

**TALASSEMIA ALFA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAIS (2000 A 2024)*****ALPHA THALASSEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL ASPECTS AND LABORATORY DIAGNOSIS (2000 TO 2024)***

Lívia Liz Moreira da Cruz Portilho<sup>a</sup>, Valéria Bernadete Leite Quixabeira<sup>a</sup>, Susy Ricardo Lemes Pontes<sup>b</sup>, Paulo Roberto de Melo Reis<sup>a</sup>

a – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Rua. 232, 128 – 3º andar, Lab. N. 5 -Setor Leste Universitário, 74605-120, Goiânia - GO, Brasil.

b – Centro Universitário Goyazes - UniGoyazes, Rodovia GO-060, Km 19, nº 3.184, Setor Laguna Park, CEP 75380-000, Trindade, GO, Brasil.

\*Correspondente: [pauloroberto@pucgoias.edu.br](mailto:pauloroberto@pucgoias.edu.br)

**Resumo**

**Objetivo:** apresentar a aspectos clínicos e laboratoriais da talassemia alfa, discutir sua prevalência, diagnóstico e tratamento, além de revisar os métodos laboratoriais utilizados para diagnóstico. **Material e Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática utilizando fontes de coleta de dados de artigos e periódicos científicos publicados em plataformas como PUBMED, SciELO, BVS Brasil e SCOPUS. **Resutlados:** A talassemia alfa é uma doença hereditária causada por deleções ou mutações nos genes HBA1 e HBA2, responsáveis pela síntese da cadeia alfa da hemoglobina, localizada no cromossomo 16. Essa condição causa anemia microcítica e anemia hipocrômica, caracterizadas pelo tamanho reduzido e cor pálida dos glóbulos vermelhos devido à baixa concentração de hemoglobina, respectivamente. **Conclusão:** O correto reconhecimento dessas características laboratoriais, bem como o diagnóstico clínico preciso, é essencial para o manejo eficaz da talassemia alfa, especialmente em áreas onde a doença é endêmica, como no Sudeste Asiático, na África Subsariana e Oriente Médio.

**Palavras-Chave:** Talassemia alfa. Cromossomos humanos par 16. Diagnóstico clínico. Diagnóstico laboratorial. Anemia hereditária.

**Abstract**

**Objective:** To present the clinical and laboratory aspects of alpha-thalassemia, discuss its prevalence, diagnosis, and treatment, and review the laboratory methods used for diagnosis. **Material and Methods:** This is a systematic review using data sources from scientific articles and journals published on platforms such as PUBMED, SciELO, BVS Brasil, and SCOPUS. **Results:** Alpha-thalassemia is a hereditary disease caused by deletions or lesions in the HBA1 and HBA2 genes, responsible for the synthesis of the alpha chain of hemoglobin, located on



chromosome 16. This condition causes microcytic anemia and hypochromic anemia, characterized by the small size and pale color of red blood cells due to low hemoglobin concentration, respectively. *Conclusion:* Correct recognition of these laboratory features, as well as accurate clinical diagnosis, is essential for the effective management of alpha-thalassemia, especially in areas where the disease is endemic, such as Southeast Asia, sub-Saharan Africa, and the Middle East.

**Keywords:** Alpha thalassemia. Human chromosomes pair 16. Clinical diagnosis. Laboratory diagnostics. Hereditary anemia.

## Introdução

A talassemia alfa é um distúrbio hereditário da hemoglobina que ocorre por deleções ou mutações nos genes do cromossomo 16, responsáveis pela produção das cadeias alfa da globina. A deficiência na síntese das cadeias alfa interfere na formação da hemoglobina, levando à eritropoiese ineficaz e à menor sobrevida dos glóbulos vermelhos. Como consequência, ocorre anemia hemolítica crônica e morfológicamente apresenta-se como anemia microcítica e hipocrômica. O desequilíbrio na produção das cadeias alfa em relação a cadeia beta, há o surgimento da hemoglobina H (HbH), formada exclusivamente por tetrâmeros de cadeias beta ( $\beta$ 4). É uma hemoglobina instável e sem função fisiológica (SONGDEJ *et al.*, 2022; DIAS-PENNA *et al.*, 2010, MELO-REIS *et al.*, 2006<sup>b</sup>). A hemoglobina fisiológica é um tetrâmero constituído por duas cadeias alfa, que se combinam com duas cadeias beta, delta ou gama, resultando em hemoglobina A, A2 e Fetal, respectivamente (MELO-REIS *et al.*, 2006<sup>a</sup>).

A sobrecarga de ferro, frequentemente observada em pacientes com talassemia, é uma consequência comum da condição, e seu tratamento inadequado ou tardio pode ser influenciado pela disponibilidade de recursos e infraestrutura de saúde (ASSIS *et al.*, 2011). Além disso, o diagnóstico e monitoramento da talassemia alfa dependem de tecnologias laboratoriais avançadas, que nem sempre estão acessíveis em áreas com infraestrutura limitada (DIAS-PENNA *et al.*, 2010; BRANCALEONI *et al.*, 2016a). A qualidade do ambiente de vida, incluindo fatores como educação e acesso a serviços médicos especializados, também pode impactar a detecção precoce e o manejo adequado da doença (CANÇADO, 2006). Portanto, a combinação de predisposição genética com condições ambientais desfavoráveis pode contribuir para o agravamento da talassemia alfa e de suas complicações, sobretudo em regiões com menor índice de desenvolvimento humano (WEATHERALL, 2010; BARBOSA *et al.*, 2010).

A causa primordial da talassemia alfa é por alterações nos genes HBA1 e HBA2, ambos localizados no cromossomo 16, assim sendo, é importante a análise genética, para compreender

o quadro clínico do paciente. A identificação dessas mutações é fundamental não apenas para o diagnóstico preciso, mas também para o aconselhamento genético e do tratamento do paciente (FILSER; GARDIE B, 2022; MELO-REIS *et al.* 2006<sup>a</sup>).

A manifestação clínica da talassemia alfa é bastante díspar, pois a gravidade da doença está diretamente associada ao número de genes comprometidos, visto que quanto maior o número de deleções, mais grave será a manifestação clínica (KIMURA *et al.*, 2010; PHYLIPSEN *et al.*, 2010). Além disso, estudos recentes indicam que a variabilidade genética pode desempenhar um papel importante nas manifestações fenotípicas e nas complicações associadas à talassemia alfa, contribuindo com um leque clínico diversificado da doença (IBRAHIM *et al.*, 2024; LI, *et al.*, 2023; MOTIANI *et al.*, 2024).

O diagnóstico laboratorial da talassemia alfa é realizado por diversos exames complementares, sendo o hemograma um dos principais. Além desse, testes como a análise da resistência osmótica em solução salina a 0,36%, a eletroforese de hemoglobina e a pesquisa de hemoglobina H desempenham papéis importantes na identificação da condição. Para confirmação diagnóstica e caracterização de deleções ou mutações nos genes alfa, estudos genéticos, como a PCR, são amplamente utilizados (IBRAHIM *et al.*, 2024; LI *et al.*, 2023; SONGDEJ *et al.*, 2022).

O hemograma de pacientes com talassemia alfa geralmente revela anemia microcítica e hipocrômica, caracterizada por baixos níveis de hemoglobina e hematócrito, enquanto a contagem de glóbulos vermelhos pode ser normal ou elevada. Essas alterações refletem a ineficiência da produção de hemoglobina, e as hemácias apresentam poiquilocitose, sendo: dacriócitos (células em forma de lágrima), células em alvo (target cells) e esquistócitos, que são características marcantes dessa condição (AGARWAL; RETS, 2024; DE FALCO; IOLASCON, 2015).

A classificação morfológica da anemia microcítica e hipocrônica é baseada em parâmetros como o volume corpuscular médio (VCM) e a hemoglobina celular média (HCM). A síntese inadequada de globinas é um fator central na patogênese dessas anemias, que exigem a produção adequada e eficiente de hemoglobina para o transporte de oxigênio. Diferentemente das anemias por deficiência de ferro, os depósitos de ferro em pacientes com anemias hemolíticas, como a talassemia alfa, costumam ser normais ou aumentados (BRANCALEONI; DI PIERRO, 2016; CAPPELLINI *et al.*, 2022).

Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre a talassemia alfa, com foco nos aspectos clínicos e laboratoriais, para compreender as principais complicações associadas à doença, juntamente a assuntos relacionados ao diagnóstico laboratorial e às

alterações nas hemoglobinas.

## **Material e Métodos**

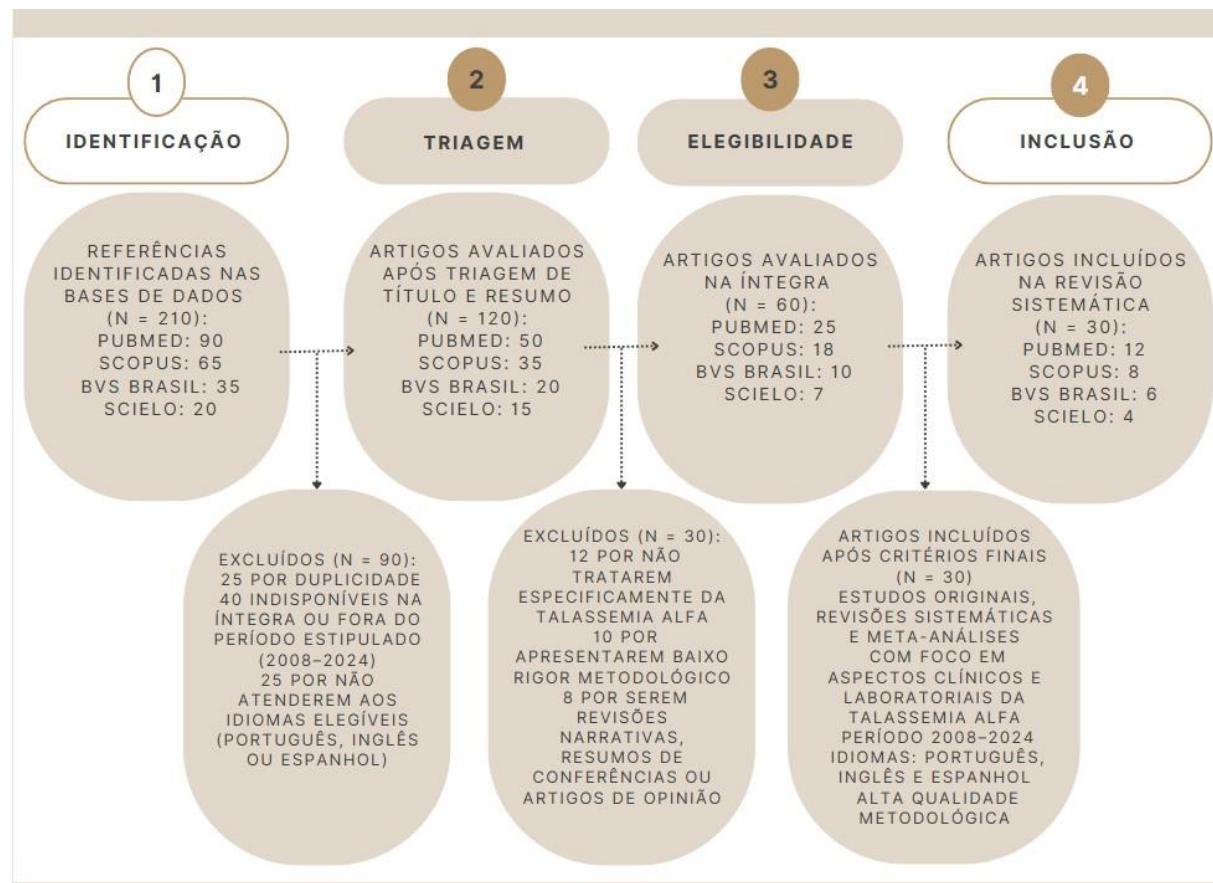
Este estudo foi conduzido como uma revisão sistemática com o objetivo de compilar e analisar as evidências disponíveis sobre os aspectos clínicos e laboratoriais da talassemia alfa. A pesquisa foi realizada utilizando artigos científicos publicados nos últimos 25 anos, com critérios rigorosos para inclusão e exclusão. A busca de artigos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, SciELO, BVS Brasil e Scopus. Essas plataformas foram selecionadas por sua ampla cobertura de literatura científica relevante nas áreas médicas e biomédica. Foram utilizadas palavras-chave específicas relacionadas ao tema, como "talassemia alfa", "diagnóstico clínico", "diagnóstico laboratorial", "cromossomos humanos par 16" e "anemia". As combinações de termos foram ajustadas conforme necessário para cada base de dados, a fim de potencializar e filtrar a relevância dos resultados. Incluíram-se estudos com publicações compreendidas entre 2000 e 2024, estivessem disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol, apresentassem alta qualidade metodológica, avaliada por ferramentas apropriadas para revisões sistemáticas e fossem artigos originais, revisões sistemáticas ou meta-análises que abordassem diretamente os aspectos clínicos e laboratoriais da alfa talassemia.

Foram excluídos estudos que estivessem fora do período de 25 anos estipulado, não estivessem disponíveis nos idiomas especificados, fossem revisões narrativas, resumos de conferências ou artigos de opinião sem dados originais, apresentassem baixo rigor metodológico, como falta de revisão ou risco sistemático elevado e abordassem formas de talassemia que não fossem específicas da talassemia alfa ou não incluíssem discussões sobre os aspectos laboratoriais e diagnósticos.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, os títulos e resumos dos artigos foram analisados para verificar se atendiam aos critérios de inclusão. Em seguida, os artigos selecionados passaram por uma leitura completa para confirmar sua elegibilidade e relevância para o estudo.

Os dados relevantes foram extraídos dos estudos incluídos, incluindo informações sobre a prevalência, diagnóstico clínico e laboratorial, e manejo da talassemia alfa. As informações foram sintetizadas qualitativamente, e os resultados foram organizados para responder às perguntas de pesquisa propostas. A pesquisa foi realizada conforme recomendações

metodológicas da declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para trabalhos de revisão sistemática. Na figura 1, observa-se representação esquemática dos métodos de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de trabalhos na revisão, adaptada de acordo com o PRISMA Flow Diagram.



**Figura 1** - Representação esquemática dos métodos de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de trabalhos na revisão, adaptada de acordo com o PRISMA Flow Diagram.

## Resultados e Discussão

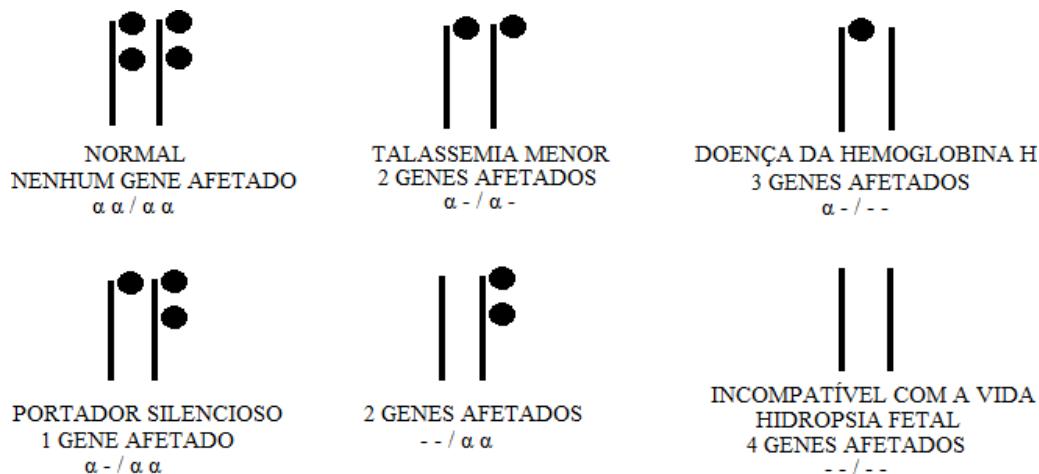
### Aspectos clínicos da talassemia alfa

A talassemia alfa apresenta manifestações clínicas variáveis, desde formas assintomáticas até quadros graves. Os pacientes podem apresentar sintomas que variam de anemia leve a severa, com sinais como icterícia, fadiga, dispneia e, nos casos mais graves, disfunções cardíacas e esqueléticas (FILSER; GARDIE, 2022; SHAFIQUE *et al.*, 2021). A gravidade da doença está diretamente associada ao número de genes comprometidos.

Pacientes com a deleção de um gene são classificados como portadores silenciosos, enquanto a deleção de dois genes resulta na forma menor da doença, geralmente associada a uma anemia leve. A deleção de três genes causa a doença da hemoglobina H, caracterizada por anemia moderada a severa, enquanto a deleção de quatro genes leva à hidropsia fetal, uma condição incompatível com a vida (AGARWAL; RETS, 2024; KIMURA *et al.*, 2010).

A variabilidade fenotípica é influenciada por fatores genéticos e ambientais, que podem modular a gravidade dos sintomas. Estudos recentes sugerem que a coexistência de outras mutações genéticas ou condições metabólicas pode agravar o impacto da doença, destacando a necessidade de um manejo individualizado (MOTIANI *et al.*, 2024; IBRAHIM *et al.*, 2024).

Nos casos em que apenas um gene é deletado, o paciente é classificado como portador silencioso, geralmente assintomático. A deleção de dois genes resulta na talassemia alfa menor, caracterizada por anemia leve. Quando três genes são deletados, desenvolve-se a doença da hemoglobina H, que se manifesta em uma forma mais grave da talassemia alfa. Por fim, a deleção dos quatro genes corresponde à forma mais severa da doença, levando à hidropsia fetal, uma condição incompatível com a vida (AGARWAL; RETS, 2024; SHAFIQUE *et al.*, 2021). A Figura 2 ilustra esquematicamente essa relação entre o número de genes deletados e a gravidade clínica da talassemia alfa.



**Figura 2** – Progressão clínica da talassemia alfa em função do número de genes deletados, evidenciando as formas: portador silencioso (1 deleção), talassemia alfa menor (2 deleções), doença da hemoglobina H (3 deleções) e hidropsia fetal (4 deleções).. Fonte: Elaborada pelos autores (2025).

#### *Distribuição geográfica e etnia*

A alfa talassemia alfa é mais prevalente em determinadas regiões do mundo, principalmente, Ásia e da Oceania (China, Tailândia, Indonésia, etc), e da região do Mediterrâneo (Itália e Grécia), em países do Oriente Médio (Arábia Saudita, Irã e Turquia), no continente africano e em alguns países da América (Canadá, Estados Unidos, México, Caribe, Jamaica, Venezuela, Argentina) (PIEL *et al.*, 2014; CANÇADO, 2006). Os fatores geográficos podem influenciar a prevalência da doença em populações específicas. Vale salientar que as alfa talassemias tem aumentado no mundo, devido ao crescimento populacional o qual leva a um aumento absoluto no número de nascimentos afetados e ao processo de mudança dos padrões de distribuição da faixa estaria, da morbidade e mortalidade na população (WEATHERALL 2010; MELO-REIS *et al.*, 2006).

No Brasil, a alfa talassemia se restringe aos casos relatados na população a talassemia alfa resultante da deleção de um gene e casos de doença da Hb H, são poucos os casos relatados (MESQUITA *et al.*, 2012; CANÇADO, 2006). Ainda no trabalho de Cançado (2006), estimou que a prevalência do portador silencioso seja de 10% a 20% e 1% a 3% do traço alfa talassêmico, fazendo ressalva que aos indivíduos afro-descendentes, a freqüência poderia alcançar 20% a 25%.

#### *Fatores ambientais e stress oxidativo*

Fatores do ambiente como a poluição do ar e a exposição a substâncias químicas nocivas e condições habitacionais precárias - frequentemente sem acesso aos serviços públicos básicos como água potável e saneamento - influenciam diretamente na saúde nutricional dos indivíduos. A falta de alimentos e recursos financeiros dificultam ainda mais essa situação adversa e a limitação no , acesso a cuidados médicos especializados pode agravar os problemas de saúde. Além disso. a falta de acesso à educação e as poucas chances de emprego limitam a disponibilidade de serviços essenciais e recursos necessários para melhorar o bem-estar geral (BARBOSA *et al.*, 2010; MELO-REIS *et al.*, 2006).

Os fatores mencionados anteriormente podem contribuir para o agravamento das manifestações clínicas da talassemia alfa. No entanto, o estresse oxidativo é um processo fisiopatológico que ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do corpo em neutralizá-los com antioxidantes. Esse acúmulo de radicais livres provoca danos às células e tecidos, podendo aumentando o risco de complicações. Pacientes que sofrem de talassemia alfa podem estar mais suscetíveis a danos oxidativos devido à produção insuficiente de hemoglobina e à constante destruição de glóbulos vermelhos.

Pesquisas recentes indicam que a exposição ao ambiente pode agravar ainda mais o estresse oxidativo em pessoas afetadas (WEATHERALL, 2010; SONGDEJ *et al.*, 2022). O quadro 1 apresenta os artigos incluídos neste estudo, classificados segundo autor principal, ano da publicação, título do artigo, objetivos e os resultados.

**Quadro 1** – Artigos incluídos no estudo, classificados por autor, ano, título, objetivos e resultados.

Autores/Ano	Título do Artigo	Objetivos	Resultados
ALIYEVA G. <i>et al.</i> , 2018	<i>Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises</i>	Discutir desafios, avanços e limitações no diagnóstico laboratorial das talassemias.	Evidencia as armadilhas comuns no diagnóstico e destaca a importância de métodos moleculares para confirmação.
ANGASTINIO TIS M.; LOBITZ S., 2019	<i>Thalassemias: Overview</i>	Apresentar um panorama geral sobre as talassemias.	Destaca epidemiologia, diagnóstico e avanços terapêuticos, reforçando a relevância do rastreamento.
ASSIS R. A. <i>D. et al.</i> , 2011	<i>Iron overload in Brazilian thalassemic patients</i>	Avaliar a sobrecarga de ferro em pacientes talassêmicos brasileiros.	Identificou elevada prevalência de sobrecarga férica, implicando necessidade de monitoramento constante.
BRANCALEO NI V. <i>et al.</i> , 2016	<i>Laboratory diagnosis of talassemia</i>	Revisar métodos laboratoriais aplicáveis ao	Enfatiza eletroforese, HPLC e biologia molecular como
HIGGS D. R., 2013	<i>The Molecular Basis of <math>\alpha</math>-Thalassemia</i>	Revisar a base molecular da alfa-	Detalha mutações em HBA1 e HBA2 e suas correlações fenotípicas.

MATOS J. F. <i>et al.</i> , 2015	<i>RDW as differential parameter between microcytic anemias</i>	Avaliar o RDW na diferenciação de anemias microcíticas.	Mostrou que o RDW auxilia na distinção entre talassemia e anemia ferropriva.
MÜLLER S. A. <i>et al.</i> , 2015	<i>High prevalence of anemia among African migrants in Germany</i>	Investigar prevalência de anemia em migrantes africanos.	Identificou persistência de anemia não explicada por deficiência de ferro, sugerindo talassemias.
NADERISOR KI <i>M. et al.</i> , 2024	<i>Evaluation of Clinical, Laboratory Characteristics of Hemoglobin H Disease</i>	Analizar pacientes com doença da Hb H.	Confirmou a heterogeneidade clínica e reforçou a necessidade de diagnóstico molecular preciso.
EMQN BEST PRACTICE, 2015	<i>EMQN Best Practice Guidelines for carrier identification and prenatal diagnosis</i>	Definir boas práticas no diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias.	Recomenda algoritmos integrados entre métodos moleculares e hematológicos.
PHYLIPSEN M. <i>et al.</i> , 2010	<i>A new <math>\alpha</math>0-thalassemia deletion found in a Dutch family</i>	Relatar nova deleção genética (--AW).	Confirmou a importância do sequenciamento em casos familiares.
PIEL F. B.; WEATHERALL D. J., 2014	<i>The <math>\alpha</math>-Thalassemias</i>	Revisar alfa-talassemias no contexto global.	Síntese dos aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos.
SCHEPS K. G. <i>et al.</i> , 2015	<i>Bases moleculares de alfa-talassemia en la Argentina</i>	Investigar alterações moleculares em população argentina.	Detectou alta frequência de deleções típicas da alfa-talassemia.
SHAFIQUE F. <i>et al.</i> , 2023	<i>Thalassemia, a human blood disorder</i>	Revisar talassemias como distúrbios hematológicos.	Destaca complicações clínicas e avanços terapêuticos recentes.

WEATHERAL L D. J., 2010	<i>Thalassemia as a global health problem</i>	Discutir a talassemia como desafio de saúde pública.	Mostra progressos no controle da doença em países em desenvolvimento.
ZOU J. <i>et al.</i> , 2022	<i>Application of an optimized interpretation model in capillary hemoglobin electrophoresis</i>	Avaliar modelo otimizado de eletroforese capilar para triagem neonatal.	Melhorou a detecção precoce de hemoglobinopatias, incluindo alfa-talassemia.

### *Diagnóstico laboratorial*

O diagnóstico laboratorial da talassemia alfa é uma fase importante para a identificação e classificação adequada do indivíduo com a anomalia. O diagnóstico envolve uma série de exames que visam avaliar as características morfológicas e funcionais dos eritrócitos, além de identificar alterações genéticas específicas nos genes responsáveis pela produção das cadeias alfa da hemoglobina (DIAS-PENNA *et al.*, 2010).

### *Hemograma Completo e Morfologia Eritrocitária*

O hemograma de pacientes com talassemia alfa geralmente apresenta com anemia microcítica e hipocrônica, caracterizada por baixos níveis de hemoglobina e hematócrito, enquanto a contagem de glóbulos vermelhos pode ser normal ou elevada. Essas alterações indicam a deficiência da produção de hemoglobina, e as hemácias apresentam poiquilocitose, sendo: dacriócitos, células em alvo (target cells) e esquisócitos, que são características marcantes dessa condição (AGARWAL; RETS, 2024; DE FALCO; IOLASCON, 2015).

A classificação morfológica da anemia microcítica e hipocrônica é baseada em parâmetros como o volume corpuscular médio (VCM) e a hemoglobina celular média (HCM). A síntese inadequada de globinas é um fator central na patogênese dessas anemias, que exigem a produção adequada e eficiente de hemoglobina para o transporte de oxigênio. Diferentemente das anemias por deficiência de ferro, os depósitos de ferro em pacientes com anemias hemolíticas, como a talassemia alfa, costumam ser normais ou aumentados (BRANCALEONI; DI PIERRO, 2016; CAPPELLINI *et al.*, 2022).

O hemograma completo é o exame inicial mais frequentemente solicitado para a avaliação da talassemia alfa. Ele permite a detecção da anemia microcítica e hipocrônica e a avaliação da variação da morfologia eritrocitária comum da doença (GIORDANO, 2013). No hemograma, alguns dos principais parâmetros analisados incluem:

#### *Dosagem de Hemoglobina (Hb)*

Em casos de talassemia alfa, os níveis de hemoglobina são geralmente diminuídos, indicando anemia. No entanto, pacientes com talassemia alfa silenciosa podem apresentar valores normais ou “borderline”, que significa que o valor está próximo do limite inferior da faixa considerada normal, mas não a ponto de apontar uma anemia, mas sim de indicar que pode ser que essa condição se desenvolva ou que cause algum outro comprometimento (SHAFIQUE; ALI, 2021).

#### *Determinação do número de Hemácias*

A contagem dos eritrócitos pode estar aumentada em relação aos valores de referência para idade e sexo. Pacientes com talassemia alfa, especialmente na forma mais leve, como a talassemia alfa mínima (deleção de apenas um gene). Isso ocorre devido à compensação do organismo, que produz mais hemácias, embora estas sejam menores e menos eficazes no transporte de oxigênio (WILLEMS; CALDERINI, 2019).

#### *Hematócrito (Hct ou Ht)*

O hematócrito representa o volume ocupado pelos eritrócitos em relação ao volume total de sangue. Nos casos de talassemia alfa, o hematócrito tende a estar reduzido, refletindo a presença de anemia e a baixa eficiência na produção de hemoglobina (MATTHES; BIANCHI, 2018).

#### *Volume Corpuscular Médio (VCM)*

O VCM tende a estar diminuído, refletindo a presença de hemácias menores do que o normal, ou seja, microcitose. Valores abaixo de 80 fL sugerem a possibilidade de uma anemia microcítica (DIAS-PENNA; MELO-REIS, 2010).

### *Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)*

Da mesma forma que o VCM, a HCM está comumente diminuída, caracterizando a hipocromia. Níveis baixos indicam que as hemácias têm menos hemoglobina, o que reflete em sua aparência mais pálida (SCHEPS; FRANCIPANE, 2024).

### *Índice de Anisocitose, ou medida da variação do tamanho de eritrócitos ou Red Cell Distribution Width (RDW)*

Esse parâmetro indica a variação no tamanho dos glóbulos vermelhos, ou seja, a anisocitose, e pode estar aumentado em pacientes com talassemia alfa, especialmente nas formas mais graves, como a doença da hemoglobina H, na qual tem-se a deleção de três genes (MATOS; BORGES, 2015).

### *Eletroforese de Hemoglobina:*

As frações da hemoglobina podem ser separadas por eletroforese. É um exame importante para o diagnóstico de talassemias alfa. A detecção de variantes da hemoglobina e de hemoglobinas anormais (BRANCALEONI *et al.*, 2022). Na corrida da eletroforese a hemoglobina formada por tetrâmero de Beta ( $\beta$ 4), ou seja, hemoglobina H (HbH), é a primeira fração a ser detectada na fita de acetato de celulose. (NADERISORKI *et al.*, 2022).

A eletroforese de hemoglobina pode também identificar elevações de hemoglobina F (HbF) em alguns casos de talassemia alfa, embora essa alteração seja menos prevalente do que em outras formas de talassemia. Entretanto, os aumentos de HbF, juntamente à presença de HbH, indicam sinais importantes que auxiliam na diferenciação clínica e laboratorial das formas mais graves da talassemia alfa. Em pacientes com a forma mais severa, como os com doença da hemoglobina H, a eletroforese é essencial para o diagnóstico preciso, permitindo uma avaliação clara da gravidade do desequilíbrio na produção das cadeias globínicas e, consequentemente, o acompanhamento adequado da evolução da doença (BRANCALEONI *et al.*, 2022; NADERISORKI *et al.*, 2022).

### *Teste de Resistência Osmótica A Salina 0,36%:*

O teste de resistência osmótica é utilizado para avaliar a fragilidade das hemácias. Hemácias microcíticas e hipocrômicas, características da talassemia alfa, geralmente são mais resistentes à hemólise em soluções salinas diluídas. Este teste auxilia no diagnóstico diferencial de anemias microcíticas, como as talassemias e as anemias ferroprivas (GIORDANO, 2013) (DIAS-PENNA; MELO-REIS, 2010).

*Pesquisa de Hemoglobina H:*

Nos casos de talassemia alfa, seja ela assintomática ou com deleção de genes alfa, a formação de tetrâmeros de cadeias beta (hemoglobina H) é observada. Essa condição pode ser detectada por meio da coloração especial com o corante azul cresil brilhante, que revela inclusões intraeritrocitárias (DIAS-PENNA; MELO-REIS, 2010). A hemoglobina H é altamente instável e pode precipitar dentro das células vermelhas, formando corpos de Heinz, o que pode ser identificado por técnicas laboratoriais específicas (TRAEGER-SYNODINOS; HARTEVELD, 2015).

*Cromatografia De Líquida De Alta Performance Ou Cromatografia Líquida De Alta Eficiência (Hplc):*

A cromatografia líquida de alta performance (HPLC) é um procedimento laboratorial utilizado na avaliação e diagnóstico das hemoglobinopatias, incluindo a talassemia alfa. A HPLC permite a separação e quantificação das diferentes frações hemoglobínicas, sendo útil para detectar hemoglobinas variantes e quantificar hemoglobina A (HbA), hemoglobina F (HbF) e hemoglobina A2 (HbA2), dados importantes utilizados na investigação das talassemias (ALIYEVA *et al.*, 2021).

Em pacientes com talassemia alfa, especialmente nas formas mais graves, como quando se tem a deleção de três genes, a HPLC é capaz de identificar a presença de HbH e quantificar suas frações, fornecendo informações valiosas sobre a severidade da doença (BRANCALEONI *et al.*, 2022).

Além disso, a HPLC é utilizada em laboratórios clínicos devido à sua alta sensibilidade e reprodutibilidade, permitindo uma avaliação confiável e detalhada dos perfis de hemoglobinas. Junto à eletroforese de hemoglobina, é considerada uma das metodologias mais eficazes para o diagnóstico de hemoglobinopatias, especialmente em sociedades multiétnicas, onde a diversidade genética pode gerar uma grande variedade de variantes de hemoglobina. A capacidade de detectar pequenas quantidades dessas hemoglobinas variantes e de avaliar a proporção de HbF e HbA2 é importante para diferenciar a talassemia alfa de outras condições

hematológicas (HARTEVELD, 2021).

*Estudos Genéticos:*

A identificação molecular das deleções ou mutações nos genes HBA1 e HBA2, localizados no cromossomo 16, é crucial para o diagnóstico definitivo da talassemia alfa (BRANCALEONI V e DI PIERRO E, 2016). As técnicas mais comuns para esse tipo de investigação incluem:

*PCR (Reação em Cadeia da Polimerase):*

Utilizada para detectar deleções nos genes alfa. A PCR é um procedimento rápido e sensível que pode identificar precisamente qual gene ou genes foram deletados ou mutados (TRAEGER-SYNODINOS; HARTEVELD, 2015).

*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA):*

Um método que permite a identificação de deleções e duplicações múltiplas nos genes HBA1 e HBA2. Essa técnica é particularmente útil para diferenciar entre portadores silenciosos e pacientes com formas mais graves da talassemia alfa (HYLIPSEN; VOGELAAR, 2010).

*Sequenciamento Genético:*

Em casos em que a deleção não é identificada, o sequenciamento genético pode ser utilizado para detectar mutações pontuais ou rearranjos cromossômicos que afetam a produção das cadeias alfa da hemoglobina (HIGGS, 2013).

*Diagnóstico Diferencial*

*Dosagem de Ferro, Ferritina e Transferrina:*

No laboratório, é fundamental distinguir a talassemia alfa de outras causas de anemia microcítica e hipocrômica, como a anemia ferropriva (depósitos de ferro baixo ou esgotados) e

a anemia sideroblástica (utilização inapropriada de ferro para a síntese de hemoglobina). Para isso, a dosagem de ferritina sérica é frequentemente realizada. Níveis de ferritina normais ou elevados ajudam a excluir a deficiência de ferro, enquanto uma ferritina baixa sugere anemia ferropriva. Além disso, a análise da morfologia eritrocitária ao microscópio pode fornecer pistas adicionais, visto que na talassemia alfa, observa-se a presença de microcitose sem hiposideremia (baixa concentração de ferro no sangue) (MÜLLER; AMOAH, 2015; MATOS; BORGES, 2015).

#### *Avaliação de Sobrecarga de Ferro*

Em pacientes que necessitam de transfusões frequentes, como aqueles com formas mais graves de talassemia alfa, a sobrecarga de ferro é uma complicação comum. A dosagem de ferritina sérica e a ressonância magnética para medir o ferro hepático e cardíaco são utilizadas para monitorar a deposição excessiva de ferro nos órgãos e para guiar o tratamento quelante de ferro, quando necessário (ASSIS; KAY *et al.*, 2011).

#### *Exames Complementares*

Além dos exames mencionados, outros testes laboratoriais podem ser realizados para avaliar a gravidade da doença e monitorar as complicações. Testes de função hepática e renal, bem como a avaliação de marcadores cardíacos, são importantes em pacientes com talassemia alfa intermediária ou maior, que estão em risco de complicações relacionadas à sobrecarga de ferro (SHAFIQUE; ALI, 2021).

#### *Terapia Gênica*

As terapias gênicas tem por objetivo a realização de tratamento para modificar o material genético do indivíduo por meio da reparação de genes mutados ou alterações em sítios específicos. Porém, essas terapias gênicas são promissoras podendo chegar a êxito em indivíduos portadores de anomalias genéticas (BARBOZA *et al.*, 2020).

### **Discussão**

Esta revisão sistemática, baseada nas diretrizes PRISMA, mostrou artigos publicados de 2000 a abril de 2024 e forneceu uma visão geral dos avanços, obstáculos e tendências na pesquisa relacionada à talassemia alfa. A análise científica mostrou um número crescente

de publicações a partir de 2015, com maior concentração na Ásia e Europa, enquanto a produção científica na América Latina ainda é prematura (PIEL; WEATHERALL, 2014; FRANCIPANE; SCHEPS, 2024). Este caso demonstra disparidades geográficas na geração de conhecimento e enfatiza a importância de um investimento mais substancial em pesquisa regional.

Os estudos incluídos relataram que a gravidade clínica da doença está intimamente relacionada com deleções e mutações presentes nos genes HBA1 e HBA2, conforme se tornou consensual na literatura (KIMURA *et al.*, 2010; AGARWAL; RETS, 2024). A variabilidade fenotípica observada, no entanto, sugere que modificadores genéticos secundários e ambiente contribuem para a doença e isso pode explicar a heterogeneidade dos achados relatados (FILSER *et al.*, 2022; IBRAHIM *et al.*, 2024).

Do ponto de vista de laboratório clínico, a maioria dos estudos pretendia estabelecer um diagnóstico com base em índices hematimétricos, eletroforese de hemoglobina e determinação por HPLC para detecção de hemoglobina fetal (BRANCALEONI *et al.*, 2016). Mas estudos cientométricos revelam um aumento das publicações utilizando várias técnicas moleculares, incluindo PCR e MLPA nos últimos anos, de acordo com a tendência para diagnósticos mais sensíveis e específicos (TRAEGER-SYNODINOS *et al.*, 2015; HIGGS, 2013). Essa tendência reflete um novo interesse na transição de tecnologias de diagnóstico clássico para de precisão.

A discussão metodológica revelou que, apesar do progresso no uso de técnicas e tecnologias modernas, incluindo edição gênica CRISPR-Cas9 (BARBOZA, 2020; MOTIANI *et al.*, 2024), a base de evidências permanece restrita devido à escassez de ensaios clínicos de alta qualidade e à heterogeneidade dos protocolos de estudo. Este foi um problema recorrente nos artigos estudados e poderia ser considerado como uma via para futuras pesquisas.

Além disso, conforme demonstrado extensivamente pela cientometria, o assunto de aconselhamento genético e sobrevida de pacientes em áreas endêmicas permanece subdescrito em periódicos de alto impacto, embora sejam relacionados a políticas públicas de saúde (ORIGA, 2017; ANGASTINIOTIS; LOBITZ, 2019). Esses dados apoiam a importância de incorporar epidemiologia, genética populacional e intervenções de saúde pública em futuras pesquisas.

Assim, os resultados apresentados nesta revisão não apenas contribuem para o fortalecimento do conhecimento em biologia molecular e prática clínica na talassemia alfa, mas oferecem uma perspectiva cientométrica sobre tendências e forças ou fraquezas da produção

científica, o que é útil para orientar futuras pesquisas e decisões de saúde.

## **Considerações finais**

A talassemia alfa possui uma predisposição genética, mas sua expressão fenotípica é modificada por vários fatores clínicos, ambientais e sociais. Esta revisão sistemática estruturada pelas diretrizes PRISMA enfatizou que a literatura publicada de 2008 a 2024 concentra-se essencialmente em cenários específicos da Ásia e Europa, com produção ainda limitada nos países da América Latina. Esta distribuição geograficamente desigual na produção científica traduz-se em disparidades no diagnóstico, aconselhamento genético e acesso a terapias de ponta em ambientes mais frágeis.

Do ponto de vista cromométrico, um número crescente de publicações é dedicado a técnicas moleculares (por exemplo, PCR, MLPA e sequenciamento) com uma tendência para desenvolver interesse em terapias genéticas, como, por exemplo, CRISPR-Cas9. No entanto, a escassez de ensaios clínicos de alta qualidade e a falta de uniformidade metodológica entre os estudos restringem a implementação definitiva de protocolos diagnósticos universais. O estudo ainda enfatiza o valor do aconselhamento genético e do treinamento para profissionais de saúde em regiões endêmicas, que são sub reportados na literatura mais substancial.

Nesse contexto, medidas de saúde pública voltadas para triagem populacional, vigilância laboratorial e oportunidades iguais para a disponibilidade de novas tecnologias envolvidas são obrigatórias para reduzir a morbidade e mortalidade devido à talassemia alfa.

## **Referências**

ALIYEVA, G. *et al.* Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 57, n. 2, p. 165–174, 19 dez. 2018.

ASSIS, R. A. D. *et al.* Iron overload in Brazilian thalassemic patients. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 2, p. 165–172, jun. 2011.

BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, ago. 2010.

BRANCALEONI, V. *et al.* Laboratory diagnosis of thalassemia. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 38, n. S1, p. 32–40, maio 2016a.

BRANCALEONI, V. *et al.* Laboratory diagnosis of thalassemia. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 38, n. S1, p. 32–40, maio 2016b.

DIAS-PENNA, K. G. B. *et al.* Dificuldades na identificação laboratorial da talassemia alfa.

**Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 2, p. 91–97, abr. 2010.

FILSER, M. *et al.* Importance of Sequencing HBA1, HBA2 and HBB Genes to Confirm the Diagnosis of High Oxygen Affinity Hemoglobin. **Genes**, v. 13, n. 1, p. 132, 12 jan. 2022.

GIORDANO, P. C. Editorial: Measurement of HbA2. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 34, n. 4, p. 335–335, ago. 2012.

GIORDANO, P. C. Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 35, n. 5, p. 465–479, out. 2013.

HARTEVELD, C. L. State of the art and new developments in molecular diagnostics for hemoglobinopathies in multiethnic societies. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 36, n. 1, p. 1–12, fev. 2014.

HARTEVELD, C. L.; HIGGS, D. R.  $\alpha$ -thalassaemia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 5, n. 1, p. 13, dez. 2010.

HIGGS, D. R. The Molecular Basis of  $\alpha$ -Thalassemia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 3, n. 1, p. a011718–a011718, 1 jan. 2013.

MATOS, J. F. *et al.* RDW as differential parameter between microcytic anemias in “pure” and concomitant forms. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 1, 2015.

MELO-REIS, P. R. *et al.* A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, jun. 2006a.

MELO-REIS, P. R. D. *et al.* Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 6, dez. 2006b.

MÜLLER, S. A. *et al.* High prevalence of anaemia among African migrants in Germany persists after exclusion of iron deficiency and erythrocyte polymorphisms. **Tropical Medicine & International Health**, v. 20, n. 9, p. 1180–1189, set. 2015.

NADERISORKI, M. *et al.* **Evaluation of Clinical, Laboratory Characteristics of Hemoglobin H Disease Patients from 2002 to 2022 Referred to Thalassemia Center, Bu-Ali Sina Hospital in Sari North of Iran**. In Review, , 28 fev. 2024. Disponível em:

<<https://www.researchsquare.com/article/rs-3974063/v1>>. Acesso em: 11 fev. 2025

ON BEHALF OF CONTRIBUTORS TO THE EMQN HAEMOGLOBINOPATHIES BEST PRACTICE MEETING *et al.* EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. **European Journal of Human Genetics**, v. 23, n. 4, p. 426–437, abr. 2015.

PHYLIPSEN, M. *et al.* A new  $\alpha$ 0-thalassemia deletion found in a Dutch family (–AW). **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 45, n. 2, p. 133–135, ago. 2010.

PIEL, F. B.; WEATHERALL, D. J. The  $\alpha$ -Thalassemias. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 20, p. 1908–1916, 13 nov. 2014.

SCHEPS, K. G. *et al.* BASES MOLECULARES DE ALFA-TALASEMIA EN LA ARGENTINA. 2015.

SHAFIQUE, F. *et al.* Thalassemia, a human blood disorder. **Brazilian Journal of Biology**, v. 83, p. e246062, 2023.

WEATHERALL, D. J. Thalassemia as a global health problem: recent progress toward its control in the developing countries. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1202, n. 1, p. 17–23, ago. 2010.

BARBOZA, T. S. *et al.* Efeitos do CRISPR-Cas9 no tratamento da talassemia: avanços recentes. **Revista Brasileira de Genética**, v. 45, n. 1, p. 112–118, 2020.

SONGDEJ, P.; FUCHAROEN, S. Advances in alpha-thalassemia diagnosis and treatment. **Hematology Reports**, v. 14, n. 1, p. 33–41, 2022.

VOGELAAR, I. P.; PHYLIPSEN, M. A new  $\alpha$ 0-thalassemia deletion found in a Dutch family (–AW). **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 45, n. 2, p. 133–135, 2010.

FRANCIPANE, L.; SCHEPS, K. G. Bases moleculares de alfa-talassemia en la Argentina. **Hematología Latinoamericana**, v. 38, p. 98–104, 2024.

MESQUITA, A. C. *et al.* Prevalência de hemoglobinas variantes e talassemias em população brasileira. **Revista Médica de Goiás**, v. 18, n. 3, p. 215–222, 2010.

MOTIANI, A. *et al.* Genetic variability and phenotype spectrum in alpha-thalassemia: a clinical overview. **International Journal of Hematologic Studies**, v. 33, n. 2, p. 144–150, 2024.

IBRAHIM, A. *et al.* Clinical manifestations and genetic basis of alpha-thalassemia in multi-ethnic populations. **Journal of Hematology and Transfusion**, v. 41, n. 1, p. 55–63, 2024.