

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

CAROLINE FERNANDA FOLIANE

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA FERROPRIVA E TALASSEMIA  
MENOR

BAURU

2022

CAROLINE FERNANDA FOLIANE

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA FERROPRIVA E TALASSEMIA  
MENOR

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário  
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniela  
Barbosa Nicolielo

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

F665d

Foliane, Caroline Fernanda

Diagnóstico diferencial da anemia ferropriva e talassemias /  
Caroline Fernanda Foliane. -- 2022.  
30f. : il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniela Barbosa Nicolielo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) -  
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -  
SP

1. Anemia Ferropriva. 2. Talassemia Menores. 3. Microcitose. 4.  
Hemograma. 5. Deficiência De Ferro. I. Nicolielo, Daniela Barbosa.  
II. Título.

CAROLINE FERNANDA FOLIANE

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ANEMIA FERROPRIVA E TALASSEMIA  
MENOR

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário  
Sagrado Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Daniela Barbosa Nicolielo (Orientadora)  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Favaro Trombone Garlet (Banca avaliadora)  
Centro Universitário Sagrado Coração

## AGRADECIMENTOS

À Deus e Nossa Senhora, pela presença constante em minha vida em todos os momentos, me ajudando e orientando na determinação e superação dos desafios.

À toda minha família, em especial aos meus avós Carmem e Miguel, que sempre me apoiaram e ajudaram para a conclusão dessa etapa. À minha irmã Maria Eduarda que sempre me impulsionou a correr atrás dos meus sonhos para ser exemplo e determinação para ela. À minha tia Fabiana, que sempre se fez presente me aconselhando e apoiando meus sonhos. Aos meus pais por serem minha base e fortaleza.

Ao meu avô Antônio e minha tia Romilda, (*in memoriam*) com muito amor e saudade, que se fizeram presente no meu coração e memória em cada momento da minha graduação.

A todos os meus amigos, particularmente Laís, Larissa, Maiara e Carolina meus sinceros agradecimentos. Vocês desempenharam um papel significativo nessa caminhada.

À minha orientadora Daniela, pelo suporte, pelas suas correções e incentivos. A todos os professores por me proporcionar o conhecimento, com toda manifestação de caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram e não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

(Madre Teresa de Calcuta).

## RESUMO

A migração entre populações de diferentes partes do mundo trouxe consequências na saúde da população como, por exemplo, a dissipação de doenças genéticas hereditárias, entre elas as hemoglobinopatias que hoje afeta várias regiões e são consideradas um grande problema de saúde pública, uma vez que indivíduos heterozigotos não são devidamente diagnosticados por serem assintomáticos ou possuírem uma ligeira anemia. Muitos fatores contribuem para o desenvolvimento da anemia, e as anemias microcíticas e hipocrômicas são as mais comuns no nosso meio, dentre elas a anemia ferropriva e as talassemias possuem a presença de microcitose. Por essa razão o diagnóstico diferencial dessas anemias é clinicamente muito importante, pois possui patogênese, tratamento e prognósticos completamente distintos. As talassemias são anomalias onde ocorre uma deficiência a nível da hemoglobina, decorrente de uma síntese reduzida ou ausente das cadeias de globina, causadas por mutações nos genes que as codificam, as talassemias alfa e beta são as mais comuns no mundo. Nessas patologias, tratamentos com suplementação de ferro é totalmente incoerente, podendo acarretar outros problemas ao paciente, já a presença da microcitose no quadro de uma anemia ferropriva é corrigida a partir da suplementação férrica no organismo. Atualmente, existem exames denominados padrão-ouro para o diagnóstico dessas doenças, porém, muitas vezes são inacessíveis a uma população menos favorecida. Por essa razão foi relatado nessa revisão que existem parâmetros apresentados no hemograma, um exame comum e de fácil acesso a qualquer classe populacional, que podem orientar o médico a um diagnóstico mais preciso desde o início, não desperdiçando tempo com um tratamento que não obterá resultados, e aumentando assim as chances de diagnosticar pacientes heterozigotos, diminuindo possíveis acontecimentos de descendentes homozigotos.

**Palavras-chave:** anemia ferropriva, talassemia menores, microcitose, hemograma, deficiência de ferro.

## **ABSTRACT**

Migration between populations from different parts of the world has brought consequences on the health of the population, such as, for example, the dissipation of diseases hereditary genetic, including the hemoglobinopathies that today affect several regions and are considered a major public health problem, since heterozygous individuals are not properly diagnosed because they are asymptomatic or have mild anaemia. Many factors contribute to the development of anemia. The microcytic and hypochromic anemias are the most ordinary in our midst. Among them, iron deficiency anemia and thalasseмии have the presence of microcytosis. Therefore, the differential diagnosis of these anemias is clinically very important, as it has pathogenesis, treatment and prognosis completely different. Thalasseмии are anomalies where there is a hemoglobin deficiency resulting to reduced or absent synthesis of globin chains, caused by mutations in the genes that encode them, being the alpha and beta thalasseмии the most common in the world. In these pathologies, treatments with iron supplementation is totally incoherent, and may result to others problems to the patient, since the presence of microcytosis in the context of a iron deficiency anemia is corrected from iron supplementation in the body. Currently, there are tests called the gold standard for diagnosing these diseases, however, are often inaccessible to a less favored population. For this reason, it was reported in this review that there are parameters presented in the blood count, a common test that is easily accessible to any population class, that can guide the doctor to a more accurate diagnosis from the beginning, not wasting time with a treatment that will not get results, and increasing thus the chances of diagnosing heterozygous patients, reducing possible events of homozygous offspring.

**Key words:** iron deficiency anemia, thalasseμία minor, microcytosis, blood count, iron deficiency.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferriredutase; DMT-1 transportador de metal divalente-1 HCP1: proteína transportadora do heme-1 Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor da transferrina ( extraído de GROTTTO, 2008).....	19
Figura 2 - Distribuição global das mutações de alfa talassemia. (Extraído de MARTINHO & POLAINAS, 2017).....	22
Figura 3- Distribuição global das mutações de beta talassemia. (Extraído de MARTINHO & POLAINAS, 2017).....	22
Figura 4- Localização dos genes que controlam a produção de globinas alfa no cromossomo 16. (Extraído DOTTO, 2005).....	24
Figura 5- Localização dos genes que controlam a produção de globinas beta no cromossomo 11. (Extraído DOTTO, 2005).....	25
Figura 6- Diagnóstico diferencial de ADF e talassemias, baseado no VGM, na ferritina e na análise de Hb. (Extraído de DOTTO, 2005) .....	27

## SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO .....	11
2- OBJETIVOS .....	13
2.1 Objetivo geral .....	13
2.2 Objetivo específico .....	13
3- METODOLOGIA.....	14
4- REVISÃO BIBLIOGRAFICA .....	15
4.1 Anemia Ferropriva.....	15
4.2 Metabolismo do Ferro .....	17
4.2.1 Absorção, transporte, captação e regulação do ferro.....	17
4.3 Talassemias .....	20
4.3.1 - $\alpha$ - talassemia.....	23
4.3.2 $\beta$ - talassemia.....	24
4.4 Diferenciação entre anemia ferropriva e talassemias menores.....	26
4.4.1 Hemograma.....	27
5- CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	28
6- REFERÊNCIAS.....	29

## 1- INTRODUÇÃO

As anemias representam uma das patologias mais frequentes na área hematológica, em destaque as anemias microcíticas e hipocrômicas são as mais comuns em todo mundo, dentre elas fazem parte desta classe a anemia ferropriva e beta-talassemia heterozigota. Portanto o conhecimento diferencial dentre elas é de suma importância para um diagnóstico preciso e um tratamento correto. (FLEURY et al., 2003).

Na anemia ferropriva acontece a diminuição da taxa de hemoglobina e hematócrito, resultado da privação de ferro dentro do organismo humano. Essa deficiência do ferro é considerada uma das deficiências nutricionais mais comuns no mundo, por isso a anemia ferropriva, resultado dessa deficiência é uma das enfermidades mais enfrentadas pela população. Pode ser causada por vários fatores, dentre eles o mais comum é a diminuição da absorção e aumento da necessidade desse nutriente, tudo podendo estar relacionado com a idade, e estilo de vida do paciente. Mesmo essas sendo as causas principais, existem outros fatores, que mesmo ocorrendo em menor frequência, também podem causar essa patologia, como por exemplo, síndromes, e verminoses. O diagnóstico também é complementado com o estado físico do paciente, uma vez que essa enfermidade apresenta sinais e sintomas característicos como palidez, cansaço, perversão do apetite, etc. (FLEURY et al., 2003).

As talassemias são anomalias hereditárias que podem ser causadas por várias mutações no gene da globina, e são muito comuns em países específicos como os da região do Mediterrâneo ao sudeste da Ásia. (WEATHERALL, 2000, apud MATOS, 2012). A talassemia beta, faz parte do grupo dessa enfermidade, a mutação que ocasiona ela é resultado de uma menor produção de RNAm, ocasionando assim uma diminuição de globina beta. Em várias partes do mundo, sua prevalência é alta, e uma das consequências é a causa de microcitose e hipocromia nos pacientes portadores dessa patologia. (FLEURY et al., 2003).

A microcitose é uma das manifestações que constitui um importante indicativo para limitar um diagnóstico, e ela se encontra presente em algumas anemias, dentre elas a anemia microcíticas e talassemias menores. (ROY et al., 2003, apud MATOS, 2012 ). Visando sempre um resultado fidedigno, o diagnóstico

diferencial das anemias microcíticas e hipocrômicas é muito importante, pois podem apresentar tratamento e prognóstico diferentes. (MATOS *et al.*, 2012 )

Por isso, quando um diagnóstico é apenas baseado nos parâmetros do hemograma, a talassemia menor pode facilmente ser diagnosticada erroneamente como uma anemia ferropriva de grau leve a moderado, ocasionando assim danos ao paciente, pois essas duas patologias mesmo que apresentam alguns parâmetros iguais entre elas, vão apresentar tratamento e prognóstico completamente diferentes. ( MATOS, 2012)

Com a finalidade de abordar os parâmetros essenciais para diferenciar o diagnóstico entre anemia ferropriva e talassemia menor foi realizada uma revisão de literatura sobre as diferenças dos índices que podem estar presentes no hemograma que vão servir de parâmetros fundamentais para essa diferenciação, proporcionando assim uma análise mais rápida e menos onerosa sobre os indícios dessas enfermidades. Um estudo sobre os parâmetros presentes no exame mais rotineiro e comum, que é o hemograma, proporcionando assim um direcionamento correto na distinção entre talassemias menores e anemia ferropriva

## **2- OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Esse trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre o diagnóstico diferencial entre as patologias de caráter microcíticas e hipocrômicas, com o foco entre talassemia beta menor e anemia ferropriva, os índices envolvidos na diferenciação dessas patologias no hemograma, com a finalidade de reduzir os erros no diagnóstico final.

### **2.2 Objetivo específico**

- Descrever a anemia ferropriva.
- Descrever a beta talassemia menor.
- Identificar no hemograma os parâmetros que podem apresentar semelhanças entre as duas patologias.
- Identificar os índices para a diferenciação entre anemia ferropriva e talassemias beta menor
- Descrever o novo índice (NI) para a confirmação do diagnóstico das talassemias menores, diferenciando-as da anemia ferropriva.

### **3- METODOLOGIA**

Este trabalho constitui uma revisão de literatura realizada a partir de uma pesquisa bibliográfica baseado em análises já publicada em forma de livros, artigos científicos e teses, pesquisados em bancos de dados online, como PUBMED, LILACS, SCIELO e *Google academic*, durante o período de 1999 a 2022 na língua Portuguesa e Inglesa o tema referente ao diagnóstico diferencial das anemias de caráter microcíticas e hipocrômicas. Ao final do trabalho foram devidamente referenciados de acordo com as exigências da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT).

## 4- REVISÃO BIBLIOGRAFICA

### 4.1 Anemia Ferropriva

A anemia ferropriva é conhecida como sendo a anemia por deficiência de ferro, e faz parte do distúrbio nutricional mais comum no mundo todo, cerca de 30% da população mundial são anêmicas devido á deficiência do ferro (MATOS, 2012).

Essa deficiência ocorre como decorrência de alguma perda sanguínea crônica, aumento do volume sanguíneo ou uma insuficiente absorção ou ingestão de ferro. Outras causas podem ser consideradas também, porém em menor frequência. Ocasionalmente a redução dos níveis plasmáticos de ferro, fazendo assim com que a reserva de ferro dos macrófagos fique debilitadas não podendo fornecer para o plasma, fazendo sua concentração diminuir limitando a eritropoiese. Esse problema de saúde mundial vai acometer com mais frequências os grupos de mulheres em idade fértil, lactentes e criança menores de 5 anos. (YAMAGISHI *et al.*, 2017.)

Os sintomas característicos apresentados por essa enfermidade incluem: cefaleia, fraqueza, fadiga, irritabilidade, baixo crescimento, intolerância aos exercícios, podendo ocorrer em casos de excessiva carência de ferro a pretensão do paciente de comer terra, papel, amido entre outros. (YAMAGISHI *et al.*, 2017)

Seu diagnóstico é laboratorial, através do hemograma que permitirá um estudo da série vermelha microscopicamente e séries que vão avaliar a concentração de ferro no organismo do paciente. (LORENZI, 2003; COOK, 2005 *apud* MATOS, 2012). O quadro clássico desses pacientes vai apresentar anemia com microcitose e hipocromia, anisocitose e poiquilocitose podendo estar em graus variados. ( FLEURY *et al.*, 2003). O ferro é fundamental para nosso organismo, uma vez que ele faz parte da composição dos glóbulos vermelhos, sendo assim a medula óssea vai necessitar dessa porção de ferro, caso não o tenha ela não poderá gerar a quantidade apropriada de hemoglobina, acarretando assim problemas para o individuo. (YAMAGISHI *et al.*, 2017).

A dosagem de hemoglobina é muitas vezes utilizada como uma triagem para a deficiência do ferro, contudo, se essa análise for empregada isoladamente pode apresentar inúmeras limitações que são consequência de sua baixa sensibilidade pois a reserva normal de ferro de um individuo vai perder grande quantidade do seu elemento antes que a hemoglobina apresente valores abaixo dos laboratoriais de

anemia. Outra limitação desse parâmetro é a baixa especificidade que a hemoglobina apresenta para a identificação da deficiência do ferro, podendo ser sua diminuição devido aos outros casos de anemias comumente de rotinas clínicas. Por essas razões é necessário outras medidas laboratoriais adicionais para a identificação da anemia ferropriva. ( COOK,2055; GROTO, 2010 *apud* MATOS, 2012).

Para fechar um diagnóstico fidedigno de anemia ferropriva, não pode faltar a dosagem de ferro sérico que se apresentará a níveis abaixo dos valores de referências, a transferrina saturada também estará baixa, a capacidade total de ligação do ferro (CTLF) será alta e a ferritina baixa. (JAMES & LAING, 1994, UMBREIT, 2005 *apud* MATOS, 2012). Mesmo sendo uma opção muito empregada, a dosagem de ferro sérico possui algumas interferências, como podendo apresentar variações em sua concentração dependendo o horário, como por exemplo suas concentrações são maiores pela manhã, infecções, inflamações, mudanças no suprimento podem causar variações nesses valores. ( WORWOOD, 1997). Quando ocorre situações como processos inflamatórios é aconselhado a utilização de marcadores como proteína C reativa, onde irá auxiliar a identificação de um processo concomitante inflamatório. (PARICHA *et al.*, 2010 *apud* MATOS, 2012). Por essa e outras razões as concentrações de ferro sérico vão em muitas ocasiões apresentar variações diante da metodologia utilizada, podendo variar também com a presença de hemólise. Por essa razão a dosagem de ferro sérico feita isoladamente será considerada de valor limitado. Sendo sempre o mais correto a análise em combinação com outros parâmetros. (GROTO, 2010 *apud* MATOS, 2012).

Sendo assim, o diagnóstico da anemia ferropriva pode ser realizado de maneira laboratorial sem grandes dificuldades, contudo deve haver uma realização atenciosa dos resultados para não ocorrer erros. As dosagens devem sempre ser acompanhadas do esfregaço sanguíneo, o qual vai mostrar a morfologia dos eritrócitos, podendo eles apresentar microcitose e hipocromia. (YAMAGISHI *et al.*, 2017).

O tratamento da anemia ferropriva pode ser administrado de diversas maneiras, sendo elas: orientação nutricional, transfusão de hemácias, administração por via oral ou intravenosa compostos com ferro. O tratamento vai depender da identificação da causa que levaram a anemia. Quando ocorre a reposição de ferro na dose correta, no tempo adequado, a maioria das vezes resultam sua correção,

confirmando assim o diagnóstico. Porém vale ressaltar que tratar a anemia ferropriva sem a identificação da sua causa inicial pode acarretar em uma perda da possibilidade de se diagnosticar uma doença subjacente. (CANÇADO *et al.*, 2010)

## **4.2 Metabolismo do Ferro**

O ferro é um nutriente essencial para todos os organismos, mas ao mesmo tempo também pode se apresentar como uma importante toxicidade. (NEGRI, 2012). É um componente muito importante para a hemoglobina, citocromos, mioglobina, enzimas e metabolismo energético, mas mesmo sendo muito utilizado em várias vias do metabolismo o seu excesso no organismo pode se tornar extremamente prejudicial a saúde do indivíduo. (ATANASIU *et al.*, 2007 *apud* MATOS, 2012). Sendo assim, é essencial que a absorção, utilização e estoque do ferro esteja sempre em perfeito sincronismo, para manter sempre a manutenção correta do equilíbrio desse metal no organismo, evitando assim situações com repercussões importantes para o paciente. (GROTTO, 2010).

O ferro especialmente á eritropoiese é essencial pois tem um importante papel na síntese de hemoglobina pelos eritrócitos, e tanto seu excesso quanto a sua deficiência vai causar problemas no organismo como um todo. Dentre essas manifestações a anemia é a mais relevante e comum quanto a deficiência desse metal no organismo, (NEGRI, 2012) já o seu excesso pode causar uma toxicidade no organismo extremamente prejudicial, promovendo a geração de radicais de oxigênios que vão se catalisar formando reativos que podem causar danos a ácidos nucléicos, proteínas e membranas lipídicas (FALZACAPPA & MUCKENTHALER, 2005 *apud* MATOS, 2012).

Sendo assim, para que o equilíbrio do ferro se mantenha no organismo é necessários vários mecanismos com a função de controlar a absorção, utilização, estoque, reciclagem e o seu balanço sistêmico e celular, evitando assim seu excesso que poderá causar uma toxicidade no organismo. (MATOS, 2012)

### **4.2.1 Absorção, transporte, captação e regulação do ferro.**

O ferro se encontra na forma inorgânica, heme ou não heme disponível na nossa dieta. (MIRET *et al.*, 2003). Sua absorção ocorre pelo nosso organismo, através da reciclagem de hemácias ou da dieta.

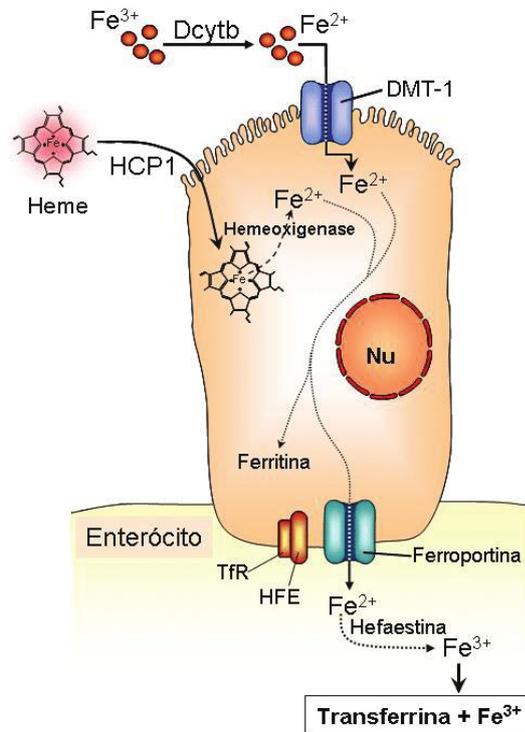
O ferro pode se apresentar de várias maneiras, o da dieta em específico é classificado como ferro heme, que é encontrado em maior quantidade nas carnes e parte da hemoglobina ou mioglobina, ou também pode ser encontrado na forma não heme, que se apresenta de várias formas em alimentos de origem vegetal e animal. A maioria encontra-se na forma férrica, a qual vai apresentar baixa solubilidade, contudo muitos produtos da digestão podem facilitar ou dificultar a sua absorção. (NEGRI, 2012).

A absorção do ferro ocorre quase inteiramente no jejuno e duodeno superior, onde suas estruturas vilosas vão aumentar a superfície de absorção (NEGRI, 2012). Ocorre a captura do ferro para o interior do enterócito através da membrana apical, essas células quebram as moléculas e movê-las para dentro dos tecidos. ( FRAZER & ANDERSON, 2005 *abud* MATOS, 2012). O trato intestinal é comumente o lugar de absorção do ferro, porém essa absorção pode ser relativa uma vez que as propriedades físicas presente no intestino vão influenciar na absorção de ferro. (NEGRI, 2012) O ferro não heme não é biodisponível, e na dieta sempre está na forma oxidada ( $Fe^3$ ) precisando assim de um processo de redução para a forma  $Fe^2$  para que assim ele seja transportado no epitélio intestinal. (SIAH *et al.*, 2006 *abud* MATOS, 2012).

A figura 1 mostra as proteínas envolvidas no processo de absorção do ferro. A partir do momento que foi reduzido para o estado ferroso  $Fe^2$  ele será transportado através do transportador de metal divalente, pois se torna substrato para essa proteína que é composta por 12 segmentos (DMT-1) (**Figura 1**) (FLEMING, 2005 *abud* MATOS, 2012). Defeitos na expressão desta proteína acarretam sérios problemas ao organismo, uma vez que ela está ligada diretamente a absorção do ferro. Humanos portadores de anemia congênita possuíam mutações de DMT-1, a falta de expressão dessa proteína fez com que camundongos morressem rapidamente após uma severa anemia. Comprovando assim a importância da DMT-1 (ANDREWS, 1999 *abud* MATOS, 2012 , NEGRI, 2012)

O heme é transportado por uma proteína transportadora a HCP-1, ela se localiza na membrana apical das células do duodeno, podendo também transportar folato. Tendo assim um papel de transportador bifuncional. Dependendo do conteúdo de ferro intracelular ocorre a regulação da quantidade de HCP-1. Quando ocorre uma deficiência de ferro vai ter uma redistribuição dessa proteína na

membrana plasmática, já se ocorrer um excesso vai ocorrer o inverso, a redistribuição da membrana do enterócito para o citoplasma. (NEGRI, 2012).



**Figura 1 – O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferriredutase; DMT-1 transportador de metal divalente-1 HCP1: proteína transportadora do heme-1 Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor da transferrina ( extraído de GROTTTO, 2008).**

Como observado na figura 1, a proteína HFE vai interagir com o receptor da transferrina TfR, que irá medir seu grau de saturação para que o eritrócito entenda a necessidade de maior ou menor absorção de ferro. Algumas mutações podem interferir nesse processo, como a mutação no gene da HFE que vai descontrolar a absorção podendo assim ocorrer o acúmulo de ferro no organismo, processo conhecido como: hemocromatose. E como não existe uma via regulada para a excreção do ferro do nosso organismo, é muito importante que a absorção do ferro esteja sempre controlada, evitando assim possíveis danos ao organismo. ( NEGRI, 2012)

Existe uma segunda maneira que faz com que o organismo adquira ferro, que é a partir da degradação das hemácias senescentes, processo conhecido como reciclagem do ferro pelos macrófagos. (GROTTTO, 2010) O tempo de vida de uma hemácia é de aproximadamente 120 dias, a partir disso as hemácias passam a ter alterações de proteínas e lipídios de membrana, o conjunto de todas essas

alterações que acontece, vão sinalizar para que os macrófagos eliminem essas células, essa eliminação vai ocorrer a partir de um processo conhecido como eriptose, podendo também ser chamada de morte programada. Sendo assim as hemácias serão fagocitadas e todos seus componentes serão degradados no interior do macrófago, essa digestão vai liberar o heme, que através de um processo específico atravessa a membrana e seu catabolismo vai ocorrer na membrana do retículo endoplasmático, tendo como produto resultando o ferro e a bilirrubina. O ferro pode ser retido no próprio macrófago dentro das moléculas de ferritina ou pode ser exportado pela FPN. ( GROTTO, 2010 ; NEGRI, 2012)

Em situações normais a absorção intestinal do ferro representa uma pequena parte do ferro total presente no nosso plasma, a maior parte é proveniente da reciclagem feita pelos macrófagos.

A principal proteína que participa do transporte do ferro é a transferrina, na qual é sintetizada no fígado. Sua afinidade com o ferro é muito alta e essa afinidade garante o transporte seguro. Contudo quando ocorre alguma situação de excesso de ferro, essa proteína fica saturada, e o ferro que não se ligar a ela ficará no plasma, e quando isso acontece ocorre um aumento de NTBI, que nada mais é que outras formas de ferro no plasma que vão se ligar a outros ligantes sem ser a transferrina. O NTBI acaba sendo assim um marcador de toxicidade do ferro, toda vez que ele aparece é resultado de um aumento de ferro circulante no plasma. (NEGRI, 2012)

O ferro comumente fica estocado na forma de ferritina nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea. (GROTTO, 2010) Sua homeostase vai ser regulada por dois mecanismos, o primeiro é através da regulação intracelular, onde os progenitores eritroides vão manter o controle da entrada de ferro na célula coordenando a produção dos componentes da hemoglobina. E através da regulação sistêmica, que envolve a regulação da absorção do ferro da dieta, no plasma sanguíneo, da concentração de ferro no fluido extracelular e liberação do ferro dos macrófagos envolvidos no processo de reciclagem do ferro e dos hepatócitos que estocam o ferro. (GROTTO, 2010 ; NEGRI 2012)

### **4.3 Talassemias**

As talassemias são doenças hematológicas hereditárias autossômicas recessivas, e fazem parte das hemoglobinopatias mais comuns espalhadas pelo

mundo. (DOTTO, 2005) É um distúrbio caracterizado pela diminuição total ou parcial das cadeias de globinas, os mais comuns são as formas alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ), onde um desequilíbrio entre essas cadeias vai resultar nas consequências clínicas dessa patologia. (HILLIARD & BERKOW, 1996 *abud* MATOS, 2012) O defeito, se encontra presente nos genes localizados no cromossomo 11 e 16, O gene 16 está ligado a produção de cadeias alfa globínicas, logo quando ocorre um defeito nele resulta na  $\alpha$ -talassemia, já a beta talassemia está relacionada no defeito localizado no cromossomo 11 resultando a  $\beta$ -talassemia. (OLIVEIRA & NETO, 2004 *abud* MATOS, 2012)

Sendo uma doença autossômica recessiva, o indivíduo talassêmico herdou um gene anormal do pai e o outro da mãe., pessoas que possuem o traço talassêmico são consideradas heterozigotos, sendo assintomáticos e muitas vezes não sabem que possuem esse traço. Por essa razão é sempre muito importante o diagnóstico dessas pessoas, pois mesmo que não apresentem o quadro clínico da talassemia, correm o risco de se relacionarem com uma outra pessoa que também possua o traço, podendo assim gerar filhos homozigotos que irão desenvolver a doença que pode muitas vezes ser bastante grave. (VARGAS & YAMAGUSHI, 2008)

A anormalidade bioquímica da talassemia é resultado da deficiência de Hemoglobinizacão dos eritrócitos formando um defeito quantitativo na síntese de hemoglobina, resultando assim uma anemia do tipo microcítica e hipocrômica. Ocorrendo uma destruição prematura das hemácias, em consequência do excesso de cadeias formando agregado instáveis que oxidam a membrana dos eritrócitos. (HILLIARD & BERKOW, 1996; HANDIN *et al.*, 2003; ZAGO *et al.*, 2005 *abud* MATOS, 2012)

Os portadores dessa patologia estão em sua maioria localizados no Sudeste Asiático, no subcontinente indiano, na zona do Mediterrâneo e Médio Oriente e na África, porém devido à migração a talassemia já não pode mais ser limitada às suas zonas tradicionais. Como mostra a figura 2, as formas mais severas da alfa talassemia estão prevalentes em regiões no Sudeste Asiático e bacia do Mediterrâneo. Já a beta talassemia possui uma prevalência de 1% em regiões ao longo da África, como mostra a figura 3. A prevalência da Beta talassemia em Portugal é bem superior no centro sul do país. (MARTINHO & POLAINAS, 2017)

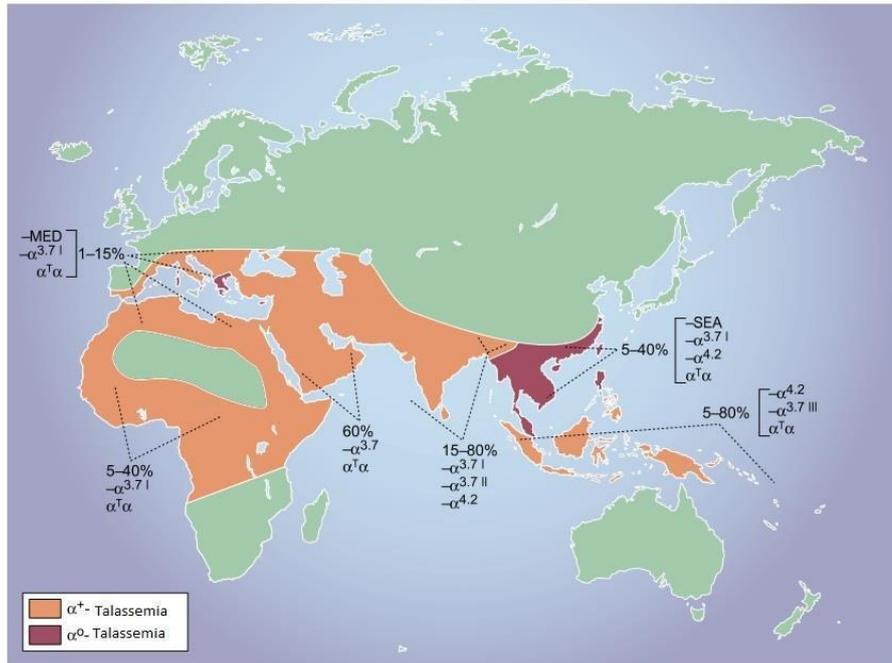


Figura 2 - Distribuição global das mutações de alfa talassemia. (Extraído de MARTINHO & POLAINAS, 2017)

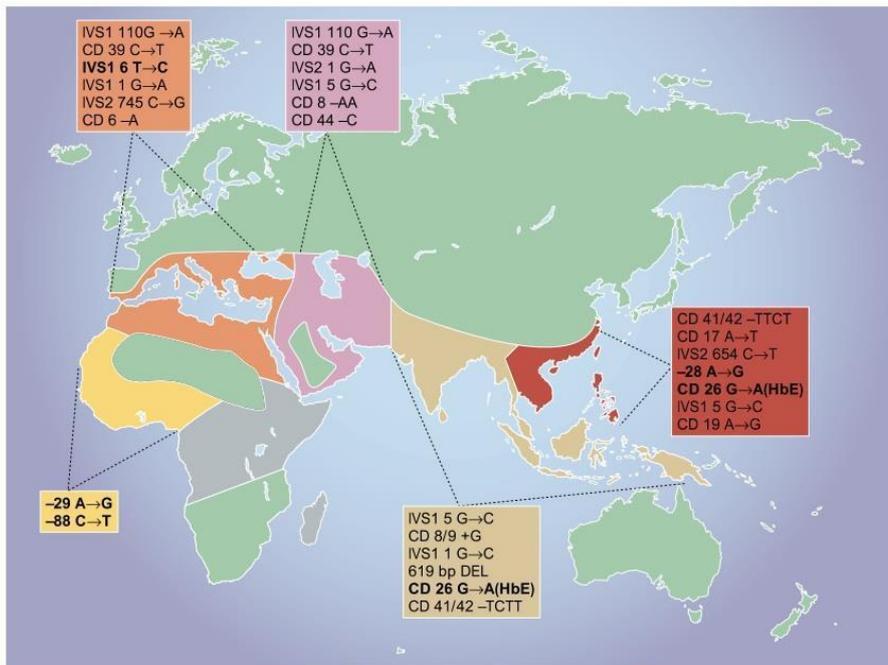


Figura 3- Distribuição global das mutações de beta talassemia. (Extraído de MARTINHO & POLAINAS, 2017)

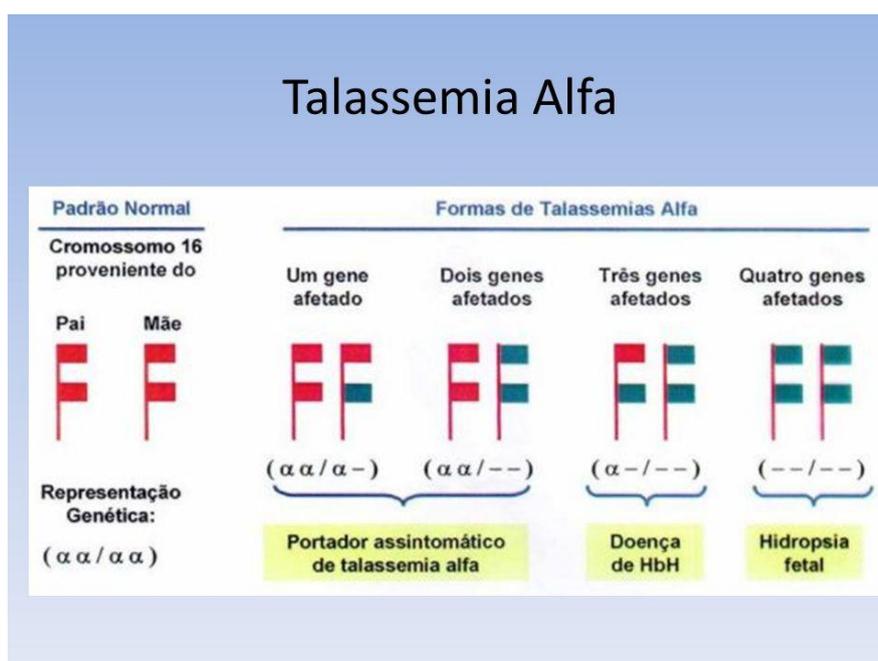
No Brasil, resultado da grande migração de povos originados desses continentes, as hemoglobinopatias tem uma frequência significativa, sendo reflexo da nossa enorme diversidade étnica. (PENNA *et al.*, 2010)

### 4.3.1 - $\alpha$ -talassemia

A  $\alpha$ -talassemia está associada à deficiência da síntese de uma ou mais cadeias alfa da hemoglobina. (PENNA *et al.*, 2010) Devido a essa deficiência, vai ocorrer uma síntese não balanceada de cadeias globínicas gerando anormalidade hematológica que irão refletir em doenças. (CHEN *et al.*, 2000; LAFFERTY *et al.*, 2007)

A alfa talassemia é codificada por quatro genes ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ), dois genes (HBA1 e HBA2) em cada cópia do cromossomo 16, resultando assim um total de 4 genes codificando a síntese dessa globina. A deficiência desses genes vai resultar na ausência de cadeias  $\alpha$  resultando ao excesso de cadeias  $\beta$  e  $\gamma$  formando assim tetrâmeros instáveis que possuem grande afinidade com o oxigênio não fornecendo as células em tensões fisiológicas gerando uma grave hipóxia, situação da qual é incompatível com a vida resultando um quadro com morte fetal (SINGER, 2009 *abud* MATOS, 2012).

Agora quando ocorre uma deficiência de três genes, a doença acompanha uma anemia intensa, sendo necessária a transfusão sanguínea periodicamente. Já quando ocorre a deleção de dois genes da cadeia alfa resulta em microcitose e hipocromia podendo ocorrer uma variação no grau de anemia. E com a deficiência de apenas um gene se torna clinicamente assintomática, mais conhecida como “forma silenciosa”. (LEUNG *et al.*, 2008 *abud* MATOS, 2012)



**Figura 4- Localização dos genes que controlam a produção de globinas alfa no cromossomo 16. (Extraído DOTTO, 2005)**

Para diagnóstico da alfa talassemia a eletroforese de hemoglobina é muito utilizado uma vez que esse método mostra a diminuição variável das hemoglobinas normais, uma banda de migração corresponde a cadeia beta, que será visível aos casos mais graves. Outro método utilizado para esse diagnóstico é a pesquisa de HbH, a HbH é uma hemoglobina instável que vai se precipitar nos eritrócitos, contudo o numero de hemácias possuindo essa proteína vai variar sendo mais elevado apenas em síndromes com maior excesso de cadeias beta, por consequência disso nessa técnica a ausência não vai excluir o diagnóstico, principalmente em caso de portador silencioso por consequência disso essa é uma técnica considerada de baixa sensibilidade principalmente para detectar o traço talassêmico, por isso deve sempre ser utilizada como um teste confirmatório. (HARTWELL *et al.*, 2005 *abud* MATOS, 2012)

O diagnóstico genético é de suma importância, não apenas para diagnosticar a patologia molecular, mas também para identificar o traço heterozigoto, diminuindo assim o risco de gerar indivíduos com doenças de HbH e síndrome da hidropisia fetal. (PENNA *et al.*, 2010)

#### **4.3.2 $\beta$ - talassemia**

Dentre as talassemias a  $\beta$ -talassemia é a forma com alto grau de morbidade e mortalidade, causadas pela intensidade de anemia hemolítica. (MELGAREJO, 2015) Elas fazem parte de um grupo de distúrbios genéticos da hemoglobina que ocorre a ausência ou redução da síntese na produção de cadeias  $\beta$ , o grau de redução vai ser determinado pelo tipo de mutação que ocorreu no cromossomo 11 (Figura 5) (WEATHERALL, 1998 *abud* MATOS 2012) Como acontece na alfa talassemia, a síntese ineficaz de cadeias  $\beta$  vai proporcionar um desequilíbrio resultando a um excesso de globinas alfa, onde as mesma vão se agregar nos precursores dos glóbulos vermelhos, gerando uma maturação de glóbulos vermelhos anormais e destruição prematura na medula óssea. (MARTINHO & POLAINAS, 2017)

Uma pessoa não portadora da  $\beta$ -talassemia possui os dois genes beta ( $\beta/\beta$ ) provenientes do genes do cromossomo 11 dos pais. Quando ocorre o bloqueio de um dos genes ( $\beta/-$ ) o portador é considerado como possuindo uma  $\beta$ -talassemia

menor, podendo assim ser assintomáticos e só serão descobertos durante uma investigação mais afunda de uma anemia microcítica, hipocrômica discreta e persistente. Já a talassemia  $\beta$ -maior é a forma severa da doença, pois ocorre a ausência total dos genes beta. (MARTINHO & POLAINAS, 2017) O desbalanceamento das cadeias funcionais beta gera um acúmulo das cadeias alfa, que irão precipitar dentro dos eritrócitos formando os corpos de inclusão, essa consequência causa danos para as hemácias que irá ocasionar um quadro de anemia, que faz parte das principais manifestações clinicas dessa talassemia. Ocorre um aumento no processo oxidativo porque o ferro não vai estar ligado ao grupo heme e vai se encontrar livre na circulação sanguínea, esse ferro livre vai lesionar ainda mais os eritrócitos contribuindo para sua destruição precocemente. (MELGAREJO, 2015)

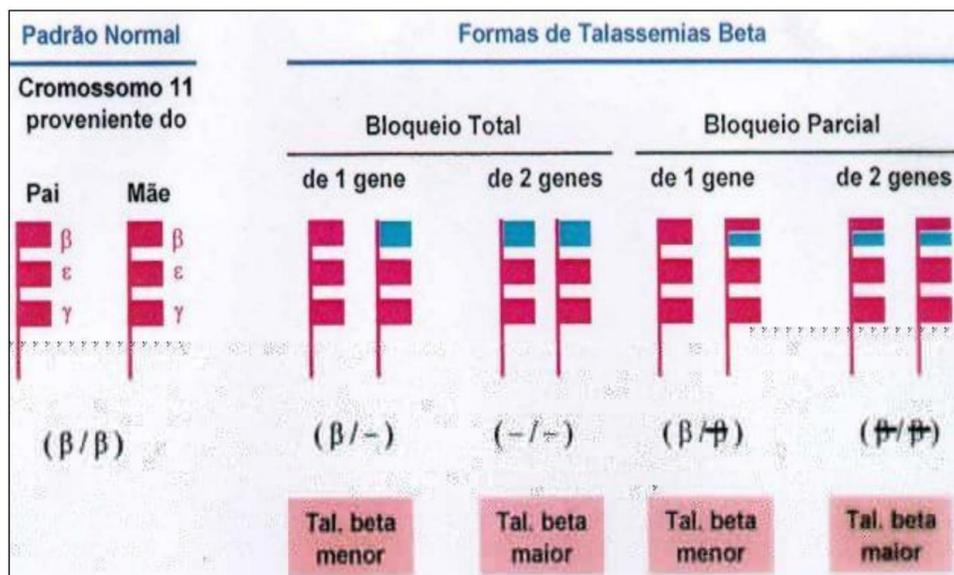


Figura 5- Localização dos genes que controlam a produção de globinas beta no cromossomo 11. (Extraído DOTTO, 2005)

A eletroforese de hemoglobina na  $\beta$  - talassemia vai mostrar uma diminuição ou ausência da  $HbA^2$  relacionado a deficiência da síntese de cadeias  $\beta$ . Já o indicador para  $\beta$  -talassemia menor é o aumento de  $HbA^2$  mesmo que exista outras situações que essa proteína também se encontra aumentada. Já no exame microscópio vai apresentar anisopoiquilocitose, ou seja, presença de hemácias em tamanhos variados, e a contagem de Reticulócito são proporcionais ao grau de hemólise. (SARNAIK, 2005; *abud* MATOS, 2012)

#### **4.4 Diferenciação entre anemia ferropriva e talassemias menores**

A microcitose é um aspecto laboratorial muito importante no momento de diferenciar alguns diagnósticos, pois é uma manifestação que está presente em várias anemias, podendo assim limitar o diagnóstico clínico. É uma manifestação que é identificada facilmente em exames comuns e simples, como o hemograma. Porém é importante ressaltar que, quando o diagnóstico é apenas baseado nos parâmetros do hemograma, o que muitas vezes acontece, a talassemia menor poderá facilmente ser diagnosticada erroneamente como uma anemia ferropriva, tornando assim um sério problema para o paciente, uma vez que são duas patologias com prognósticos e tratamentos inteiramente diferentes, já que a anemia ferropriva precisa ser corrigida com ferro, e no caso da talassemia menor, essa conduta deve ser evitada. ( MELO *et al.*, 2002 *abud* MATOS, 2012)

A diferenciação das anemias microcíticas, deve principalmente ter uma atenção maior em populações que possuem várias etnias, apresentando assim diferentes causas, prognósticos e tratamentos. E se o diagnóstico for baseado apenas em dados eritrocitométricos e morfológicos, a possibilidade de ocorrer um diagnóstico errado vai se tornar grande. (ELDIBANY, 1999 *abud* HENNEBERG *et al.*, 2008) O RDW é um índice que se apresenta no hemograma que pode contribuir muito para que ocorra essa diferenciação, uma vez que o índice de anisocitose eritrocitária vai mostrar o grau de heterogeneidade no tamanho das hemácias, diferenciando assim as anemias com presença de eritrócitos homogêneos, como acontece na talassemia menor, daquelas que vão apresentar heterogeneidade na distribuição do tamanho das hemácias, o que acontece na anemia ferropriva. (MARTINHO & POLAINAS, 2017)

A anemia microcítica e hipocrômica por deficiência em ferro, também pode ser observada nas talassemias e por isso é considerado fácil um diagnóstico errôneo, e para que isso não aconteça é importante que exija atenção em alguns pontos específicos, como mostra a figura 6. É importante caracterizar que nos portadores de alfa talassemia o VGM e a HGM vão estar diminuídos de forma ligeira a moderada com GV normais ou ligeiramente microcítos; e nos portadores da beta talassemia o VGM e HGM vão se apresentar reduzidos com valores significativos. (MARTINHO & POLAINAS, 2017)

	Normal	ADF	$\beta$ talassemia	$\alpha$ talassemia
VGM	$\geq 80$	$< 80$	$< 80$	$< 80$
Ferritina	Normal	Diminuída	Normal	Normal
Hb A <sub>2</sub> (%)	$< 3,5$	$< 3,5$	$> 3,5$	$< 3,5$
Outras Hb	N/A	N/A	Hb A diminuída Hb F aumentada	Recém-nascidos podem apresentar Hb H ou Hb de Bart

Figura 6- Diagnóstico diferencial de ADF e talassemias, baseado no VGM, na ferritina e na análise de Hb. (Extraído de DOTTO, 2005)

#### 4.4.1 Hemograma

As talassemias fazem parte dos distúrbios genéticos mais comuns no mundo, e mesmo que as anemias não sejam consideradas uma condição clínica grave pela maioria dos médicos, também são muito comum na população mundial. Por isso é tão importante a tentativa de aperfeiçoar o diagnóstico diferencial entre essas patologias utilizando, se possível, apenas um hemograma, já que é um exame que faz parte das rotinas laboratoriais e de fácil acesso para população de qualquer faixa etária, uma vez que a possibilidade que grande parcela da população não se dispõe de recursos para exames mais detalhados, e não foram solicitados na clínica médica. (SIRDAH et al., 2008 abud MATOS, 2012)

## **5- CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A consequência da migração entre populações de diferentes partes do mundo nos últimos séculos, ocasionou a dissipação de várias doenças genéticas hereditárias. Entre elas a hemoglobinopatias, que hoje são consideradas um grande problema de saúde pública, pois afetam muitas regiões com frequências diferentes. A talassemia, faz parte do grupo dessas doenças e possui um grande impacto na saúde, normalmente porque indivíduos heterozigotos na maioria das vezes passam toda a sua vida sem serem devidamente diagnosticado, pois são assintomáticos ou possuem uma ligeira anemia, aumentando assim o risco de gerarem filhos homozigotos, que apresentaram elevadas taxas de morbidades, pois são resultante de uma gravidez com pais heterozigotos.

As anemias, fazem parte do quadro clínico das hemoglobinopatias e por isso é tão importante um diagnóstico correto e preciso. A microcitose é um parâmetro, que se encontra presente nos principais distúrbios, como anemia ferropriva e talassemias. Porém esse diagnóstico diferencial das anemias microcíticas podem apresentar custos significativos por serem complexos em sua investigação laboratorial

A revisão de literatura apresentada nesse estudo mostrou a grande importância clínica de um bom diagnóstico mesmo nos primeiros exames de um paciente, como o hemograma, para que assim o paciente seja diagnosticado corretamente desde o início. Pois é muito comum logo de início relacionar a presença de microcitose a uma anemia ferropriva, e esse estudo mostrou que a microcitose vai estar presente em muitas outras patologias, como as talassemias menores, por exemplo. O diagnóstico dessas talassemias é facilmente negligenciados pelo clínico quando ele se depara com o quadro de microcitose, acompanhado de níveis mesmo que discreto de anemia, e de primeira mão o tratamento com suplementos férricos são a primeira opção, entretanto, as talassemias são patologias na qual exigem tratamentos completamente opostos ao da anemia ferropriva.

Portanto, é muito importante, um bom diagnóstico desde o início, relacionando os sintomas do paciente, junto ao hemograma e suas queixas, pois a ausência do diagnóstico de uma hemoglobinopatia vai prejudicar programas de aconselhamento genético, que vão evitar possíveis acontecimentos de descendentes homozigotos.

## 6- REFERÊNCIAS

CANÇADO, R. D. Talassemias alfa. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v.28, n. 2, p. 81-87, mar. 2006.

CANÇADO, R. D.; LOBO, C.; FRIEDRICH, J. R. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v.32, p.121-128, jun. 2010.

DE SOUZA QUEIROZ, S.; DE, M.; TORRES, A. ARTIGO DE REVISÃO S298 *Jornal de Pediatria* Anemia ferropriva na infância Iron deficiency anemia in children. **S298 Jornal de Pediatria**, v. 76, 2000.

FERNANDES, C.; TAVARES, F.; PRETO, R. **Estudo dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento das anemias hipocrômicas microcíticas em crianças na fase escolar**, Tese de doutorado apresentada ao programa de pós-graduação em Biociências aplicadas á farmácia para obtenção do título de doutor em Ciências, Ribeirão Preto, 2011.

FLEURY, M. K. et al. Anemia ferropriva e  $\beta$ -talassemia heterozigota: aspectos laboratoriais e diagnóstico diferencial. **RBAC. Revista brasileira de análises clínicas**. v. 35, p. 51-54, 2003.

FREIRE, S. et al. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA  
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FERROPRIVE ANEMIA. **RRS- FESGO**, v. 03, n. 1, p. 124–131, 2020.

GREICK, K. et al. Dificuldades na identificação laboratorial da talassemia alfa  
Difficulty on laboratory identification of alpha thalassemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 2, p. 91-97, abril 2010.

GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro, **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v. 32, p. 8-17, 2010.

GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 5, p. 390-397, 1 out. 2008.

MARTINS, M. F. Caracterização clínica e hematológica do adulto com beta talassemia, dissertação (Mestrado em Patologia)- Departamento de Patologia e Medicina, **Universidade Federal do Ceará**, Ceará, 2010.

MATOS, J. et al., O papel do RDW, da morfologia eritrocitária e de parâmetros plaquetários na diferenciação entre anemias microcíticas e hipocrômicas. **Revista Brasileira de Hemoterapia**, 2008.

MATOS, J. F. Avaliação do desempenho de um novo índice na diferenciação entre anemia ferropriva e talassemias menores. **Repositório.ufmg.br**, 25 jun.2012.

MATOS, J. F. et al. O hemograma nas anemias microcíticas e hipocrômicas: aspectos diferenciais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 4, p. 255-258, 1 ago. 2012.

MELGAREJO, C.R.V, **Beta talassemia menor: aspectos clínicos e laboratoriais**. Tese (trabalho de conclusão de curso)- UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO” UNESP, Araraquara, 2015.

MIRET, S.; SIMPSON, R. J.; MCKIE, A. T. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. **Annual Review of Nutrition**, v. 23, p. 283-302, 2003.

OLIVEIRA, Joze B.; MORAES, karem C. M. Hemoglobinopatias: uma questão de saúde pública, **Revista Latino Americana de Iniciação Científica**, Paraíba, v. 43, n. 3, p. 409-414, jun. 2009.

SANTANA, S.; POLAINAS, G. **Talassemia Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens terapêuticas**. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada á Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, 2017.

TEIXEIRA, P. M. Hemoglobinopatias – diagnóstico e Terapêutica, **Revista da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**, Coimbra, v. 26, n. 3, p. 505-597, mar. 2014.

TOMÉ-ALVES, R. et al. Hemoglobinas AS/alfa talassemia: importância diagnóstica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, p. 388-394, 1 dez. 2000.  
VARGAS, S. P, YAMAGUSH, M. U, Diagnóstico laboratorial para talassemias, **Revista saúde e pesquisa**, v. 1, n. 1, p. 85-88, jan./abr. 2008.

VICARI, P.; FIGUEIREDO, M. S. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 29-31, 1 jun. 2010.

YAMAGISH, J. A. et al. ANEMIA FERREPRIVA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. **repositório.unifaema.edu.br**, 2017.