maneira gratuita.

Delimitou-se como critério de tempo os últimos dez anos, utilizando artigos publicados entre 2013 e 2023.

Os critérios de exclusão foram: estudos repetidos ou duplicados nas bases de dados, artigos de revisão e aqueles que não possuíam disponibilidade de acesso gratuito.

Na análise crítica dos estudos a serem incluídos, primeiramente realizou-se a leitura dos títulos, em seguida a leitura dos resumos quando os artigos selecionados foram avaliados de maneira independente por dois revisores. As divergências existentes durante esta seleção foram pontuadas, debatidas e acordadas entre todos os pesquisadores. Sendo assim, aqueles que foram selecionados passaram para a fase de leitura dos textos na íntegra.

Posteriormente, foram extraídos em formato digital, para uma melhor apresentação, os dados dos artigos selecionados, sendo eles: título do artigo, autores, ano, país, tipo do estudo, resultado e conclusão. Ainda, realizou-se o mesmo compilado com as alterações auditivas ou decorrentes de medicações encontradas nos estudos, ambos de forma descritiva.

## **RESULTADOS**

Para obtenção de respostas sobre esse questionamento, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas plataformas de busca Public Medicine Library (PubMed), Google Acadêmico, Science Research e Scientific Eletronic Library Online (SciELO), durante o período de fevereiro a junho de 2023. Na primeira etapa, foram identificados 8.719 no total, sendo 31 na PUB MED, 448 no Science Research, zero na Scielo e 8240 no Google Acadêmico. A partir desta análise, foi realizada a segunda etapa que se referiu a leitura dos títulos e aplicado os critérios de seleção, e portanto foram excluídos os títulos que não se adequaram ao tema da pesquisa, restando então, 40 estudos. Na terceira etapa, foi feita uma leitura dos resumos e destes, 26 foram excluídos. Na quarta etapa, 15 estudos foram lidos em sua íntegra e destes, sete foram excluídos pois não respondiam a pergunta norteadora e não disponibilizavam o texto na íntegra de maneira gratuita. Portanto, a presente revisão constituiu-se com oito artigos (Imagem 1).

Após a leitura do texto completo, iniciou-se a síntese dos artigos para a elaboração da revisão, considerando os seguintes dados: autor, ano de publicação, país do estudo, idioma da publicação, objetivo, tipo de estudo, amostra, e resultados/conclusão (Quadro 1).

Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2013 e 2021, havendo uma vasta variabilidade em relação ao país de origem do estudo, todavia, nenhum artigo brasileiro foi encontrado. Foi evidenciada uma preferência dos autores para os estudos transversais, mas não por um delineamento específico. Além disso, os objetivos traçados viabilizaram descrever características clínicas, relacionadas a manifestações auditivas dos sujeitos estudados.

Dentre os oito artigos selecionados, seis mencionam a ototoxicidade causada pelos dois principais medicamentos utilizados para a quelação do ferro no tratamento da talassemia, que são a Desferroxamina (DFO) e o Deferiprona (DP). Quanto aos tipos de perda encontrados, sete artigos mencionaram PA sensorial neural, enquanto apenas quatro artigos mencionaram pacientes com PA condutiva. Quanto à perda auditiva condutiva, nenhum dos artigos conseguiu relacionar esse tipo de perda com ototoxicidade ou com pacientes talassêmicos. Grande parte dos

pacientes com perda auditiva condutiva eram crianças e um artigo mencionou perda condutiva com posterior diagnóstico de otite. No quesito zumbido, três artigos mencionaram o sintoma como uma característica presente em uma grande porcentagem dos pacientes do estudo.

## DISCUSSÃO

O presente estudo revisou os achados da literatura referentes a manifestações auditivas em pacientes com a doença genética talassemia e categorizou seus achados em alterações auditivas derivantes da doença e/ou alterações auditivas derivantes de medicações, para uma melhor segmentação. Sendo assim, esta revisão integrativa de literatura propôs identificar quais eram as possíveis alterações audiológicas, averiguar sua correlação com a doença e pontuar a contribuição dos achados para a avaliação audiológica dos portadores da doença.

Dentre os artigos selecionados, não houve estudos brasileiros, ou seja, todas as publicações foram internacionais. Tal fato pode ocorrer devido à maior incidência desta alteração genética em continentes como Ásia, Oceania e na região do Mediterrâneo<sup>4</sup> ou indica que há poucas pesquisas científicas no Brasil, relatando as alterações auditivas relacionadas à doença talassemia. Houve uma grande variação nas amostras dos estudos selecionados, em relação ao número de participantes portadores da doença. Com exceção do relato de caso, o delineamento metodológico predominante foi o de estudos transversais, tanto o de prontuários médicos como o observacional, possivelmente tal achado justifica-se pelo fato de o pesquisador ser capaz de realizar um rastreamento maior dos pacientes com a doença genética, estruturando, portanto, amostras maiores do público-alvo.<sup>10</sup>

Os artigos escolhidos evidenciam a necessidade de transfusão de sangue devido a defeitos na produção de hemoglobinas, derivado da doença genética Talassemia. Sendo necessárias transfusões sanguíneas regularmente (mensalmente) para reduzir os sintomas agudos da doença. Porém, as transfusões de sangue seguidas podem acarretar em hemossiderose, necessitando então de medicações para a diminuição de ferro no sangue.<sup>11</sup>

A DFO tem como objetivo reduzir os estoques de ferro, assim como a morbidade e mortalidade dos pacientes com talassemia. Porém, a necessidade de infusões parenterais prolongadas estimulou a busca por novos quelantes. Deferiprona (DP) é o único quelante oral em uso clínico e já avaliado em estudos clínicos. A terapia combinada com DP e DFO surgiu como alternativa para pacientes talassêmicos. Ela tem o potencial de minimizar os efeitos adversos, aumentar a adesão e a eficácia, e, talvez, atingir compartimentos distintos de ferro no organismo.<sup>10</sup> A partir disso, foi observada uma grande incidência de perda auditiva, principalmente em pacientes tratados com quelantes, que não só afeta apenas as habilidades comunicativas, mas também pode impactar no funcionamento cognitivo.<sup>12</sup> Também foi percebido, com base nos sintomas otológicos, que o DFO afeta a via auditiva, mas poupa o sistema vestibular<sup>13</sup>.

Existem diversos medicamentos, de classes diferentes, que podem causar perda da função auditiva, como antineoplásicos, diuréticos, antibióticos, onde eles são utilizados com objetivo terapêutico em diversos pacientes. A incidência de ototoxicidade varia de acordo com os tipos de medicamentos, classe, tempo de

administração, dose, composição química, condições dos pacientes e suscetibilidade do indivíduo.<sup>14</sup>

A ototoxicidade pode surgir tanto durante a exposição ou até mesmo após meses da interrupção do tratamento, podendo progredir, havendo a reversão, em casos de lesão coclear, onde as células ciliadas do órgão de Corti são destruídas, ocorre a perda auditiva irreversível<sup>14</sup>.

Além disso, foi considerado que nenhuma dose deste medicamento é segura para que não haja efeitos colaterais, podendo ocasionar em PA bilateral. Porém, o uso de quelantes por uma longa duração e em doses mais altas é associado ao aumento da incidência de PA sensorio-neural (PANS) em pacientes com beta talassemia, principalmente nas faixas de frequências de 2000 a 4000 Hz, sendo elas a faixa de perda com a maior recorrência.<sup>15</sup>

A presença de zumbido como sintoma, pode preceder qualquer mudança notável no limiar auditivo e é importante não desconsiderar esse sintoma<sup>13</sup>. Esse sintoma está fortemente vinculados com PASN, e foi relatado por cerca de 30-40% pacientes, dos artigos que estudaram o zumbido.<sup>16</sup>

Qais Khalaf et al, menciona a relação do zumbido com os distúrbios temporomandibulares que os pacientes com talassemia maior podem ter. Esse distúrbio inclui dor, comprometimento da função mandibular e má oclusão. Ele relatou, em seu estudo, que 42% dos pacientes com distúrbios temporomandibulares relataram o sintoma zumbido.

O zumbido é definido como a percepção consciente de um som gerado sem a presença de uma fonte sonora externa. A literatura discorre sobre a prevalência da perda auditiva, e conseqüentemente do zumbido, ao decorrer do aumento da idade, independente da exposição ou não a ruído ocupacional. Também observamos na literatura a associação entre o zumbido e perda auditiva, pois os danos ou degenerações da orelha interna e do nervo vestibulo-coclear podem ser geradores do zumbido. Seria este, portanto, um sintoma resultante de mudanças na rede neural ao longo das vias auditivas, após estabelecido o dano coclear<sup>17</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Baseado nos dados analisados, observou-se que os indivíduos portadores da doença genética Talassemia apresentam PA neurosensorial, sem definição se está ligada ao tratamento de quelação de ferro, porém ocorrendo em uma grande quantidade de pacientes, principalmente relatada após o uso de DFO. Porém também após o uso dos outros principais medicamentos: Deferasirox e a Deferiprona. Outros sintomas otológicos também podem ser observados, como zumbido. Com esses achados, podemos ressaltar a importância de um acompanhamento audiológico precoce para os pacientes com Talassemia, com o objetivo de observar as possíveis alterações audiológicas e a ligação delas com a ototoxicidade. Também é importante destacar o escasso número de achados sobre o tema, sendo a maioria deles impreciso sobre a principal causa da perda auditiva e nenhum artigo nacional sobre a doença e a relação com a perda auditiva.

## REFERÊNCIAS:

1. Shafique F, Ali S, Almansouri T, Van Eeden F, Shafi N, Khalid M, et al.. Thalassemia, a human blood disorder. *Braz J Biol* [Internet]. 2023;83:e246062.
2. Khan M, Khan M A, Seedat A M, et al. Sensorineural Hearing Loss and Its Relationship with Duration of Chelation Among Major  $\beta$ -Thalassemia Patients. 2019 aug 22. *Cureus* 11(8): e5465.
3. Polainas, Sara Santana Martinho. Talassemias: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas. Diss. 2017
4. Dias-Penna KGB, Melo-Reis PR de, Mesquita MM de, Silva JB da, Bataus LAM. Dificuldades na identificação laboratorial da talassemia alfa. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2010Apr;46(2):91–7.
5. Cançado RD. Talassemias alfa. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2006Apr;28(2):86–7.
6. Fabron Jr A, Tricta F. Terapia quelante oral com deferiprona em pacientes com sobrecarga de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2003;25(3):177–88.
7. Assis RA, Kay FU, Rosemberg LA, Parma AHC, Nomura CH, Loggetto SR, Araujo AS, et al. Sobrecarga de ferro em pacientes talassêmicos brasileiros. *einstein* (São Paulo). 2011;9(2 Pt 1):165-72.
8. Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D, Meerpohl JJ. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 15;8(8):CD007476.
9. Paula, E. V. de ., Saad, S. T. O., & Costa, F. F.. (2003). Quelação oral de ferro na Beta-Talassemia. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, 25(1), 59–63.
10. Grupo Anima Educação. Manual Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa: a pesquisa baseada em evidências. 1ª ed. Belo Horizonte: ANIMA; 2014. 63p
11. Alzaree FA, Shehata MA, Atti MA, Elzaree GA, El-Kassas GM. New Advances in Evaluation of Hearing in a Sample of Egyptian Children with  $\beta$ -Thalassemia Major. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 May 15;7(9):1494-1498.
12. Manara, R., Ponticorvo, S., Perrotta, S. *et al.* Auditory cortex hypoperfusion: a metabolic hallmark in Beta Thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 16, 349 (2021).
13. Kong MH, Goh BS, Hamidah A, Zarina AL. The Prevalence of Sensorineural Hearing Loss in  $\beta$ -thalassaemia patient treated with Desferrioxamine. *Med J Malaysia*. 2014;69(1):9-12.
14. Bruneri, G., Borin, F., & Oliveira, G. (2022). Fármacos e seus potenciais ototóxicos. *Revista Terra & Cultura: Cadernos De Ensino E Pesquisa*, 38(especial), 130-142.

15. Parihar RK, Kishore K, Bharti A, Digra SK, Saini GS. Hearing Loss in Thalassemic Children on Chelation Therapy. Int J Sci Stud 2020;8(3):130-133.
16. Qays J.K, Omar M.B. Otorhinological Manifestation in Patients with Thalassemia Major. Dep of Otolaryngo, College of Med. , November 2020 Vol.21, No.3. 111 - 15.
17. Mores JT, Bozza A, Magni C, Casali RL, Amaral MIR do. Perfil clínico e implicações do zumbido em indivíduos com e sem perda auditiva. CoDAS [Internet]. 2019;31(6):e20180029.

**FIGURA 1**



QUADRO 1

TÍTULO	AUTOR E ANO	PAÍ S	IDIO MA	Procedime ntos realizados	Participan tes	Tipo de estudo	Resultados e conclusão
<b>Auditory cortex hypoper fusion: a metabolic hallmark in Beta Thalassemia</b>	Renzo Manara - 2021	Itália	Inglês	Audiometria tonal liminar, dados demográficos, clínicos/laboratoriais e funções cognitivas.	77 pacientes adultos dependentes/não dependentes de transfusão e 56 controles saudáveis.	Estudo transversal multicêntrico	<b>Resultado:</b> Metade dos pacientes (52%) apresentou déficit auditivo em altas frequências, com hipoacusia evidente, independentemente da quelação de ferro ou fenótipo clínico. <b>Conclusão:</b> O hipometabolismo do córtex auditivo bilateral parece representar uma marca inicial da talassemia beta, independentemente do fenótipo clínico e da presença de perda auditiva. O complexo cognitivo, audiológico e metabólico resultante de nosso estudo parece novo, extremamente intrigante e precisa ser mais investigado com estudos longitudinais.
<b>Sensori neural Hearing Loss and Its Relationship with Duration of Chelation Among Major <math>\beta</math>-Thalas</b>	Muhammad Ali Khan - 2019	Paquistão	Inglês	Exame otorrinolaringológico pelo otorrinolaringologista assistente para descartar qualquer infecção atual, cirurgia prévia, perfuração	Pacientes com $\beta$ -talassemia maior entre cinco e 25 anos de idade que visitaram clínicas para tratamento . Havia 126 (63,63%)	Estudo transversal	<b>Resultados:</b> Quarenta e cinco por cento dos casos de talassemia sofriam de SNHL. A correlação de Pearson da dose de agente quelante (mg) com PASN foi levemente positiva e estatisticamente significativa <b>Conclusões:</b> Com este levantamento, concluiu-se que quase metade dos pacientes

<p><b>semia Patients.</b></p>				<p>da membrana timpânica ou cera no conduto auditivo externo. PTA foi realizada gratuitamente e no Departamento de Otorrinolaringologia;</p>	<p>participantes do sexo masculino e 72 (36,36%) do sexo feminino.</p>		<p>apresentou audição normal, enquanto a outra metade apresentou perda auditiva neurossensorial após o uso do DFX. Infere-se que a incidência de PASN não está apenas relacionada à dose, mas a duração do uso de um agente quelante também é um fator contribuinte, uma vez que SNHL foi significativamente associada tanto com a dosagem quanto com a duração do uso de um agente quelante.</p>
<p><b>New Advances in Evaluation of Hearing in a Sample of Egyptian Children with <math>\beta</math>-Thalassemia Major</b></p>	<p>Fatma A. Alzaree - 2019</p>	<p>Egípcia</p>	<p>Inglês</p>	<p>Foram coletados os dados que incluíam nome, idade, sexo, Hb, duração e dose da terapia quelante no momento do exame audiológico</p>	<p>8 pacientes diagnosticados com <math>\beta</math>-talassemia maior com idades entre 6 e 18 anos que receberam pelo menos 3 anos de tratamento com um agente quelante de ferro deferoxamina (DFO) foram incluídos no estudo.</p>	<p>Estudo transversal e descritivo</p>	<p><b>Resultados:</b> 11 pacientes (23%) apresentaram PANS na orelha direita e 14 pacientes (29%) apresentaram PANS na orelha esquerda. De acordo com esses resultados, não houve diferença marcante entre os testes de PTA e EOAPD na detecção de ototoxicidade. <b>Conclusão:</b> O estudo confirma que a terapia de quelação de ferro pode ser uma causa de ototoxicidade. O acompanhamento regular de pacientes com <math>\beta</math>-talassemia com teste de PTA e EOAPD é obrigatório com teste de audição de base da função coclear antes do início da terapia de quelação com um alvo de evitando danos permanentes.</p>

<p><b>The Prevalence of Sensorineural Hearing Loss in <math>\beta</math>-thalassaemia patient treated with Desferrioxamine</b></p>	<p>Kong Min Han - 2014</p>	<p>Malásia</p>	<p>Inglês</p>	<p>Foram realizadas entrevistas, exame clínico e avaliação auditiva, que incluiu timpanograma, e Audiometria Tonal Limiar (APT) ou audiometria comportamental.</p>	<p>54 pacientes. Os pacientes recrutados são pacientes com <math>\beta</math>-talassemia, tratados com DFO. 23 eram do sexo masculino e 31 eram do sexo feminino. Pacientes com idades entre 6 e 33 anos.</p>	<p>Estudo descritivo transversal</p>	<p><b>Resultados:</b> a prevalência de PANS foi de 57,4%. Quatorze pacientes (25,9%) têm envolvimento bilateral da orelha e até 17 pacientes (31,5%) têm PANS em qualquer uma das orelhas. <b>Conclusão:</b> A prevalência de PANS em pacientes com <math>\beta</math>-talassemia em DFO foi de 57,4% e apenas uma pequena porcentagem desses pacientes percebeu a perda auditiva (11,1%). Zumbido é o sintoma otológico mais comum e pode ser um sintoma precoce. A dose média diária de DFO afeta significativamente a PANS de alta frequência na orelha esquerda, mostrado no PTA.</p>
<p><b>Otorhinological Manifestation in Patients with Thalassaemia Major</b></p>	<p>Gais Khalaf - 2020</p>	<p>Iraque</p>	<p>Inglês</p>	<p>Foi realizado exame clínico e audiometria tonal liminar.</p>	<p>100 pacientes com queixa de talassemia maior que frequentam o hospital universitário Baquba para transfusão de sangue como parte de seu tratamento regular</p>	<p>Estudo transversal</p>	<p><b>Resultados:</b> A frequência relativa de certas manifestações otorrinolaringológicas é elevada em pacientes com talassemia maior. O tipo de perda auditiva em nosso estudo foi a PANS. A PANS está altamente ligada ao tratamento da DFO e a complicação tromboembólica da talassemia. <b>Conclusão:</b> A talassemia maior pode estar associada a alguns problemas otorrinolaringológicos que podem ser diagnosticados e tratados precocemente</p>

<p><b>EVALUATION OF HEARING IN PATIENTS WITH BETA THALASSEMIA MAJOR</b></p>	<p>Ahmed Fadhil Hasan - 2018</p>	<p>Iraque</p>	<p>Inglês</p>	<p>Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo questionário, clínico e exames audiológicos. Os pacientes eram maiores de 4 anos de idade (para permitir audiometria tonal com tom puro a ser realizada)</p>	<p>73 sujeitos que frequentam o ORL departamento no Hospital Universitario de Basrah, (23) os pacientes foram previamente diagnosticados como <math>\beta</math> talassemia maior foram transferido do centro talassêmico em Basrah, enquanto os súditos restantes (50) não talassêmicos selecionados aleatoriamente.</p>	<p>Estudo prospectivo</p>	<p><b>Resultados:</b> Este estudo descobriu que (6) de (23) pacientes talassêmicos e (6) de (50) não talassêmicos pacientes têm perda auditiva. Dos pacientes talassêmicos com PA, (5) os pacientes perda auditiva condutiva (PAC) e um com perda auditiva neurossensorial (PASN), também descobrimos que (3) de (5) pacientes talassêmicos não estando em terapia com Desferroxamina, têm PA. <b>Conclusão:</b> A talassemia beta maior não tem associação estatística significativa com problemas de audição, e não há associação estatística significativa entre terapia com desferoxamina e perda auditiva. Um estudo mais amplo é necessário para esclarecer controvérsia entre diferentes estudos sobre esses problemas.</p>
<p><b>Hearing Loss in <math>\alpha</math>-Thalassemia: A Case Report</b></p>	<p>Rawish Kumar - 2017</p>	<p>India</p>	<p>Inglês</p>	<p>Foi realizada audiometria e</p>	<p>Paciente do sexo masculino, 23 anos, relatou queixa de</p>	<p>Estudo de caso</p>	<p><b>Resultados:</b> A pontuação de discriminação de fala (SDS) foi realizado a</p>

				timpanometria	dor de audição desde os últimos 10-15 anos e foi gradualmente progressiva.		40dB acima do limiar de reconhecimento de fala (SRT) e foi de 92% em ambas as orelhas. A hematologia sugeriu a possibilidade de traço alfa talassemico. Ambos os pais foram considerados portadores para traços de talassemia alfa. <b>Conclusão:</b> O caso relatado é um achado raro em que uma perda auditiva progressiva foi observada em caso de talassemia alfa com deleção de características homozigóticas.
<b>Hearing Loss in Thalassemic Children on Chelation Therapy</b>	Ravi Kumar Parihar - 2020	Índia	Inglês	A audição foi avaliada por audiometria tonal.. Dados clínicos e demográficos desses pacientes foram registrados em forma pré-testados e analisados.	Um número total de 34 crianças com talassemia na faixa etária de 10 a 20 anos foram incluídos neste estudo, sendo 18 do sexo masculino e 16 do	Estudo transversal	<b>Resultados:</b> Entre 34 pacientes, 5 apresentavam PASN e 1 apresentava perda auditiva condutiva. Os cinco pacientes do grupo PASN estavam tomando terapia de quelatação. Dois dos cinco pacientes na forma de combinação de Deferiprona e Deferasirox por mais de 5 anos. Os outros três pacientes estavam tomando apenas Deferasirox, por mais de 5 anos.

					sexo feminino.		<b>Conclusão:</b> Transfusões de sangue regulares e terapia de quelação são essenciais para a sobrevivência a longo prazo de pacientes com talassemia maior, mas também estão associadas a complicações como PASN.
--	--	--	--	--	-------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------