

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ
DO RIO PRETO
AC&T – SP**

TALASSEMIA ALFA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

LÍGIA MARIA FARDIN BOCUTTI

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2022**

LÍGIA MARIA FARDIN BOCUTTI

TALASSEMIA ALFA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão da Pós Graduação em
Hematologia e Banco de Sangue
da Academia de Ciência e Tecnologia, em São José do Rio Preto.

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2022**

RESUMO

A síntese das hemoglobinas estão localizadas no cromossomo 11 e 16, onde, em cada um desses agrupamentos contém os genes alfa e beta. Estão presentes nestes agrupamentos genes específicos que atuam nas fases, embrionária, fetal e após o nascimento.

A talassemia está entre as hemoglobinopatias mais prevalentes no mundo. A mesma é causada por mutações genéticas resultantes de níveis baixos ou mau funcionamento das proteínas de globina. Em alguns casos essa proteína pode estar ausente, resultando assim em consequências letais. Dependendo do tipo de mutação ela pode ser classificada como alfa e beta. Neste trabalho o foco é na talassemia alfa, resultante de um déficit de uma ou mais cadeias alfa. Suas manifestações clínicas podem variar desde anemia hereditária grave onde não se torna compatível com a vida (talassemia maior), talassemia intermediária e até formas mais benignas no caso dos heterozigotos, praticamente assintomáticos. Já nas formas sintomáticas mais graves os portadores apresentam anemia hemolítica, resultando em fraqueza, icterícia, esplenomegalia, hepatomegalia, hiperplasia eritróide da medula óssea e retardo do desenvolvimentos somático e sexual.

Palavras-chave: Talassemia alfa, hemoglobina, genes.

ABSTRACT

Hemoglobin synthesis is located on chromosomes 11 and 16, where each of these clusters contains alpha and beta genes. Specific genes that act in the embryonic, fetal and after birth stages are present in these clusters.

Thalassemia is among the most prevalent hemoglobinopathies in the world. It is caused by genetic mutations resulting from low levels or malfunctions of globin proteins. In some cases this protein may be absent, thus resulting in lethal consequences. Depending on the type of mutation it can be classified as alpha and beta. In this work the focus is on alpha thalassemia, resulting from a deficit of one or more alpha chains. Its clinical manifestations can range from severe hereditary anemia which is not compatible with life (thalassemia major), thalassemia intermedia and even more benign forms in the case of heterozygotes, practically asymptomatic. In the most severe symptomatic forms, carriers present hemolytic anemia, resulting in weakness, jaundice, splenomegaly, hepatomegaly, erythroid hyperplasia of the bone marrow and delay in somatic and sexual development.

Keywords: Alpha thalassemia, hemoglobin, genes.

1. INTRODUÇÃO

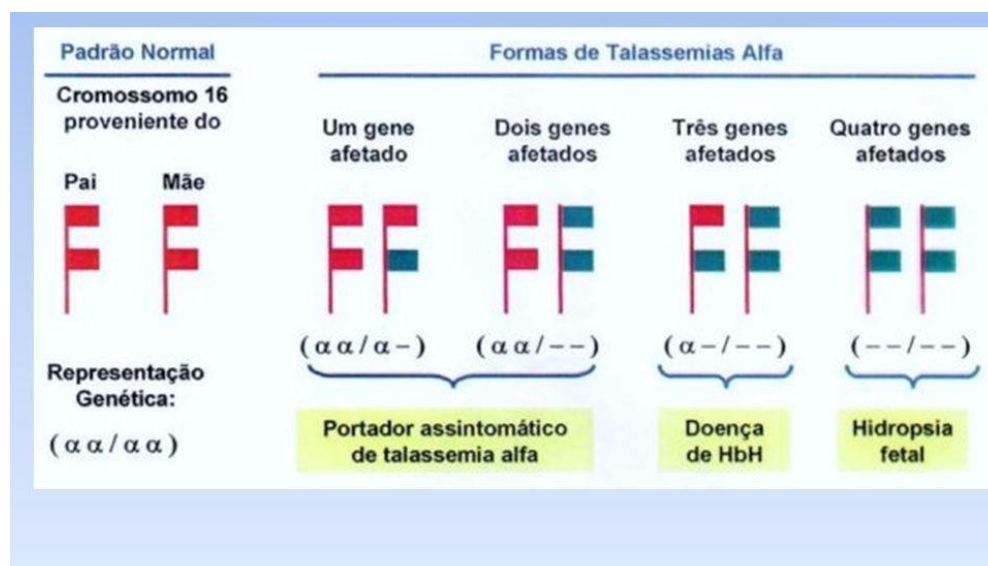
Causada pela deficiência da síntese de cadeias alfa da hemoglobina, a talassemia alfa constitui um grupo de doenças hereditárias e crônicas, de distribuição mundial, capazes de gerar complicações, como palidez juntamente com deformações ósseas.⁴

Devido a grande migração populacional, essa patologia teve ampla distribuição mundial. Sua incidência no Brasil varia conforme a fixação regional, assim como outras anemias hereditárias.⁷

A palavra talassemia advém da combinação das palavras gregas “*thalassa*” que significa mar e “*anamia*” falta de sangue.²²

Sua primeira descrição clínica ocorreu na década de 1950 por Rigas e Gouttas, através da análise dos indivíduos com quadro laboratorial de suspeita de talassemia beta, onde apresentavam condições normais das hemoglobinas A₂ e fetal, com a presença de microcitose e hipocromia, associadas à presença de uma migração mais veloz que a hemoglobina A (Hb A), posteriormente denominada hemoglobina H (Hb H).²⁵

Em 1970, com o avanço das técnicas de biologia molecular, a organização e a localização dos genes alfa foram esclarecidas. As células diplóides em indivíduos normais possuem quatro genes codificantes para as cadeias alfa da hemoglobina ($\alpha^2\alpha^1/\alpha^2\alpha^1$), que estão presentes no cromossomo 16 (figura 1). Suas formas variáveis, na maioria das vezes se dão a devida deleção de um, dois, três ou até mesmo os quatro genes alfa. A talassemia α^+ ocorre quando um gene alfa está inativado, já quando dois genes estão inativos denomina-se talassemia α^0 .^{19,25}



Fonte: Localização dos genes que controlam a produção de globinas alfa no cromossomo 16. NAOUM P. C ., 2001.

A talassemia pode ser conhecida por síndromes alfa talassêmicas, por ocorrer dentro de variados grupos étnicos, gerando maior especificidade de suas mutações e expressões. Classificadas assim como, portador silencioso (ou alfa mínima), menor, intermediária e maior.¹⁴

Como citado acima a classificação dos indivíduos com talassemia alfa se dá pelo número de genes afetados: o portador silencioso, onde apenas um gene alfa é afetado; já o traço alfa-talassêmico dois genes alfa são afetados; na doença da hemoglobina H três genes alfa são afetados, e na síndrome da hidropsia fetal causada por hemoglobina de Bart os quatro genes alfa são afetados.¹²

Geralmente os indivíduos portadores dessa patologia são assintomáticos, porém podem vir a apresentar palidez, fadiga, e em crianças, pode ocorrer atraso no crescimento.⁵

2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar aspectos relacionados a patologia talassemia alfa, proporcionando uma fonte de informação que permita um melhor entendimento sobre a importância de seu diagnóstico e tratamento, a fim de favorecer o conhecimento de sua transmissão hereditária.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Analisar seus tipos causados por suas mutações;
- Compreender suas formas de diagnóstico;
- Conhecer os métodos de tratamento para a talassemia alfa.

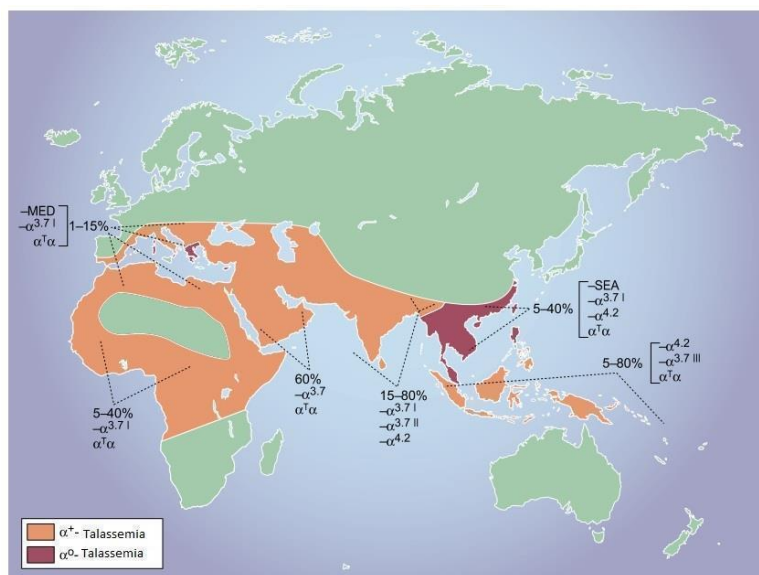
3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado a partir de revisões bibliográficas com base em artigos científicos. Foram utilizados textos em português e inglês, com artigos publicados de 1987 a 2015, de acesso livre, nas bases de dados PubMed, Scielo e livros relacionados. Os critérios de inclusão foram: artigos relacionados à fisiopatologia e de livre acesso e os critérios de exclusão foram: artigos pagos e não relacionados diretamente ao tema.

4. DESENVOLVIMENTO

A talassemia atinge grande parte da bacia do Mediterrâneo, África, Oriente Médio, Índia, sudeste da Ásia, Melanésia, e algumas ilhas do Pacífico. Variando entre 10 a 20% da talassemia α^+ em algumas regiões da África. Em alguns países do Oriente Médio e populações indígenas chegam a 40% ou mais, já no norte de Papua Nova Guiné e pequenos grupos do nordeste da Índia. No Sudeste Asiático e em parte da Bacia do Mediterrâneo a distribuição da talassemia α^0 é menor (figura 2).²⁴

Figura 2: Distribuição mundial da talassemia alfa (WEATHERALL, 2001)



Fonte: <https://docplayer.com.br/135851686-Talassemias-etilogia-fisiopatologia-diagnostico-e-abordagens-terapeuticas.html>

Estrutura e função da hemoglobina

A hemoglobina é responsável por muitas funções fundamentais à vida humana, sendo a principal delas o transporte de oxigênio (O₂) dos pulmões para as células. O dióxido de carbono (CO₂) transportado de forma direta e indireta das células para os pulmões, possuem um efeito tampão, atuando na manutenção do pH nos glóbulos vermelhos e no sangue.² Aproximadamente 640 milhões de moléculas de hemoglobina estão presentes nos glóbulos vermelhos.¹⁷

A hemoglobina é formada por quatro cadeias polipeptídicas, as globinas e um grupo protéico, atribuído pelo grupo heme, constituído por uma porfirina ligada a um íon de ferro (Fe²⁺). As cadeias polipeptídicas compõem um total 574 aminoácidos estão organizados em duas cadeias: uma de globina alfa e duas de beta globina, ambas ligadas ao grupo heme.^{1, 21} Por ser uma molécula alostérica, a hemoglobina tem a capacidade de alternar entre duas estruturas quaternárias diferentes, sendo elas: oxihemoglobina e desoxihemoglobina. Essa alteração é possível por conta da curva sigmóide de dissociação do O₂. Quatro cadeias de globina estão relacionadas entre si por conta da ligação da Hb juntamente com O₂, formando um grupo heme oxigenado, possibilitando a oxigenação dos outros grupos heme.^{1, 21}

Hemoglobinopatias

Aproximadamente 7% da população mundial é portadora de diferentes distúrbios hereditários relacionados à hemoglobina. Estima-se que cerca de 300.000 a 500.000 nascidos por ano apresentam a forma homozigótica ou heterozigótica desta condição.²⁴

Mais de 1.000 variantes da estrutura da hemoglobina foram descritas atualmente ⁹, causadas geralmente pela substituição de um aminoácido na cadeia polipeptídica, interferindo assim no funcionamento ou estabilidade da hemoglobina. Suas variantes mais encontradas em todo o mundo são: Hb S, Hb C e Hb E. Devido a uma mutação no códon do gene beta, as hemoglobinas S e C são geradas. Já a hemoglobina S se dá pela troca do ácido glutâmico pela valina (Glu6Val), enquanto a hemoglobina C ocorre por conta da troca do ácido glutâmico pela lisina (Glu6Lis). ²² Por fim a hemoglobina E, que advém da substituição do ácido glutâmico pela lisina, porém ocorre no códon 26 do gene beta (Glu26Lis). ¹⁹

Manifestações Clínicas e Hematológicas

Tabela 1- Classificação da Talassemia alfa

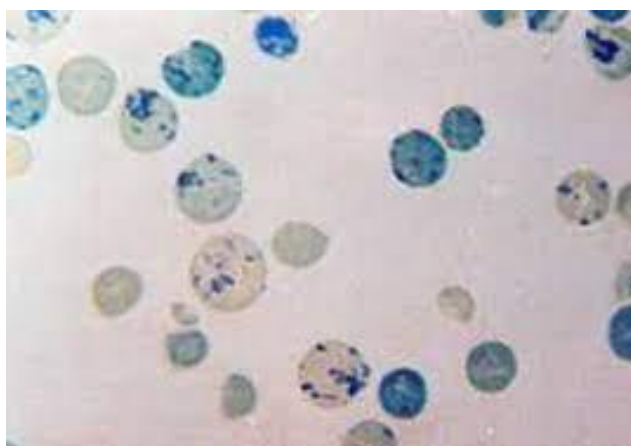
Talassemia mínima	Dentre as talassemias alfa é a mais comum. Ocorre de forma assintomática, ou seja, o paciente apresenta resultados normais, com uma discreta alteração morfológica eritrocitária. ¹⁸
Talassemia menor	No geral assintomático, entretanto o paciente apresenta dores e cansaço nas pernas com determinada frequência. Apresentando assim um eritrograma com anemia microcítica e hipocrômica com desconforme entre as contagens de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos. ¹⁸

<p>Talassemia intermediária</p>	<p>Suas manifestações clínicas são mais aparentes, necessitando às vezes de transfusão sanguínea, caso ele venha a apresentar esplenomegalia e anemia microcítica e hipocrômica em grau moderado. Esses pacientes necessitam de acompanhamento periódico.¹⁸</p>
<p>Talassemia maior</p>	<p>É a forma mais grave em relação às outras talassemias. Os quatro genes alfa são afetados. Ou seja, nenhum deles é funcional, não sintetizando assim a globina alfa. Durante a gestação ocorrem alguns reflexos, sendo capaz de levar a um aborto espontâneo, e mesmo que a criança venha a nascer, a mesma apresenta hidropsia fetal, ou seja, não compatível com a vida. Através da eletroforese de hemoglobina no recém-nascido ou até mesmo pelo cordão umbilical, quantificando assim de 90 a 100% de hemoglobina de Bart's (anormal).¹⁸</p>

No portador “silencioso”, caso a análise seja realizada através do sangue do cordão umbilical, ou de recém-nascidos, o acúmulo de Hb Bart 's pode estar entre 1% e 2%. O teste de Hb intra-eritrocitária (figura 3) pode apresentar células positivas após a realização da incubação do sangue (30-60 minutos) juntamente com o corante azul de cresil brilhante na temperatura de 37° C, resultado estimado de pesquisa para cada 1.000 ou 2.000. Entretanto, nem sempre o resultado do estudo de Hb H intra-eritrocitária dá positivo, mesmo que o portador possua traços de Hb H na eletroforese. Para que o diagnóstico laboratorial da talassemia alfa silenciosa seja identificado são necessárias as seguintes informações: os valores de Hb (g/dL) devem ser próximos ao limite inferior de normalidade, apresentando assim discreta microcitose, perante ao tratamento com ferro não se obtém resposta, o histórico familiar, com pelo menos eletroforese ou citologia positiva para Hb H. Em média 17% da população brasileira é portadora da talassemia alfa silenciosa.¹¹

O traço talassêmico advém da perda dos dois genes alfa (-, - / a, a) ou (-, a / -, a), mesmo que os portadores pareçam normais do ponto de vista clínico, os mesmos podem apresentar fraqueza, cansaço, dores nas pernas e palidez.¹¹

Figura 3: Precipitados intra eritrocitários de Hb H em sangue de portador do traço alfa-talassêmico, após a incubação a 37° com azul de cresil brilhante.



Fonte: <http://www.hemoglobinopias.com.br/>.

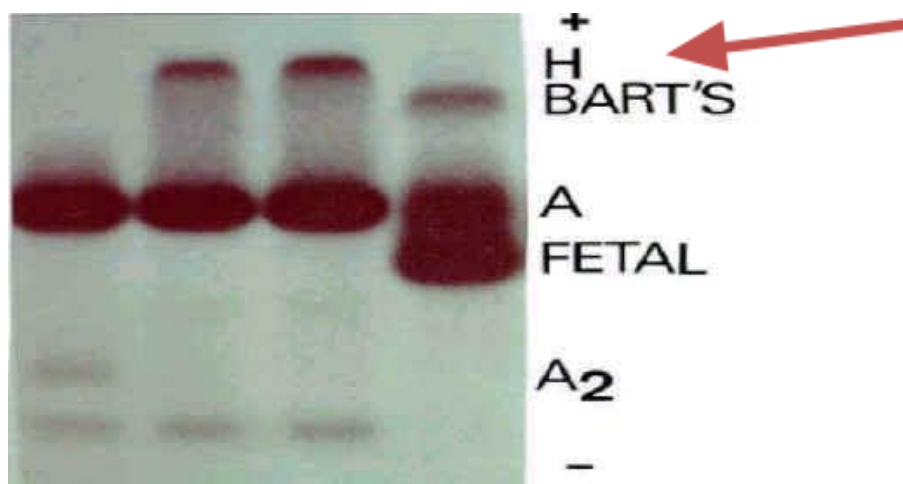
A Hb H e Hb Bart's são resultantes da deficiência na síntese da globina alfa, por conta de sua desregulação, em comparação com as demais cadeias, causando consequências fisiopatológicas e eritrocitárias, que por sua vez não são bons em transportar oxigênio, por ter mais afinidade que a Hb A, ou seja não desenvolve assim o efeito Bohr que controla a dissociação do oxigênio, impedindo também a interação dos grupos heme. Com isso, ocorre a hipóxia tecidual grave em relação a lesão do gene alfa. Essa instabilidade forma radicais livres de ferro, gerando oxidações e conseqüentemente formação de radicais livres, que por sua vez atacam a camada lipoproteica da membrana, deformando assim os eritrócitos (alterando sua morfologia). A soma dos fatores de oxidação da proteína integral ativam o sistema imunológico alertando assim os macrófagos (sistema retículo endotelial), resultando em destruição precoce dos eritrócitos (hemólise), e em suma a anemia. A anemia e a precoce destruição dos eritrócitos, se dá pela contínua lesão dos gene alfa, causando ao longo do tempo deformidades ósseas juntamente com expansão da medula.¹⁹

Os portadores da doença da Hb H apresentam 25 a 50% de Hb Bart 's quando nascem e 5 a 30 % de Hb H na vida adulta. A doença de Hb H ocorre por conta da deleção de três genes alfa (--/- α). É caracterizada

laboratorialmente pela anemia na forma mais grave (Hb entre 8,0 e 11,0 g/dL), microcitose (VCM entre 55 e 65 fL), juntamente com hipocromia e poiquilocitose, além da presença de hemácias policromatófilas, hemácias em alvo, esplenomegalia, icterícia e Hb H, resultantes em até 20% de concentração.^{9, 11}

A Hb H (figura 4) é uma hemoglobina instável, sua análise deve ser realizada de forma cautelosa em meio alcalino, por conta de sua desnaturação, o que dificulta sua visualização. Para a confirmação dessa suspeita, diferentes métodos devem ser utilizados.¹⁹

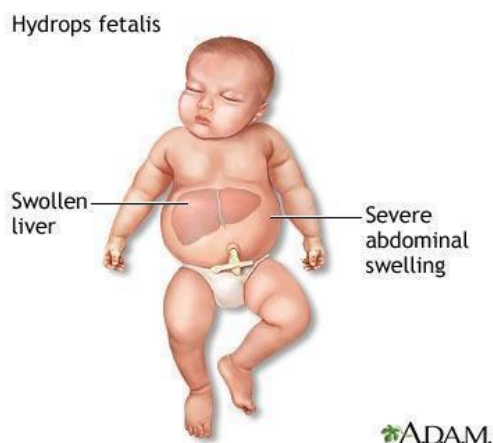
Figura 4: Eletroforese em acetato de celulose.



Fonte: <https://www.cdalab.com.br/manexa/m01.htm>

A forma mais grave das síndromes talassêmicas é denominada hidropsia fetal (figura 5), causando morte intra-uterina ou morte logo após o nascimento. Quando realizada a eletroforese nesses casos, evidencia-se a presença de quase 100% de hemoglobina Bart's, observando-se também hipocromia, microcitose e anisopoiquilocitose intensas no sangue periférico^{19, 25}, anemia intra-uterina severa, mau desenvolvimento do cérebro, aumento da placenta, hepatoesplenomegalia, deformidades cardiovasculares e esqueléticas.

Figura 5: Ilustração de Hidropsia Fetal (hepatoesplenomegalia).



Fonte: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19874.htm>

Diagnóstico

Duas consequências ocorrem devido a ineficácia total ou parcial na síntese da globina no metabolismo da hemoglobina. Devido a diminuição da síntese do pigmento fundamental na formação da hemácia (hemoglobina) ocorre a formação do eritrócito hipocrômico. Já no heterozigoto ocorre uma eritrocitose compensadora, ou seja, um excesso de cadeias alfa ou beta, diferenciando assim o tipo de talassemia instalada.^{14, 17}

Para o diagnóstico da alfa talassemia, o primeiro passo é conhecer a história clínica de cada paciente, como, informação do tempo de sintomas e sinais clínicos. A análise de hemogramas anteriores também é importante, caso o paciente os tenha. O estudo familiar juntamente com os exames de teste de resistência globular osmótica, análise da morfologia eritrocitária, análise de ferro sérico e eletroforese de hemoglobina, são importantes para o auxílio no diagnóstico.¹⁹

O desmembramento do DNA também é uma técnica utilizada e segura. Através da mesma é possível detectar a alteração do cromossomo. Cada gene codificante da globina beta (dois genes), localiza-se em um dos dois cromossomos 11, já os pares de globina alfa, no cromossomo 16, podendo ser realizado em laboratório de análises clínicas.¹⁸

No período do pré-natal, o diagnóstico (tabela 2) molecular é indicado, através de estudos populacionais para confirmação ou diagnóstico dos casos de talassemia α^+ homozigota e α^0 heterozigota também. Esse estudo ocorre primeiramente através da reação em cadeia da polimerase (PCR), e logo após

essa reação é realizado a amplificação das regiões onde as deleções frequentes na talassemia alfa ocorrem. Entretanto, existem outras técnicas mais elaboradas, porém o custo é mais elevado e de mais difícil execução na maioria dos laboratórios clínicos.^{19, 25}

Tabela 2- Técnicas utilizadas para diagnóstico

<p>HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência)</p>	<p>Essa técnica é utilizada, devido a sua sensibilidade, para confirmar e rastrear as hemoglobinopatias em recém nascidos. Entretanto, não possui resolução o suficiente para diferenciar algumas hemoglobinas variantes, ou seja, sua sensibilidade é um tanto quanto limitada para detectar hemoglobinas com baixa concentração.¹⁶</p>
<p>Eletroforese</p>	<p>Muito utilizado na classificação das talassemias. Esse exame é utilizado como auxílio no diagnóstico da talassemia alfa, revelando uma diminuição das hemoglobinas normais, de acordo com o comprometimento da capacidade e do grau de síntese da cadeia alfa.¹⁶</p>
<p>Contagem de reticulócitos</p>	<p>Quando ocorre a precipitação das cadeias globínicas em excesso, acaba-se danificando a membrana eritrocitária, gerando uma destruição precoce das hemácias, causando assim processos hemolíticos. Através disso a anemia hemolítica estimula a produção da eritropoetina, onde acaba sobrecarregando a medula óssea, causando hiperplasia, por conta da tentativa de aumentar a produção dos eritrócitos, para elevar a contagem dos reticulócitos. Na talassemia, a contagem dos reticulócitos é elevada, tornando-se proporcional ao grau de hemólise.¹⁶</p>
<p>Pesquisa de Hb H</p>	<p>A hemoglobina H instável se precipita, após a</p>

	<p>coloração se torna possível a visualização de pequenos pontos azulados de forma homogênea. Porém esta técnica possui baixa sensibilidade para detectar o traço alfa talassêmico, ou seja, só pode ser utilizado como teste confirmatório, não como forma de rastrear a patologia.¹⁶</p>
Diagnóstico molecular	<p>A detecção mais simples das mutações da talassemia pode ser realizada através da realização em cadeia da polimerase (PCR). É de extrema importância para o diagnóstico da talassemia alfa, através da pesquisa genética, tal como, o esclarecimento molecular da doença e para detectar o heterozigoto. Em pessoas que possuem o risco de gerar um feto com a doença da Hb H e síndrome da hidropsia fetal o método é utilizado desde o pré-natal.¹⁶</p>

Tratamento

O controle da anemia e a ineficácia da eritropoiese consiste no tratamento da alfa talassemia. O tratamento é realizado para evitar complicações futuras, como o aumento do nível de ferro, déficit de crescimento e modificações ósseas. Sendo a talassemia maior e a hidropsia fetal, incompatível com a vida. Mesmo que em algumas pesquisas e trabalhos a transfusão intrauterina tenha sido realizada, acabou tornando-se desfavorável. Já na talassemia intermediária, transfusões eventuais são realizadas em pacientes com Hb entre 8 e 9 g/dL, pode ser indicado também a utilização de ácido fólico nas doses de 1 a 2 mg por dia. Em outros casos como, pacientes com a doença de Hb H o risco é aumentado devido a exposição a fatores que levam a um estresse oxidativo, geralmente advindos de medicamentos e infecções. Como método de prevenção os pacientes são transfundidos durante estas exposições. Caso ocorra esplenomegalia sintomática, retardo no crescimento, anemia severa, hiperesplenismo com plaquetas menores que 10.000/ μ l, infarto esplênico juntamente com necessidade extrema de transfusões, a esplenectomia é indicada.⁷

O uso constante de hidroxiureia resulta na modificação do percentual das hemoglobinas normais, o que gerou especulações no uso da terapia genética através da utilização de lentivírus, como forma de vetor do transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH). Os resultados em animais após a terapia genética foram animadores, mesmo com poucos casos descritos até o momento.⁹

Porém a toxicidade dos regimes de condicionamento aplicados, juntamente com o encontro de doadores compatíveis, são duas barreiras para a utilização do tratamento.^{9,23}

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido a pouca informação sobre a talassemia alfa e a seriedade de sua manifestação, é necessário aconselhamento genético, juntamente com o acompanhamento pré-natal. Além do tratamento, em geral, é necessário o acompanhamento dos pacientes com tratamentos psicológicos, para ajudar os mesmos a lidarem com a doença e com isto melhorar os resultados terapêuticos e sua sobrevivência. Assim como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) é utilizada para o rastreamento e a confirmação de hemoglobinopatias em recém-nascidos. Podem ser realizados exames de contagem de reticulócitos, pesquisa de Hb H, entre outras metodologias para análise eletroforética.

É importante realizar a investigação em todos os familiares, na medida do possível, por se tratar de uma doença hereditária, podendo resultar de genótipos complexos, onde em muitos casos somente o estudo familiar permite o diagnóstico correto.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bain B. Haemoglobinopathy Diagnosis. 2nd ed. Blackwell Publishing; 2001. 1- 326 p.
2. BAIN, B.,J. Células Sanguíneas: Um guia prático. Tradução: Renato Failace- 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 8:267-277, 2004. 2

3. Borges E, Wenning MR, Kimura EM, Gervasio SA, Costa FF, Sonati MF. High prevalence of alpha-thalassemia among individuals with microcytosis and hypochromia without anemia. *Braz J Med Biol Res.* 2001 Jun; 34(6):759-62.
4. Cançado RD. Talassemias alfa. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(2):86-7.
5. DIEHL J.R. *Thalassemia*, São Paulo: ABC da Saúde; 2001 [citado 25 jul 2007].
6. Harteveld C, Higgs D. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):13.
7. HOFFBRAND, A. V. *Fundamentos em hematologia*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
8. Hoffbrand A, Moss P, Pettit J. *Fundamentos em Hematologia*. 6th ed. Santana : Artmed; 2008.p 1-462
9. Hoppe CC, Walters MC. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Current Opinion in Oncology.* 2001, 13:85-90.
10. LEONELI, G. G.; IMPERIAL, R. E.; MARCHI-SALVADOR, D. P. et al. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2000, v. 22, n. 3, p. 396-403.
11. MATOS, J.F. *Avaliação do desempenho de um novo índice na diferenciação entre anemia ferropriva e talassemias menores [tese]*. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012. 154p.
12. NAOUM, P.C. *Hemoglobinopatias e talassemias*. São Paulo: Sarvier; 1997.
13. NAOUM, P.C. *Diagnóstico das Hemoglobinopatias*. São Paulo: Savier, 242p, 1987.

14. NAOUM, P. C.; DOMINGOS, C. R. B. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. São José do Rio Preto-SP, 2007.
15. NAOUM, PAULO C.; MORAES, MAGALY S.; RADIEPIEL, JANINA et al. Hb beta thalassemia associated With chronic anemia, 2002.
16. NEUFELD, P.M. Revista Brasileira de Análises Clínicas. Alfa-Talassemias: aspectos moleculares e de diagnóstico. 2015 p 129 e 130.
17. RAPAROT, S.I. Hematologia: introdução. 2. ed. São Paulo: Roca, 5:61-82, 1990.
18. ROBBINS, S. L. et al. Doença dos eritrócitos e distúrbios hemorrágicos. In: PATOLOGIA estrutural e funcional. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.552-557.
19. Sonati MF, Costa FF. Talassemias alfa. In: _____ Tratado de Clínica Médica. Lopes AC. Ed Roca, 2006. p1.932-1.938.
20. Sayani F, Kwiatkowski J. Increasing prevalence of thalassemia in America: Implications for primary care. Ann Med. 2015;47(7):592–604.
21. Turgeon ML. Clinical Hematology- Theory and Procedures. 5th ed. Lippincot Williams & Wilkins; 2005. Pg 1-612.
22. VAROLI, F. P. et al. Talassemia: características clínicas e radiográficas de interesse odontológico. Porto Alegre - RGS, 2008.
23. Walters MC, Nenhuis AW, Vichinsky E. Novel therapeutic approaches in sickle cell disease, Hematology, American Society of Hematology Educational Book 2002: 10-349.
24. Weatherall, D. J. Clegg, J. B. Inherited hemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull. World Health Organ., v. 79, n. 8, p. 704-712, 2001.

25. Weatherall DJ. Thalassemia: the long road from bedside to genome.
Nat Rev Genet 2004;5(8):625-631.