

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
Rua: Bonfá Natale, 1860 – Bairro Santos Dumont
15020130 – São José do Rio Preto – SP

Curso de Pós-Graduação “ Lato Sensu” em Hematologia Clínica e Laboratorial

Paula Fernanda Passianoto Megid

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS DAS ANEMIAS MICROCÍTICAS E
HIPOCRÔMICAS**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2016

Paula Fernanda Passianoto Megid

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS DAS ANEMIAS MICROCÍTICAS E
HIPOCRÔMICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de pós-graduação “Lato Sensu” em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia, como requisito para obtenção do título de Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2016

Ficha catalográfica

Megid, Paula Fernanda Passianoto.

Alterações laboratoriais das anemias microcíticas hipocrômicas. Paula Fernanda Passianoto Megid. São Jose do Rio Preto - 2016.

Trabalho de Conclusão do Curso de Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial – Academia de Ciências e Tecnologia- São Jose do Rio Preto- SP

Palavras chave. 1. Anemias hipocrômicas. 2. Síndromes Talassêmicas. 3. Anemia Ferropriva

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS DAS ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÔMICAS

Paula Fernanda Passianoto Megid

RESUMO

As anemias microcíticas e hipocrômicas são de grande importância clínica, a anemia mais comum é anemia por deficiência de ferro, no entanto, existem também as talassemias, anemia por doenças crônicas, anemia sideroblástica entre outras. O diagnóstico dessas patologias é muito importante, pois cada uma tem causas próprias, patogenias, prognósticos e tratamentos diferentes. Em uma rotina laboratorial pode-se dizer que um paciente está com anemia quando a hemoglobina estiver abaixo de 11g/dL. Os índices hematimétricos e o esfregaço sanguíneo em um hemograma levam a suspeita de uma anemia microcítica e hipocrômica. Atualmente existe uma série de exames chamados exames padrão-ouro, sendo eles: avaliadores do metabolismo do ferro e a eletroforese de hemoglobina e podem direcionar o profissional em seu diagnóstico.

Palavras-chave: anemias hipocrômicas, síndromes talassêmicas, anemia ferropriva, diagnósticos das anemias hipocrômicas

ABSTRACT

The microcytic and hypochromic anemias are of great clinical importance, the most common anemia is iron deficiency anemia, however, there are also thalassemia, anemia due to chronic diseases, sideroblastic anemia among others. The diagnosis of these diseases is very important because each has its own causes, pathogens, different prognoses and treatments. In a laboratory routine can be said that a patient is anemic when hemoglobin is below 11g / dl . The RBC indices and blood smear on a blood test lead to suspicion of a microcytic and hypochromic anemia. Currently there is a series of tests called gold standard tests, namely: iron metabolism evaluators and hemoglobin electrophoresis and can direct the professional in their diagnosis.

Keywords: hypochromic anemia, thalassemia syndromes, iron deficiency anemia, diagnosis of hypochromic anemias

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	06
1.1 Objetivo geral	07
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	07
2.1 Eritropoese	07
2.2 Anemia	08
2.3 Anemia microcíticas e hipocrômicas	09
2.4 Anemia ferropriva.....	09
2.5 Síndromes talassêmicas	09
2.6 Anemia de doença crônica	10
2.7 Anemia sideroblástica	11
3 METODOLOGIA.....	12
4 RESULTADOS	12
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
REFERÊNCIAS.....	17

1. INTRODUÇÃO

São várias situações que acarretam o desequilíbrio entre a oferta e consumo de ferro, resultando em uma ferropenia. Por causa dessa alta prevalência dessa anemia, é fundamental a identificação de suas causas, bem como diferenciá-la de outras patologias distintas. (FIGUEIREDO; VICARI, 2010)

O diagnóstico diferencial das anemias microcítica e hipocrômica são muito importantes, devido essas patologias apresentarem diferentes causas, patogênese, prognóstico e tratamentos. (MATTOS, J.F., et al, 2008)

Na rotina laboratorial, pode-se dizer que um paciente está com anemia quando a hemoglobina apresenta resultado abaixo de 11g/dL no sangue para mulheres e crianças, já para homens o valor é 12g/dL (VERRASTRO, A; et al. 2005).

A anemia considerada leve geralmente não causa sinais e sintomas, mas eles estão presentes quando a hemoglobina estiver abaixo de 9 a 10g/dL.

Já em anemias severas (hemoglobina de 6g/dL) pode-se observar sintomas discretos quando a instalação for de forma gradual. (HOFFBRAND, MOSS, 2013)

A anemia microcítica mais comum é a anemia ferropriva, caracterizada pela diminuição do volume corpuscular médio (VCM), frequentemente acompanhada pela diminuição da hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração corpuscular média (CHCM) geralmente associada a presença de hipocromia. (VICARI P et al, 2010). Entretanto, a anemia microcítica pode apresentar-se devido outras causas como: talassemias, anemias por doenças crônicas, anemia sideroblástica e intoxicação por chumbo. (FIGUEIREDO; VICARI, 2006)

Nos dias de hoje, o protocolo aceito para o diagnóstico das anemias microcíticas hipocrômicas envolve os chamados exames padrão-ouro, que são aqueles avaliadores do metabolismo do ferro e a eletroforese de hemoglobina. (MATTOS, J.F., et al, 2008)

Baseando-se em uma revisão literária o estudo tem por objetivo discutir as alterações laboratoriais das anemias microcítica e hipocrômica.

1.1 Objetivo Geral

O estudo tem por objetivo descrever e discutir as alterações laboratoriais das anemias microcítica e hipocrômica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Eritropoese

Por dia, são produzidos em torno de 10^{12} , novos eritrócitos (glóbulos vermelhos), por meio do processo complexo e regulado pela eritropoese. A renovação ocorre em razão da proliferação e maturação das células tronco e células progenitoras pluripotenciais que, respondendo a estímulos específicos, são capazes de manter qualitativa e quantitativamente a homeostase. (OLIVEIRA, NETO, OSHIRO, 2004)

Iniciada pela célula-tronco, a eritropoese passa pelas células progenitoras CFU_{GEMM} (unidades formadoras de colônias granulocíticas, eritróides, monocíticas e megacariocíticas), BFU_E (unidades de formação explosiva eritroide) e CFU_E (unidade formadora de eritroide) até o primeiro precursor eritroide, o proeritroblasto, com sua estrutura identificável na medula óssea. (HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H., 2013)

Após o primeiro eritroide, o proeritroblasto, por causa da ação de fatores maturativos, diferencia-se nas seguintes células: eritroblasto basófilo, eritroblasto policromático, eritroblasto ortocromático e reticulócito, que é liberado para corrente sanguínea periférica. Depois de 24 a 48 horas após perder o seu núcleo, passa a ter o nome de eritrócito e tem uma vida média de 120 dias. (VERRASTRO, A; et al. 2005)

A eritropoese é regulada pelo hormônio eritropoietina (EPO), sendo 90% do hormônio produzido nas células intersticiais peritubulares renais e 10% no fígado e em outros lugares. Não há reservas pré-formadas, o estímulo para a produção de eritropoietina se dá devido a tensão de oxigênio (O₂) nos tecidos renais. (HOFFBRAND, MOSS, 2013)

A hipóxia colige fatores (HIF-2 α e β) que estimulam a produção de eritropoietina. A produção de eritropoietina conseqüentemente aumenta na

anemia, devido a incapacidade da hemoglobina de liberar O_2 normalmente por algum motivo metabólico ou estrutural. (HOFFBRAND, MOSS, 2013)

Para que a eritropoese aconteça de maneira completa e eficiente, são necessários alguns pré-requisitos básicos como: medula óssea íntegra, fatores estimulantes para a formação de colônias eritróides, fatores nutricionais para a proliferação, diferenciação e amadurecimento dos precursores em eritrócitos e principalmente a formação de todos os seus constituintes, em especial a hemoglobina. (OLIVEIRA, NETO, OSHIRO, 2004)

A hemoglobina é a principal proteína intracelular dos eritrócitos, uma molécula tetramérica composta por duas cadeias de globina do tipo α e duas cadeias do tipo β , portanto é um tetrâmero de cadeias polipeptídicas sendo cada uma delas ligadas a um grupo prostético, o heme constituído de um anel pirrólico de tetraporfirina IX, que contém um átomo de ferro central, em seu estado reduzido (Fe^{++}). (VERRASTRO, 2005; COSTA, SONATI, 2008; VARGAS, YAMAGUSHI, 2008)

A função da hemoglobina é absorver e transportar o O_2 no sangue dos pulmões para os tecidos. Isso ocorre graças à capacidade de seus átomos de ferro se ligar com o O_2 , reversivelmente (FORGET, 2001; BEUTLER, 2006;).

O sangue de um adulto normal é composto por três diferentes tipos de hemoglobinas A_1 , A_2 e Fetal, sendo que o principal componente é a hemoglobina A que possui estruturas moleculares $\alpha_2\beta_2$ correspondendo aproximadamente 96 a 98% da hemoglobina humana, o restante da hemoglobina em um adulto, cerca de 2,5 a 3,7%, é de A_2 , formadas pelos pares $\alpha_2\delta_2$ e a hemoglobina Fetal formada pelos pares $\alpha_2\gamma_2$, cerca de 0 a 1% (HOFFBRAND, MOSS, 2013; OLIVEIRA, NETO, OSHIRO, 2004).

2.2 Anemia

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), anemia é uma condição no qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal.

Rotineiramente pode-se dizer que um paciente está com anemia quando apresenta a hemoglobina abaixo de 11g/dL no sangue quando mulheres e crianças e 12g/dL quando homens. (VERRASTRO, A; et al. 2005).

Em uma anemia leve geralmente não existem sinais e sintomas, mas eles estão presentes quando a hemoglobina estiver abaixo de 9 a 10g/d., já em uma anemia severa (hemoglobina de 6g/dl) pode-se observar sintomas discretos quando a instalação for de forma gradual (HOFFBRAND, MOSS, 2013).

A anemia é classificada em três grupos: microcítica e hipocrômica, normocítica e normocrômica, e a macrocítica. (NAOUM, PC; NAOUM FA, 2008)

2.3 Anemias microcíticas e hipocrômicas

A anemia microcítica mais comum é a anemia ferropriva, caracterizada pela diminuição do volume corpuscular médio (VCM), frequentemente acompanhada pela diminuição da hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração corpuscular média (CHCM), associado a presença de hipocromia. (VICARI P et al, 2010). No entanto, a anemia microcítica pode apresentar-se devido outras causas como: talassemias, anemia por doenças crônicas, anemia sideroblástica e intoxicação por chumbo (FIGUEIREDO; VICARI, 2006).

2.4 Anemia ferropriva

É uma anemia por carência de ferro com caráter sistêmica e múltiplos sintomas, que atingem praticamente todas as células do organismo, visto ser um participante de várias reações oxido-redução, bem como fundamental para o sistema imunológico. São várias situações que acarretam o desequilíbrio entre a oferta e consumo de ferro, resultando em uma ferropenia.

Por causa da alta prevalência dessa anemia, é fundamental a identificação de suas causas, bem como diferencia-las de outras patologias distintas (FIGUEIREDO; VICARI,2010)

2.5 Síndromes talassêmicas

Talasseмии são consideradas um conjunto heterogêneo de doenças hereditárias. Apresentam um ou mais defeitos na síntese das cadeias globina

da hemoglobina, por mutação gênica, e causam uma anemia hemolítica com hipocromia nos eritrócitos (SANTOS, 2011).

Pode ser subdividida em um grupo heterogêneo de cadeias globínicas, como: alfa (α), beta (β), delta (δ), delta-beta ($\beta\delta$), gama-delta-beta ($\beta\delta\gamma$) talassemias, sendo que as mais frequentes são as formas α e β talassemia (SAKAMOTO, et al., 2008). No tipo α os genes responsáveis pelas sínteses estão localizados no braço curto do cromossomo 16 e no tipo β no braço curto do cromossomo 11 (OLIVEIRA, NETO, OSHIRO, 2004).

Podem ocorrer em mutações ou deleções, resultando na ausência de produção das cadeias globínicas (β^0 e α^0) ou na redução da produção destas cadeias (β^+ e α^+) (TAVARES, 2011). A restrição da síntese pode acontecer nas cadeias da Hemoglobina A₂, da Hemoglobina Fetal ou da Hemoglobina Gower₂ (SANTOS, 2011).

Em relação à clínica, a doença pode ser classificada em talassemia maior (talassemia *major*), forma mais grave, sintomática e dependente de transfusão; talassemia intermediária (talassemia *intermedia*) apresentação mais rara, em que há manifestações clínicas como anemia e esplenomegalia, menos intensas e não dependentes de transfusão; e talassemia menor (talassemia *minor*) identifica os heterozigotos que são assintomáticos e somente identificados por exames laboratoriais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

2.6 Anemia de doença crônica

A anemia de doença crônica é uma das causas mais frequentes e acomete pacientes com várias doenças inflamatórias crônicas e doenças malignas, devido aos elevados níveis de citocinas inflamatórias, que interferem na utilização da eritropoietina e no metabolismo do ferro. Os valores de hemoglobina variam entre 9 e 11 g/dL e normalmente é assintomático. (HOFFBRAND, MOSS, 2011; FIGUEIREDO, VICARI, 2010).

Essa anemia é normocítica e normocrômica, mas podendo ser microcítica e hipocrômica. Esta patologia causa alterações nos resultados dos testes de triagem na avaliação do perfil do ferro, por isso a adequada diferenciação entre

a anemia de doença crônica e anemia ferropriva deve ser feita através da mensuração tecidual do ferro, que pode ser realizada pela medida do receptor solúvel da transferrina. (FIGUEIREDO, VICARI,2010)

2.7 Anemia sideroblástica

Essa anemia pertence a um grupo heterogêneo de desordens com duas características em comum: presença de sideroblastos em anel na medula óssea e biossíntese da heme prejudicada. Geralmente de transmissão hereditária, está ligada ao cromossomo X, e leva a um defeito no metabolismo mitocondrial ainda não muito claro, podendo ser também uma doença adquirida. (FIGUEIREDO, VICARI,2010)

São caracterizadas nessa anemia, presença de sideroblastos e aumento do estoque de ferro particularmente na medula óssea (FIGUEIREDO, VICARI,2010; NAOUM, PC; NAOUM FA, 2008)

A classificação das anemias sideroblásticas se divide em hereditária, ligada ao cromossomo X e autossômica ou adquirida, que pode ser de causa idiopática e associada a mielodisplasia, alcoolismo, drogas, deficiência de cobre e intoxicação por chumbo. (NAOUM, PC; NAOUM FA, 2008)

Os sintomas nesses pacientes são de uma anemia usual, como fadiga, diminuição da tolerância à atividade física e tonturas. É importante a investigação do histórico familiar a procura de casos de anemia, especialmente em parentes do sexo masculino. (FIGUEIREDO, VICARI,2010)

A anemia pode ser classificada de moderada a grave, com níveis de hemoglobina variantes de 4 a 10g/dL. No esfregaço de sangue pode-se encontrar hipocromia, microcitose e/ou bosofilia. A população de eritrócitos são dismórficas e é característica de mulheres portadoras de condições hereditárias. (FIGUEIREDO, VICARI,2010)

3. METODOLOGIA

O estudo baseia-se em uma revisão literária por meio da análise de publicação disponível em base de dados na literatura nacional e internacional. Foram coletados no período de janeiro a maio de 2016 e para a construção do estudo compreenderam publicações do ano de 2001 a 2013. Foram utilizadas como fonte, as bases de dados virtuais, tais como: as bases da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, BIREME), Scientific Electronic Library Online (SciELO), e Google acadêmico.

A partir do tema do estudo, foram realizadas as etapas para a identificação do material após a pesquisa na base de dados, e se deram por meio da leitura exploratória, sendo o critério utilizado para a escolha: artigos, monografias e livros que estavam disponíveis gratuitamente na base de dados, os disponíveis para leitura na íntegra, e os que melhor se adequavam ao tema estudado. Como descritores foram utilizados: anemias hipocrômicas, síndromes talassêmicas, anemia ferropriva, diagnósticos das anemias hipocrômicas.

Após a seleção para o estudo, foram feitas as leituras e análises dos textos. Para compor a pesquisa foram analisados 13 trabalhos que abordavam a temática, sendo 05 artigos científicos e 08 livros.

4. Resultados

O diagnóstico diferencial das anemias microcíticas e hipocrômicas é de muita importância, devido cada uma delas apresentar diferentes causas, patogênese, prognóstico e tratamentos. (MATTOS, J.F., et al, 2008)

A história clínica tem grande importância, pois pode revelar a fonte da hemorragia que pode levar à deficiência de ferro ou à presença de uma doença crônica. Entretanto, o exame físico é útil para a determinação do local da hemorragia, das características de doença inflamatória crônica ou maligna, e em algumas hemoglobinopatias, a presença de esplenomegalia e de deformidades ósseas. (HOFFBRAND, MOSS, 2013)

Nos dias de hoje, o protocolo aceito para o diagnóstico das anemias microcíticas hipocrômicas envolve os chamados exames padrão-ouro, que são aqueles avaliadores do metabolismo do ferro e a eletroforese de hemoglobina. (MATTOS, J.F., et al, 2008)

A anemia por deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia em todo o mundo. Na anemia ferropênica, a ferritina sérica, o ferro sérico e a saturação da transferrina estão diminuídas. (HOFFBRAND, MOSS, 2013)

Geralmente usa-se a dosagem de ferro sérico e da Capacidade total de ligação de ferro (TIBC) ou, como alternativa da ferritina sérica para confirmar o diagnóstico de deficiência de ferro. A cromatografia de alta resolução da hemoglobina (HPLC) ou eletroforese com dosagem de Hb A₂ E Hb F que é feita em pacientes com suspeita de talassemia ou outra hemoglobinopatia. (HOFFBRAND, MOSS, 2013)

Tabela 1. Diagnóstico diferencial de uma anemia hipocrômica

	Deficiência de ferro	Doença inflamatória crônica	Traços talassêmicos (α ou β)	Anemia Sideroblástica
VCM/HCM	Diminuídos proporcionalmente à severidade da anemia	Normal ou levemente diminuídos	Diminuídos; muito baixo para o grau de anemia	Em geral diminuídos no tipo congênito, mas o VCM é geralmente alto no tipo adquirido
Ferro sérico	Diminuído	Diminuído	Normal	Alto
TIBC	Alta	Diminuída	Normal	Normal
Ferritina sérica	Baixa	Normal ou alta	Normal	Alta
Depósitos de ferro na medula óssea	Ausentes	Presentes	Presentes	Presentes
Ferro nos eritroblastos	Ausentes	Ausente	Presentes	Formas em anel
Eletroforese de hemoglobina	Normal	Normal	HbA ₂ , alta na forma β	Normal

Fonte: HOFFBRAND, MOSS, 2013, p 43.

O exame de medula óssea é indispensável se houver suspeita de anemia sideroblástica, mas, em geral, não é necessário no diagnóstico de outras

anemias hipocrômicas. As anemias sideroblásticas observa-se pela presença significativa de sideroblastos em anel na medula óssea. (HOFFBRAND, MOSS, 2013)

TABELA 2. Alterações laboratoriais das anemias microcíticas e hipocrômicas.

	Ferropênicas	Talassemia Menor	Sideroblástica
Idade prevalente	Criança	Todas	Hereditária adquirida (>40 anos)
C.E. (x10¹²/L)	4,7	5,6	3,8
Hb (g/ Dl)	11,0	11,0	10,5
Ht (%)	34	36	31
VCM	73	64	81
HCM	23	20	27
CHCM	32	31	33
Morfologia	Micro/hipo	Micro/hipo	Dismórfica
Reticulócitos	Diminuído	Normal	Diminuído
Ferro	Diminuído	Normal	Aumentado
Diagnostico	Ferro sérico ↓	Eletrof. Hb	Coloração de ferro em eritroblastos (+)
Diferencial	Ferritina ↓	Hb A2* ↑ Hb H**	

*- na talassemia beta menor; **- na talassemia alfa.

Fonte: NAOUM, PC; NAOUM FA, 2008, pg. 78

Na talassemia β menor, a contagem normal ou aumentada de eritrócitos, RDW (grau de anisocitose) menor que 18%, redução discreta da hemoglobina A e aumento da hemoglobina A₂. A presença de resistência globular aumentada é um exame de diagnóstico auxiliar. (FIGUEIREDO, VICARI,2010)

Os eritrócitos de pacientes com talassemia β menor são mais homogêneos quando comparados aos de pacientes com anemia ferropriva. No entanto, o RDW tende a ser maior na anemia ferropriva. Observa-se também uma microcitose homogênea nos pacientes com anemia de doença crônica, no qual

a presença de anisocitose e poiquilocitose são incomuns. (MATOS.JF. et al, 2008)

Na anemia ferropriva, a anisocitose ocorre devido a coexistência de eritrócitos produzidos na medula óssea durante os estágios progressivos de deficiência do ferro, dando lugar a uma população heterogênea de eritrócitos normocíticos e microcíticos. (MATOS.JF. et al, 2008)

Nos traços talassêmicos, os eritrócitos apresentam tamanho diminuído, quase sempre com VCM de 70fL ou menos, mesmo em anemia leve ou quando está ausente a contagem dos eritrócitos geralmente está acima de $5,5 \times 10^{12}/L$. Na anemia ferropriva, no entanto, os índices diminuem proporcionalmente ao grau de anemia; quando é leve, os índices hematimétricos geralmente estão logo abaixo do normal (VCM 75 A 80fL). Já na anemia de doenças crônicas, os índices não são muito baixos, apresentando o VCM na faixa de 75 a 82fL.(HOFFBRAND, MOSS, 2013)

Na análise de esfregaço sanguíneo é difícil diferenciar a anemia ferropriva e talassemia β menor apenas pela morfologia eritrocitária. Pode ser observada a presença de pontilhados basófilos nos esfregaços de pacientes com talassemia β menor, sendo uma característica dessa anemia, característica ausente na anemia ferropriva e anemia de doença crônica. Outras alterações como ovalócitos, dacriócitos e hemácias em alvo podem estar presentes em todos os grupos. Hemácias em *rouleaux* podem ser encontradas em anemias de doença crônica, possivelmente ocasionadas pela fisiopatologia do distúrbio que acaba levando ao aumento de proteínas plasmáticas de fase aguda como o fibrinogênio e imunoglobulinas. (MATOS.JF. et al, 2008)

5. Considerações finais

Conclui-se que o diagnóstico das anemias microcíticas hipocrômicas são de grande importância clínica. As alterações nos índices hematimétricos e esfregaço sanguíneo apenas leva a suspeitas da anemia, e não possibilitam o diagnóstico apenas através dos índices. Os exames de ferro sérico, ferritina sérica e TIBC são ferramentas que auxiliam a diagnosticar a anemia por deficiência de ferro sendo que, quando os dois primeiros estão diminuídos e a TIBC está alta, confirma-se então um diagnóstico mais preciso; assim como a

eletroforese de Hb em que poder-se-à confirmar a talassemia β menor quando a Hb2 estiver aumentada, bem como em casos de suspeita de anemia sideroblástica onde pode ser realizado o exame de medula óssea e será observada a presença de sideroblastos em forma de anel.

REFERÊNCIAS

BEUTLER, E. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In LICHTMAM, M. A.; BEUTLER, E.; KIPPS, T. J.; SELIGSOHN, V.; KAVSHANSKY, K.; PRCHAL, T. J. Williams. **Hematology**. 7. Ed. Macgraw – Hill Medical, New York. 2006

COSTA, F. F., SONATI, M.F. **Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias**. Jornal de Pediatria, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 14/04/2016.

FIGUEIREDO, M. S.; VICARI, P. Diagnóstico Diferencial das Anemias. Tratado de Clínica Médica. 1. ed. São Paulo: Rocca, p. 1978-1982, 2006.

FIGUEIREDO, M. S; VICARI. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro. Associação brasileira de hematologia e hemoterapia, 2010. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext. Acesso em 09-03-2016

FORGET, B.G. Molecular genetics of the human globin genes. In: STEINBERG, M.H. et al. **Disorders of hemoglobin** - Genetics Pathophysiology and clinical management. Cambridge. Cambridge University Press, 2001.

HOFFBRAND, A.V., MOSS, P.A.H. **Fundamentos em Hematologia**. 6° ed. Porto Alegre. Editora Artmed, 2013.

MATOS, J. F; et al. **O papel do RDW, da morfologia eritrocitária e de parâmetros plaquetários na diferenciação entre anemias microcíticas e hipocrômicas**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/>. Acesso em 01/05/2016.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A.. Hematologia laboratorial: eritrócitos. 2 ed. Edição da academia de ciências e tecnologia. São José do Rio Preto, 2008.

OLIVEIRA, R.A.G.; NETO, A.P.; OSHIRO, M. **Anemias e Leucemias**. São Paulo. Editora Roca, 2004.

SANTOS, A. N. **Talassemia: uma Revisão Bibliográfica**. Instituto salus, 2011. Disponível em: www.InstitutoSalus.com. Acesso em: 29/01/2016.

VARGAS, S. P.; YAMAGUSHI. **Diagnóstico laboratorial para talassemias**. Revista Saúde e Pesquisa, 2008. Disponível em: <http://www.unicesumar.edu.br>. Acesso em: 02/04/2016.

VERRASTRO, T; et al. **Hematologia e hemoterapia fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

ZAGO MA, FALCÃO RP, PASQUINI R. **Hematologia fundamentos e prática**. Atheneu. São Paulo, 2004.