

ACADEMIA DE CIENCIAS E TECNOLOGIA – AC&T

LAIS PASTRE BENETTON

**TALASSEMIA ALFA MAIOR, TRANSPLANTE, POSSIBILIDADE  
DE CURA?**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - 2015

## RESUMO

A colonização brasileira foi dada a partir de diferentes povos. Essa miscigenação de etnias resultou em modificações nas frequências gênicas para alterações relacionadas a inúmeras patologias, dentre as quais as talassemias. A talassemia é, portanto, uma desordem hereditária, autossômica recessiva, que comumente leva a uma anemia não contagiosa, e decorre de uma falha genética causada por uma má formação da hemoglobina. As talassemias podem apresentar várias formas, já que as mutações que as causam ocorrem em diferentes tipos de cadeias polipeptídicas, cada uma delas com manifestações clínicas e bioquímicas próprias. O diagnóstico conclusivo para talassemia alfa é a identificação de corpúsculos de inclusão de Hb H, porém estes nem sempre são identificados pelo método clássico, dificultando o diagnóstico. Assim, acredita-se que a melhor estratégia é a associação da análise do hemograma, testes especiais em hematologia e, finalmente, alterações moleculares. Após diagnóstico o tratamento é estabelecido, e no caso de talassemia alfa maior pode variar desde implantação regime de hipertransfusional, associada ao uso de quelante oral de ferro até o transplante de medula óssea, que hoje ainda é a única possibilidade de cura da talassemia.

**Palavras-chave:** Talassemia. Transplante. Eletroforese de hemoglobina. PCR.

## 1. Introdução

O nome Talassemia deriva da palavra grega “*Talassos*” que significa mar, também chamada de anemia do mediterrâneo devido à maioria dos casos identificados inicialmente acometeram famílias residentes próximo do Mar Mediterrâneo (DIEH, 2008).

Com a migração, miscigenação entre povos, casos passaram a ser relatados em todo mundo ([www.abrasta.org.br](http://www.abrasta.org.br)- 19-03-13). No Brasil achado de estudos já publicados, confirmam que as hemoglobinopatias são problema de saúde pública, por esse motivo enfatiza-se a importância de programas de aconselhamento genético para investigação da talassemia alfa em nosso país (CANÇADO, 2006).

Segundo a Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA, 2013), a talassemia é uma desordem hereditária autossômica recessiva, que comumente leva a uma anemia, não contagiosa, e decorre de uma falha genética causada por uma má formação da hemoglobina (proteína encontrada nas hemácias responsável pelo transporte de oxigênio).

As talassemias do tipo alfa podem ter duas causas: hereditárias, são as mais comuns, e as adquiridas, advindas geralmente secundárias a um processo patológico primário (ALVES, 2000).

As talassemias podem apresentar várias formas, já que as mutações que as causam ocorrem em diferentes tipos de cadeias polipeptídicas, cada uma delas com manifestações clínicas e bioquímicas próprias (OLIVEIRA et. al., 2006).

De acordo com a ABRASTA (2013), no Brasil cerca de 3 milhões de pessoas tenham a talassemia minor, também conhecida como traço talassêmico, sendo que essa forma não necessita de tratamento.

O desequilíbrio na síntese das cadeias globínicas, é o responsável pelas manifestações clínicas das talassemias, que variam de acordo com a forma e gravidade da doença (ABRASTA, 2013).

O Diagnóstico pode ser feito através de processos eletroforéticos, os quais são mais rotineiramente utilizados, porém as metodologias moleculares

vêm se mostrando muito mais precisas, principalmente nos casos de talassemia menor, ou heterozigota.(BERTHOLO, 2006).

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo Geral**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as Talassemias, enfocando sintomas diagnósticos, tratamento e possibilidade de cura através do transplante.

### **1.1.2 Objetivo Específico**

Buscar as melhores formas e ou alternativas de diagnóstico, e a partir daí, estabelecer a melhor forma de tratamento.

## **1.2 Justificativa**

O tema foi escolhido devido ao fato de que a incidência dessa doença vem aumentando progressivamente no Brasil, e muitos acometidos desconhecem os sintomas, ou são assintomáticos. Dessa forma, disponibilizar fontes de pesquisa sobre o assunto, facilitar o acesso aos profissionais de saúde, e enfatizar a importância dos programas de triagem neonatal, e de aconselhamento genético.

### **1.3 Metodologia**

Esta monografia trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter quantitativo, baseada na produção científica dos últimos 15 anos. Para tal foram utilizados livros didáticos e artigos científicos indexados nas bases eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), entre outros.

## **2 Talassemia alfa maior**

### **2.1 Histórico**

#### **2.1.1A talassemia no Brasil**

A Organização Mundial da Saúde(OMS) estima que da população mundial 7% são portadores de talassemias alfa e beta (SALZANO, 2002).

O nome dado ao grupo de doenças autossômicas recessivas que compreendem as talassemias é hemoglobinopatias (NAOUM, 2007).

Embora o Brasil não esteja no grupo de países que apresentam prevalências preocupantes de hemoglobinopatias (NAOUM, 2008), as anemias hereditárias que englobam as hemoglobinopatias e talassemias, são as mais comuns das doenças determinadas geneticamente no Brasil (REIS, 2006).

Em São Paulo a talassemia alfa atinge 10% da população, podendo chegar a 20% em outras regiões do país (OLIVEIRA, 2006).

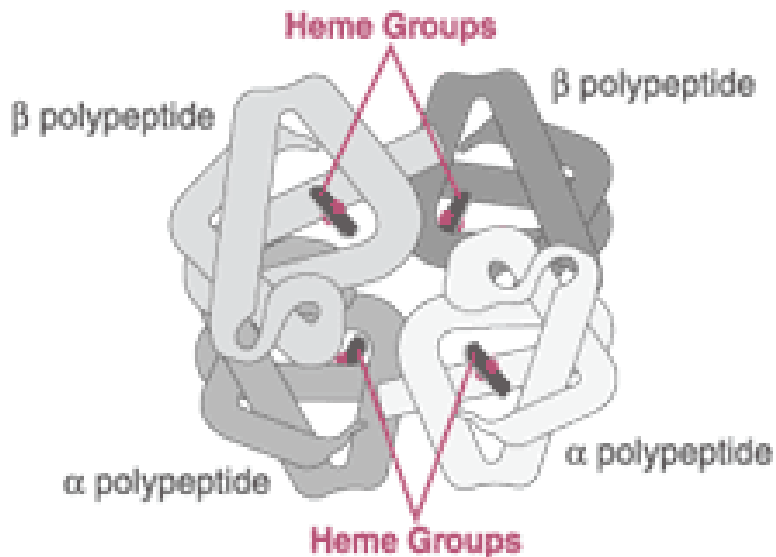
No Brasil os tipos mais frequentes são as formas variantes de hemoglobinas S e C, ambas de origem africana, mostrando a intensa participação do negro na composição da população brasileira, já as talassemias alfa e beta, principalmente a beta está relacionada à origem de povos oriundos do mediterrâneo, notadamente de italianos. (LEONELI, 2000).

### **2.2 Hemoglobinopatias**

Como já citado anteriormente, hemoglobinopatias são anormalidades das moléculas de hemoglobina, que tem como principal função promover a absorção, transporte e a liberação do oxigênio aos tecidos (LORENZI, 2006).

A hemoglobina é formada por uma parte proteica a globina, e por uma porção que contém ferro, denominada heme (LORENZI, 2006).

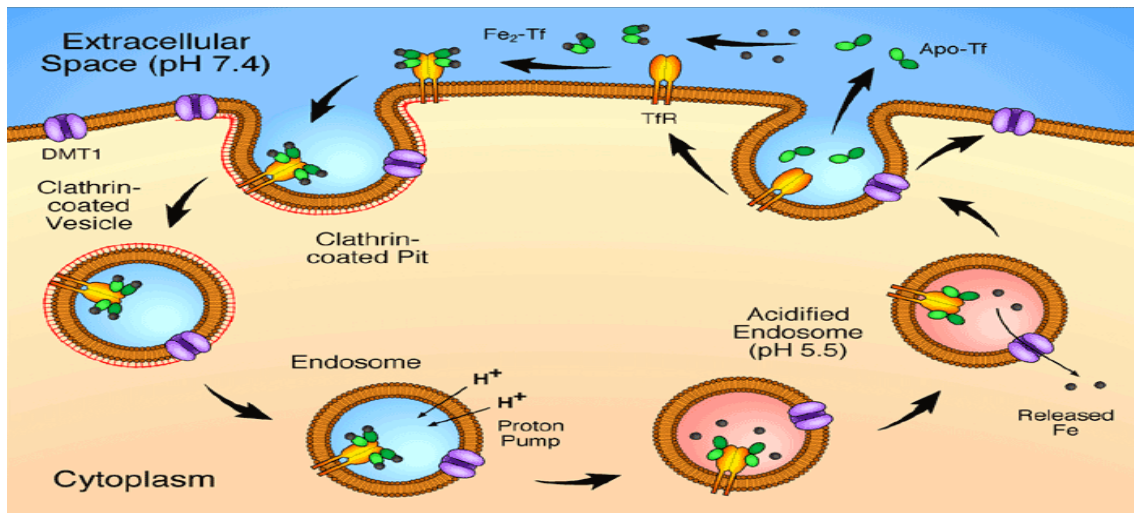
Quatro cadeias polipeptídicas constituem a molécula de globina, as cadeias são denominadas Alfa  $\alpha$ , beta  $\beta$ , gama  $\gamma$  e delta  $\delta$ , que se associam duas a duas, o ferro do heme ou grupo prostético se fixa a uma subunidade da globina e formam a hemoglobina (LORENZI, 2006).



**Figura 1.** Molécula de hemoglobina (estrutura 4.<sup>a</sup>). Fonte: <http://www.wardelab.com/14-3.html>

É através de uma proteína transportadora, a transferrina, que o ferro do heme chega à célula formadora de hemoglobina ou eritroblasto, o complexo ferro-transferrina se liga a membrana celular por receptores específicos (LORENZI, 2006).

A absorção desses complexos se dá por invaginação da membrana celular formando vesículas intracitoplasmáticas onde o ferro permanece já desligado da transferrina, que volta para o plasma para transportar outras moléculas (LORENZI, 2006).



**Figura 2.** Transferrina como receptor do ferro.

Fonte: [http://walz.med.harvard.edu/Research/Iron\\_Transport/Tfrtf.php](http://walz.med.harvard.edu/Research/Iron_Transport/Tfrtf.php)

Quando há ferro em excesso, esse é depositado sob a forma de ferritina em pequenos agregados semicristalinos no citoplasma. Os eritroblastos que contém esses agregados são denominados sideroblastos e os eritrócitos maduros que contém esses agregados são denominados siderócitos (LORENZI, 2006).

As talassemias ocorrem quando há um desequilíbrio das concentrações de globina alfa e beta, que são afetadas durante o processo de síntese, ou seja, que diminuem ou suprimem a produção das globinas alfa e beta que compõe o tetrâmero da molécula de hemoglobina (NAOUM, 2007).

A talassemia alfa é hereditária, autossômica recessiva, e se dá por mutações nos genes alfa, situados no braço curto do cromossomo 16, o que ocasionam uma síntese deficiente das cadeias globínicas alfa, provocando um excesso relativo de outras cadeias, em especial da cadeia beta, ocasionando a modificação da composição da molécula de hemoglobina e alterando assim a fisiologia e a morfologia dos eritrócitos, o que leva a uma microcitose e hipocromia em diferentes graus (OLIVEIRA, 2006).

Essa diminuição na produção das globinas alfa e beta leva a um desequilíbrio entre essas subunidades, dificultando o processo de eritropoese e causando hemoglobinização deficiente dos eritroblastos (OLIVEIRA, 2006).



Segundo Cançado (2006), existem 3 formas de talassemia alfa do ponto de vista clínico:

- traço talassêmico ou talassemia alfa menor (deleção de um ou dois genes alfa);
- doença da Hemoglobina- H (Hb H) ou talassemia alfa maior ( 3 genes alfa afetados);
- Síndrome da hidropsia fetal (4 genes alfa afetados).



**Figura 3.**Tipos de lesões que causam talassemia alfa.

Fonte:[www.hemoglobinopatias.com.br/talassemias/tal-alfa.htm](http://www.hemoglobinopatias.com.br/talassemias/tal-alfa.htm)

### 2.3 Sintomas

No traço talassêmico  $\alpha^+$  heterozigoto ( $-\alpha/\alpha$ ), o portador é silencioso e praticamente assintomático, apresentam alterações laboratoriais mínimas ou ausentes (CANÇADO, 2006).

No traço talassêmico  $\alpha^+$  homozigoto e no traço talassêmico  $\alpha^0$  heterozigoto tem-se a perda de dois genes alfa, ou seja,  $-\alpha/-\alpha$  e  $-/\alpha\alpha$  o portador tem hemoglobina entre 11,0 e 13,0 g/dl e hemácias com hipocromia e microcitose (CANÇADO, 2006).

A Hb H é resultante da interação das formas  $\alpha^0$   $\alpha^+$  os portadores dessa forma a talassemia alfa maior apresenta quadros clínicos caracterizados por hemoglobina entre 8,0 e 11,0 g/dl, hipocromia, microcitose, poiquilocitose, presença de hemácias em alvo, icterícia e esplenomegalia (CANÇADO, 2006).

A síndrome da hidropsia fetal é a forma mais grave das síndromes talassêmicas, onde o caráter está em homozigose  $\alpha^0(- / - )$  resultando em morte intrauterina ou morte logo ao nascer (CANÇADO, 2006). É uma herança simultânea de genes talassêmicos alfa, sendo esta forma de talassemia muito rara no Brasil, porém comum na Ásia (FAILACE, 2003).

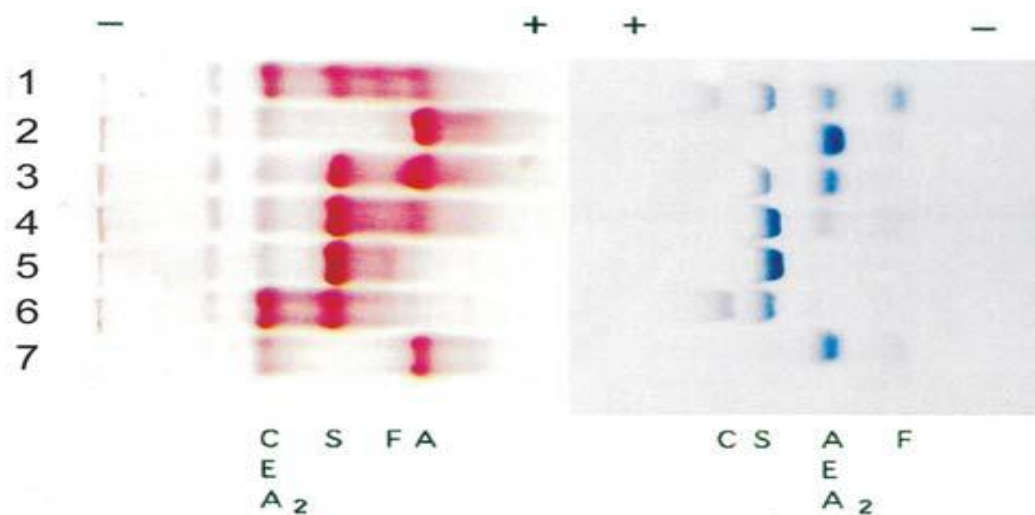
## 2.4 Diagnóstico

O diagnóstico conclusivo para talassemia alfa é a identificação de corpúsculos de inclusão do Hb H. No entanto, o que dificulta o diagnóstico é que nos esfregaços obtidos pelo método clássico nem sempre identificam claramente os corpúsculos (MENDIBURU, 2008).

Segundo Almeida (2011), é fundamental a triagem hematológica inicial, utilizando um contador hematológico moderno com medidas apuradas de volume corpuscular médio (VCM), contagem de eritrócitos (RBC), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM).

Uma vez levantada a suspeita de talassemia pelo hemograma, outros exames hematológicos como dosagem de ferritina, ferro, capacidade de ligação de ferro e a saturação da transferrina devem ser realizados para confirmação ou ainda afastar a existência de anemias carenciais (ALMEIDA, 2011).

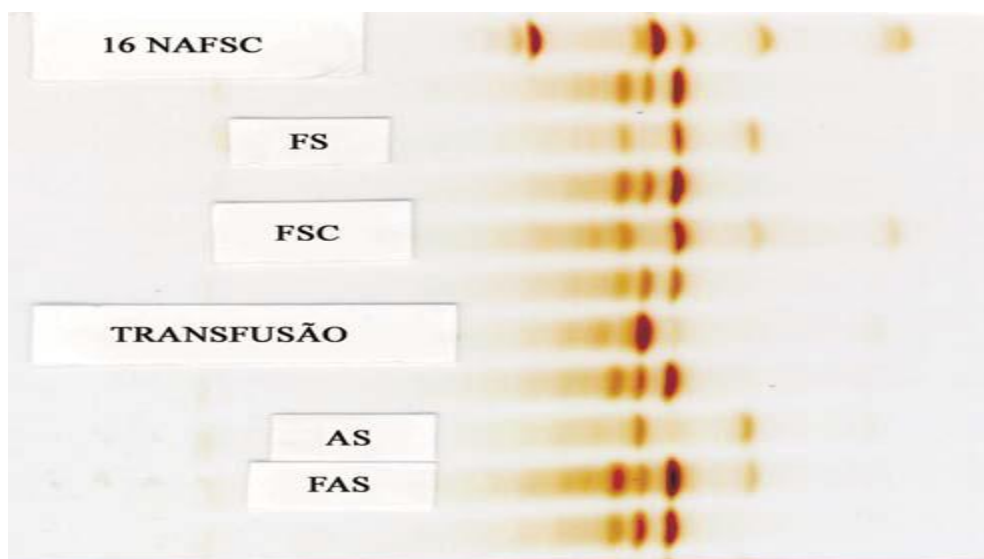
Se excluídas anemias carenciais, a investigação requer a realização simultâneas de teste laboratoriais que incluem eletroforese de Hb e estudo do perfil pelo método de *High Performance Liquid Chromatograph* (HPLC) (ALMEIDA, 2011).



**Figura 5:** Eletroforese em pH alcalino (acetato de celulose) e pH ácido (ágar citrato).

Legenda: 1. Controles: A, F, S e C; 2. Hb AA; 3. Hb AS; 4. Hb AS; 5. Hb SS; 6. Hb SC; 7. Hb AE

Fonte: [www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a05.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a05.pdf)



**Figura 6:** Visão parcial de gel de IEF com várias corridas eletroforéticas.

Legenda: NAFSC: controle na posição 16 do gel de IEF Padrões: Hb FS, Hb FSC, Hb AS, Hb FAS; Transfusão: Hb AF em recém-nascido.

Fonte: [www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a05.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a05.pdf)

Como vimos à presença de Hb H deve ser confirmada por diferentes métodos, devendo, sempre que possível, ser confirmada por métodos de diagnósticos moleculares (PENNA, 2010).

Um estudo publicado por Pandey 2012, deixa claro que os resultados do método HPLC muitas vezes não são condizentes com resultados clínicos, destacando a importância do diagnóstico molecular.

O diagnóstico molecular é importante pelo fato de permitir, além do diagnóstico definitivo, a confirmação do tipo de hemoglobinopatia e o posterior aconselhamento genético. Apesar de definitivo o diagnóstico molecular torna-se economicamente inviável se não precedido de uma avaliação laboratorial ampla (ALMEIDA, 2011).

No estudo molecular deve ser construída uma hipótese do provável defeito, definir qual dos genes para cadeias globínicas ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) será estudado pela Polymerase Chain Reaction (PCR) bem como o tipo de mutação esperado. As  $\alpha$  talassemias geralmente são causadas por deleções (ALMEIDA, 2011).

Embora deleções para alfa talassemia possam ser detectadas comumente por um multiplex de única lacuna-PCR, as mutações raras dependem de técnicas mais avançadas para a sua identificação. A técnica multiplex, técnica de ligadura dependente de sonda de amplificação (MLPA) foi recentemente utilizada com sucesso para detectar as alterações moleculares responsáveis por fenótipos em alfa-talassêmicos (SUEMASU, 2011).

## 2.5. Tratamento

O que vem aumentando significativamente a sobrevida, a qualidade de vida e diminuindo as sequelas dos portadores de hemoglobinopatias, é o diagnóstico e o tratamento precoce estabelecido pelos profissionais que acompanham essas crianças (GARANITO, 2008).

Os pacientes diagnosticados com talassemia maior recebem implantação do regime de hipertransfusão, que inibe a eritropoiese ineficaz e dá aos pacientes um crescimento do desenvolvimento normal (LOGGETTO, 2006).

Os problemas relacionados ao regime de hipertransfusão é o excessivo aporte de ferro (LOGGETTO, 2006).

Excessivas transfusões resultam em uma segunda doença: acúmulo de ferro nos tecidos. Cada unidade de sangue transfundida carrega consigo 200-250 mg de ferro. Um portador de talassemia em terapia transfusional chega a absorver 8-16 mg de ferro/dia, enquanto que um indivíduo sadio, que não se submete à terapia transfusional absorve 1-2 mg/dia(MINISTERIO DA SAÚDE, 2011).

Esse ferro em excesso inicialmente é armazenado no conteúdo intracelular dos macrófagos na forma de ferritinae, quando a sobrecarga persiste, o ferro será armazenado em células do parênquima hepático, do miocárdio e de órgãos endócrinos(MINISTERIO DA SAÚDE, 2011).

Por esse motivo pacientes em regime de hipertransfusão realizam dosagem de ferritina como monitoramento dos depósitos de ferro no organismo (LOGGETTO, 2006).

O parâmetro mais útil para a avaliação e monitorização dos pacientes em regime de hipertransfusão é a dosagem da ferritina sérica, é um exame não invasivo, que oferece a melhor correlação com os estoques de ferro corpóreo, e tem a vantagem de apresentar baixo custo. A ferritina é uma proteína de fase aguda, que pode estar elevada em estados inflamatórios, devendo ser avaliada com cautela nesta situação(MINISTERIO DA SAÚDE, 2011).

O órgão mais suscetível ao efeito tóxico do ferro é o coração, devido à sua menor capacidade de síntese de ferritina, pequenas quantidades de ferro livre podem gerar metabólitos tóxicos do oxigênio, porém o fígado é um grande depósito de ferro transfundido, a hemosiderose ou acúmulo hepático de ferro, já se manifesta no segundo ano de terapia transfusional, podendo resultar rapidamente em fibrose portal em uma porcentagem significativa de pacientes(MINISTERIO DA SAÚDE, 2011).

Por esse motivo a avaliação da concentração hepática de ferro por biópsia é o método quantitativo mais específico e sensível para determinar a sobrecarga de ferro. A biópsia é considerada um teste diagnóstico definitivo, permite também a confirmação (ou não) de fibrose hepática. Nesse exame o conteúdo de ferro é descrito em miligramas de ferro por grama de tecido hepático seco(MINISTERIO DA SAÚDE, 2011).

Porém há limitações no emprego da biópsia hepática, uma vez que se trata de um método invasivo e com potenciais complicações. Essa avaliação deve ser reservada para casos duvidosos ou para documentação da presença de fibrose hepática(MINISTERIO DA SAÚDE, 2011).

Exames de imagem também podem ser empregados para auxiliar no diagnóstico, a ressonância magnética por T2, é o método de imagem com maior valor diagnóstico para a aferição da concentração de ferro hepático, o que prejudica e impede seu emprego na rotina é o custo elevado e disponibilidade limitada do exame(MINISTERIO DA SAÚDE, 2011).

## **2.6. Terapia com quelante**

A terapia com quelante de ferro veio para minimizar esses efeitos adversos da hipertransfusão, que melhorou a morbidade e a mortalidade de pacientes com talassemia maior (LOGGETTO, 2006).

Porém a terapia com quelante só pode ser iniciada em crianças com mais de 3 anos de idade (MURAHOVSKI, 2006).

A deferroxamina (DFO), introduzida no início da década de 60, foi o primeiro quelante introduzido em estudos de curto prazo em pacientes com

sobrecarga de ferro, instituído como tratamento padrão em pacientes cronicamente transfundidos com sobrecarga de ferro, o que melhorou dramaticamente o prognóstico dos pacientes (PAULA, 2003).

Juntamente com a DFO, iniciou-se também a busca por novos tratamentos que apresentassem eficácia semelhante e sem as inconvenientes infusões subcutâneas prolongadas exigidas pela DFO. Surgiu então um quelante oral, o Deferiprone (DP), que hoje é o mais utilizado em estudos (PAULA, 2003).

A eficácia do DP como quelante de ferro, vem sendo comprovada em vários estudos clínicos, a dose preconizada é de 75mg/kg/dia (divididos em três doses) (PAULA, 2003).

Terapias combinadas surgiram inicialmente para pacientes que não atingiram um balanço negativo de ferro com o uso do DP isolado. A terapia combinada com DP e DFO surgiu como alternativa para pacientes talassêmicos, com o potencial de minimizar os efeitos adversos, aumentar a adesão e a eficácia, e, talvez, atingir compartimentos distintos de ferro no organismo (PAULA, 2003).

Uma terapia com quelante mais confortável e direcionada a cada paciente vem surgindo com desenvolvimento de novos quelantes orais, a disponibilização de novos compostos com propriedades distintas em cada tecido, associados à avaliação da sobrecarga de ferro (PAULA, 2003).

## **2.7. Transplante**

As principais causas de óbitos em pacientes com talassemia são secundárias à sobrecarga de ferro no coração e fígado, poucos sobrevivem além dos 35 anos. Apesar da melhora na sobrevida, a baixa aderência à terapia quelante faz com que pacientes com talassemia maior tenham uma sobrevida diminuída em relação ao restante da população (SIMÕES, 2010).

Foi em 1968 o primeiro transplante de medula óssea, que começou quando alguns pacientes com doença por imunodeficiência grave, SÍNDROME

DE Wiskott-Aldrich ou leucemia avançada receberam infusões de medula de irmãos HLA-idênticos (PARSLOW, 2004).

Atualmente a única modalidade terapêutica capaz de curar pacientes com hemoglobinopatias é o transplante de células tronco hematopoiéticas halogênico de medula óssea. Na Itália o uso dessa modalidade terapêutica foi extensivamente empregado (SIMÕES, 2010).

Segundo a ABRASTA (2013), o transplante de células tronco hematopoiéticas, (TCTH) é um procedimento aparentemente simples, devido ao fato do portador de talassemia receber as células aspiradas da medula óssea do doador, por via endovenosa, esse processo tem como objetivo inibir a operação da medula óssea do portador de talassemia, fazendo com que as células doadas se fixem na medula do receptor, e multiplique-se assumindo assim a produção de células com hemoglobina normal.

O outro lado é que TCTH não é feito apenas com células tronco produtoras de hemácias, a tecnologia atual não consegue separar as células brancas do sistema imunológico das células vermelhas ou produtoras de hemácias, que pode ocasionar uma doença autoimune ainda mais agressiva que a talassemia, a doença enxerto versus hospedeiro (GVHD), que ocorre quando novas células do sistema imunológico, presentes na medula do doador, não reconhecem as células do receptor (ABRASTA, 2013).

A grande decepção é que no Brasil o desenvolvimento desses transplantes ainda se dá como projeto de pesquisa, devidamente submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e coordenado pelo Ministério da Saúde (MS), para devida decisão sobre inclusão em Regulamento Técnico, baseado na análise da efetividade e benefício do transplante (SIMÕES, 2010).



### **3.0 Considerações finais**

Na área de diagnóstico os avanços foram desde a modernização dos laboratórios clínicos, até a inclusão de exames específicos na triagem neonatal.

Hoje temos vários outros exames que auxiliam no diagnóstico, temos exames de baixo custo e fácil acesso como a ferritina, ferro sérico e transferrina até o PCR para talassemia alfa, que proporciona diagnóstico definitivo, porém possui alto custo, o que dificulta o acesso.

O que melhorou o tratamento que antes se resumia em hipertransfusão foi o surgimento de quelantes de ferro, isso melhorou a qualidade e aumentou a sobrevivência dos pacientes, terapias combinadas com quelantes para cada paciente ainda estão em estudo.

O único procedimento que é capaz de promover a cura desses pacientes é transplante de células tronco hematopoiéticas haplogênico de medula óssea.

O desenvolvimento desses transplantes no Brasil, ainda se dá como projeto de pesquisa, devidamente submetido ao CONEP e coordenado pelo MS.

#### 4.0 Referencias bibliográfica

Almeida, L.P.; Wengerkiewicz, A.C; Viviani, N.M; Albuquerque, D. M; Mendes, M.E; Sumita, N.M. O laboratório clínico na investigação dos distúrbios da hemoglobina. **BrasPatolMedLab**, v.47, n.3, p. 271-278, 2011.

Alves, T.R.; Salvador, D.P.M; Orlando, G.M.; Palharini L.A.; Imperial, R.E.; Naoum, P.C.; Domingos, C.R.B. Hemoglobinas AS/Alfa talassemia – importância diagnóstica. **Rev. bras.hematol. hemoter**, 2000, 22(3):288-394.

Bertholo, L.C.; Moreira, H.W. Amplificação gênica alelo-específica na caracterização das hemoglobinas S, C e D e as interações entre elas e talassemias beta. **J BrasPatolMedLab** • v. 42 • n. 4 • p. 245-251, 2006.

Cançado, R.D.; Talassemias alfa. **Rev. bras. hematol. hemoter**.2006; 28(2):81-87.

Dieh, J.R. Talassemias sinônimos e nomes populares: Anemia do Mediterrâneo, anemia de Cooley. Newsletter ABC da Saúde.

Disponível em:< <http://www.abrasta.org.br/evolucao-tratamento-talassemia>>. Acesso em 19 de março de 2013

Failace, R. Hemograma: manual de interpretação, Editora Artmed, 4.<sup>a</sup> edição, Porto Alegre, 2003, 298p.

Garanito, M.P.; Hemoglobinopatias - Interpretação do teste de triagem neonatal. *Pediatria (São Paulo)* 2008;30(3):172-176.

Leoneli, G.G.; Imperial, R.E.; Salvador, D.P.M.; Domingos, C.R.B. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **Rev. Bras. Hematol.Hemoter**, 2000,22(3):396-403.

Logetto, R.S. Talassemia major e qualidade de vida. *Pediatria (São Paulo)* 2006; 28(4):284-285.

Lorenzi, T. F. Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica, Editora Guanabara Koogan S.A., 4.<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, 2006, 710p.

Melo-Reis, P.R.; Naoum.P.C.; Diniz-Filho, J.A.F., et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. **J Bras.Patol. Med. Lab** v.42 nº6 p.425-430. Dezembro 2006.

Mendiburu, C.F.; Domingos, C.R.B. Alternative method of smearing sample on slides facilitate visualization of hemoglobina H inclusion bodies em alpha thalassemia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**Vol 39 nº1 São José do Rio Preto. Janeiro/fevereiro 2008.

Ministério da Saúde .(MS) Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 853, de 5 de dezembro de 2011. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0853\\_05\\_12\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0853_05_12_2011.html) acessado em 16/10/13.

Murahovschi, J.Pediatria Diagnóstico + Tratamento. Editora Sarvier 6.<sup>a</sup> ed, São Paulo, 2006, 678p.

Naoum, P.C.; Domingos, C.R.B. Dificuldades no diagnostico laboratorial das hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2007;29(3):226-228.

Naoum, P.C. Hemoglobinopatias e talassemias. As tecnologias de identificação devem ser ampliadas em neonatos? **Rev. Bras. Hematol. Hemoter,** 2008;30(1):1-4

Oliveira, G.L.V.; Mendiburu, C.F.; Domingos, C.R.B. Avaliação do perfil hematológico de portadores de talassemia alfa provenientes das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter,** 2006; 28(2):105-109.

Pandey, S.; Mishra, R.M.; Pandey, S.; Shah, V.; Saxena, R. Molecular characterization of hemoglobin D Punjab traits and clinical-hematological profile of the patients. **Sao Paulo Med. J.** vol1.30 nº4 São Paulo 2012.

Parslow, T.G.; Stites, D.P.; Terr, A.I.; Imboden, J.B. *Imunologia Médica*, Editora Guanabara Koogan S.A., 10.<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, 2004, 640p.

Paula, E.V.; Saad, S.T.O.; Costa, F.F. Quelação oral de ferro na Beta-talassemia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, 2003;25(1):59-63.

Penna, K.G.B.D.; Melo-Reis, P.R.; Mesquita, M.M.; Silva, J.B.; Bataus, L.A.M. Dificuldades na identificação laboratorial da talassemia alfa. **J Bras. Patol. Med. Lab.** V.46 n.2. 0.91-97. Abril 2010.

Simões, P.B.; Pieroni, F.; Barrus, G.M.N. et al. Consenso Brasileiro em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas: Comitê de Hemoglobinopatias. **Rev. Brashematol. Hemoter**. 2010; 32 (supl.1):46-53.

Suemasu, C.N.; Kimura, D.m.; Oliveira, M.A.C.; Bezerra, A.S.; Araujo, F.F.; Costa and M.F. Sonati. Characterization of alpha thalassaemic genotypes by multiplex ligation-dependent probe amplification in the Brazilian population. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** (2011) 44:16-22 ISSN 0100-879X.