



CURSO DE BIOMEDICINA

MARIA VITÓRIA PEREIRA ROSA DE OLIVEIRA

**TALASSEMIA: AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E A
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO**

**Sinop/MT
2025**

CURSO DE BIOMEDICINA

MARIA VITÓRIA PEREIRA ROSA DE OLIVEIRA

**TALASSEMIA: AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E A
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Banca Avaliadora do Departamento de
Biomedicina, do Centro Educacional Fasipe –
UNIFASIPE, como requisito para a obtenção
de título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Kátia da Silva Batista.

MARIA VITÓRIA PEREIRA ROSA DE OLIVEIRA

**TALASSEMIA: AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E A
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Biomedicina, do Centro Educacional Fasipe – UNIFASIPE, como requisito para a obtenção de título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em:

Kátia da Silva Batista
Professora Orientadora
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professora Avaliadora
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professora Avaliadora
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Silmara Aparecida Bonani de Oliveira
Coordenadora do Curso de Biomedicina
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

DEDICATÓRIA

À minha família, que sempre me incentivou a
me levantar após as quedas.
Em especial a minha avó que me liga todos os
Domingos e chora de saudades.

AGRADECIMENTOS

- Em primeiro lugar, agradeço a Deus, que sempre me amparou em momentos de angústia e não permitiu que eu sucumbisse. Por ter me dado forças para que eu pudesse chegar até aqui.
- À minha mãe, que é meu maior incentivo e sempre aplaudiu cada conquista minha tão alto que não fui capaz de reparar em quem não o fez.
- À minha irmã Sarah por me ajudar, me apoiar e me incentivar nas milhões de vezes que pensei em desistir.
- Aos meus professores, em especial, minha orientadora Kátia da Silva Batista, pela paciência e conselhos e por me acompanhar nesse projeto.
- Às Dras. Fabrícia Grazielli e Beatriz Celestino pelos ensinamentos e oportunidades. As levarei em meu coração por onde quer que eu vá.
- A minha amiga Fernanda que foi confidente e companheira nos dias de desespero da vida acadêmica.

EPÍGRAFE

"Sair da zona de conforto é desconfortável. Deixar para trás aquilo que não nos agrega é desconfortável. Correr atrás de suas coisas e colocar seus objetivos como maior prioridade é desconfortável. Por que exige muito de você... Mas, nada é mais desconfortável do que assistir o tempo passar e ver que seus sonhos estão ficando para trás, então continue firme."

-Kim Namjoon

RESUMO

A talassemia é uma das hemoglobinopatias mais comuns no mundo e se caracteriza pela falta ou produção insuficiente de cadeias globulares de hemoglobina, levando a uma anemia microcítica e hipocrômica de gravidade variável. As formas mais frequentes são a alfa-talassemia e a betatalassemia, que se distinguem pela cadeia globínica comprometida e pela severidade dos sintomas clínicos, que variam desde situações assintomáticas até situações severas que requerem transfusões frequentes e terapia de quelação de ferro. Este estudo se concentra na análise das formas mais frequentes da doença: alfa-talassemia e beta-talassemia, investigando suas diferenças genéticas, manifestações clínicas e implicações hematológicas. Além de descrever essas variantes, o estudo enfatiza os métodos de diagnóstico, como exames laboratoriais específicos e testes moleculares, essenciais para a detecção precoce e o tratamento adequado da condição. Também são abordadas as principais opções de tratamentos para o gerenciamento das complicações resultantes da sobrecarga de ferro em pacientes com casos mais severos. A detecção precoce e o diagnóstico em pacientes assintomáticos também foram apresentados mostrando a importância e as táticas fundamentais para diminuir a taxa de morbimortalidade e prevenir o nascimento de crianças com formas severas da enfermidade. Esse trabalho teve como objetivo a apresentação dos aspectos gerais da talassemia, incluindo o seu contexto histórico, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Utilizando uma metodologia qualitativa e descritiva, fundamentada em revisão bibliográfica de fontes secundárias, com ênfase em publicações em português e inglês dos últimos vinte anos. E teve como base de dados *National Library of medicine* (PubMed), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Conclui-se que o resultado se transforma não só em um instrumento clínico, mas também em um recurso de saúde pública com impactos significativos na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Palavras Chave: Anemia; Disfunção genética; Hemoglobinopatias;

ABSTRACT

Thalassemia is one of the most common hemoglobinopathies worldwide and is characterized by a lack or insufficient production of globin chains of hemoglobin, leading to microcytic and hypochromic anemia of varying severity. The most frequent forms are alphathalassemia and beta-thalassemia, which are distinguished by the affected globin chain and the severity of clinical symptoms, ranging from asymptomatic conditions to severe cases that require frequent blood transfusions and iron chelation therapy. This study focuses on the analysis of the most common forms of the disease: alpha-thalassemia and beta-thalassemia, investigating their genetic differences, clinical manifestations, and hematological implications. In addition to describing these variants, the study emphasizes diagnostic methods, such as specific laboratory tests and molecular assays, which are essential for early detection and proper management of the condition. Treatment options for managing complications arising from iron overload in patients with severe cases are also addressed. Early detection and diagnosis in asymptomatic patients are presented, highlighting the importance of these strategies to reduce morbidity and mortality rates and prevent the birth of children with severe forms of the disease. This work aims to present the general aspects of thalassemia, including its historical context, pathophysiology, diagnosis, and treatment. A qualitative and descriptive methodology was used, based on a bibliographical review of secondary sources, emphasizing publications in Portuguese and English from the last twenty years. The data sources included the National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS), and Google Scholar. It is concluded that the result becomes not only a clinical instrument, but also a public health resource with significant impacts on the quality of life of affected individuals.

Keywords: Anemia; Genetic dysfunction; Hemoglobinopathies

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Processo de Maturação Celular	17
Figura 2- Representação estrutural da hemoglobina	18
Figura 3- Representação genética das formas de Alfa Talassemia.....	23
Figura 4- Representação genética das formas de Beta Talassemia.....	25
Figura 5- Gráfico epidemiológico	26
Figura 6- A – Policromasia; B – Dacriócitos; C – Codócitos	29
Figura 7- Contagem de Reticulocitos corados com azul de cresil brilhante	30
Figura 8- Cromatografia positiva, Beta talassemia menor	31
Figura 9- Eletroforese de hemoglobina	33
Figura 10- Teste do pezinho	34
Quadro 1 - Quadro comparativo: Alfa e Beta Talassemias	21

LISTA DE SIGLAS

HB - hemoglobina

HB de Bart – hemoglobina de Bart

HBA – Hemoglobina do adulto

HBA2 – hemoglobina do adulto tipo 2

HBC – hemoglobina C

HBE – hemoglobina E

HBF – hemoglobina Fetal

HBH – hemoglobina H

HBS – hemoglobina S

HMP – Hematopoiese

MO – Medula Óssea

TMO – Transplante de Medula Óssea

UTI – Unidade de tratamento intensivo

VCM – Volume corpuscular médio

HCM – hemoglobina corpuscular média

CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média

RDW – Extensão de distribuição de células vermelhas

MVP – Volume plaquetário médio

EDTA – Ácido etilenodiaminotetraacético

RNA – Ácido ribonucleico

DNA – Ácido desoxirribonucleico

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

DECH – Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

α – alfa

β - beta

γ - gama

δ - delta

ϵ – épsilon

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Problematização	13
1.2 Justificativa	14
1.3 Objetivos	14
1.3.1 Geral	14
1.3.2 Específicos	15
1.4 Metodologia.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Processos Hematopoiéticos	16
2.1.1 Hematopoiese	16
2.1.2 Hemoglobina	18
2.2 Contexto Histórico.....	19
2.3 Fisiopatologia da Talassemia	20
2.4 Tipos de Talassemia.....	22
2.4.1 Talassemia Alfa	22
2.4.2 Talassemia Beta	23
2.5 Epidemiologia	25
2.6 Manifestações Clínicas	26
2.7 Diagnóstico	27
2.7.1 Hemograma.....	28
2.7.2 Contagem de Reticulócitos.....	29
2.7.3 Cromatografia (CLEA).....	30
2.7.4 Exames Genéticos Complementares.....	31
2.7.5 Eletroforese de Hemoglobina.....	32
2.7.6 Triagem Neonatal.....	33
2.8 Tratamento	34
2.8.1 Transfusão de sangue.....	35
2.8.2 Transplantes.....	36
2.9 Avanços em Pesquisas e Terapias Futuras	37
2.9.1 CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).....	37
2.10 Importância do Biomédico no Auxílio do Diagnóstico da Talassemia.....	39
2.11 Importância do Aconselhamento Genético para Casais com Histórico Familiar.....	40
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

A talassemia é uma das hemoglobinopatias mais comuns no mundo, podendo ser encontrada em mais de 60 países, com maior prevalência na região do Mediterrâneo, partes da África, Oriente Médio, subcontinente indiano, Extremo Oriente e Sudeste Asiático. É caracterizada por uma disfunção na produção insuficiente ou defeituosa da hemoglobina (HB), que é a proteína responsável pelo transporte de oxigênio pelas hemácias através do sangue, podendo levar a uma anemia, microcítica e hipocrômica, com diferentes graus de intensidade. (COHEN, 2017).

Essa disfunção sanguínea é dividida por quatro cadeias de globina distintas: alfa, beta, gama e delta que se classificam de acordo com a cadeia cuja produção está comprometida. Esses distúrbios são transmitidos de forma hereditária, como traços recessivos, as formas mais frequentes são as alfas talassemias e as betas talassemias. As talassemias alfas geralmente surgem de deleções que apagam os genes α , enquanto as talassemias betas são geralmente causadas por substituições de bases em éxons, íntrons e regiões reguladoras dos genes beta. (TAHER E CAPPELLINI, 2014).

Existem mutações genéticas com o poder de alterar os aminoácidos e provocar mudanças nas suas funções, como a elasticidade dos eritrócitos e a afinidade com o oxigênio. Como consequência, a maior parte das anormalidades da HB é causada pela troca total ou parcial de um aminoácido por outro em alguma cadeia de globina. Estas alterações estruturais e funcionais são denominadas hemoglobinopatias (BREN, 2015).

Como consequência o organismo enfrenta um déficit crônico de oxigênio, afetando o funcionamento dos órgãos vitais e levando palidez, icterícia, retardo de crescimento, aumento abdominal, aumento do baço e alterações ósseas. Por ser transmitida geneticamente sua

gravidade pode variar, desde formas mais leves até aquelas que requerem tratamento contínuo e acompanhamento rigoroso para garantir o bem-estar do paciente (SMITH, 2015).

1.1. Problematização

Cerca de 80 a 90 milhões de indivíduos no mundo sofrem de traços talassêmicos, sendo que aproximadamente 300 a 400 mil enfrentam formas severas da enfermidade. No Brasil, até 2022, identificou-se 1.440 pacientes com talassemia, dos quais 1.243 foram diagnosticados com beta-talassemia. O estado de São Paulo é o que mais registra casos de talassemia, principalmente por causa da grande migração de imigrantes do Mediterrâneo, como italianos e sírio-libaneses, grupos com elevada prevalência genética dessa mutação (BVS/MS, 2023).

Ademais, elementos como a alta densidade demográfica, uma estrutura de saúde mais robusta e a presença de programas de triagem neonatal mais extensos contribuem para a maior quantidade de diagnósticos contabilizados no estado. A facilidade no acesso a centros especializados e testes laboratoriais explica a predominância de casos em São Paulo (BRANCALEONI et al., 2016).

A falta de diagnóstico precoce e a variabilidade no acesso aos tratamentos podem agravar o quadro clínico dos pacientes, resultando em complicações graves que afetam significativamente a qualidade de vida. A identificação antecipada e a instrução sobre a talassemia nas comunidades vulneráveis são fundamentais para reduzir complicações e aprimorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados (SANTOS, 2017).

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento a talassemia ainda representa um desafio para a saúde pública mundial. Os desafios dos cuidados por ser uma doença genética incluem tanto a busca pelo diagnóstico quanto as incertezas do tratamento, pela variação genética da doença, que influenciam tanto a gravidade dos sintomas quanto a resposta às medidas terapêuticas disponíveis (IRIART, 2019).

No Brasil, onde o acesso a cuidados de saúde avançados é desigual, muitos pacientes com essa patologia sofrem com complicações que poderiam ser prevenidas com uma administração mais adequada e intervenções antecipadas. Estes dados destacam a importância de estratégias apropriadas de monitoramento e gestão da talassemia, destinadas a reduzir o seu impacto na saúde pública e a melhorar a qualidade de vida dos pacientes (ROSENFELD, 2019).

A busca por informações sobre essas hemoglobinopatias na população é importante para compreender o perfil epidemiológico e estabelecer a rede de assistência e cuidado à saúde, traçar

planos de ação, tratamento e informação permitindo, assim, o aconselhamento e a orientação genética aos afetados por essa patologia. No Brasil, nos anos de 2014/2015 um estudo descritivo feito com mais de oito mil amostras, onde foi observado que 3,7% das amostras apontaram a existência de hemoglobinopatias e dessas 1,1% são talassemias (confirmadas e suspeitas) (ROSENFELD, 2019).

1.2. Justificativa

A análise das práticas atuais de triagem genética e diagnóstico precoce pode revelar lacunas significativas que, se preenchidas, poderiam melhorar drasticamente os resultados para os pacientes. Contribuindo no entendimento das variações genéticas entre os pacientes e o impacto dessas diferenças na manifestação da doença e na resposta ao tratamento. As recentes inovações no campo da terapia gênica e do transplante de células-tronco oferecem novas perspectivas que, se corretamente implementadas, podem transformar o tratamento da talassemia (MELO-REIS, 2006).

A busca de melhorias para as manifestações clínicas, métodos de diagnóstico e abordagens terapêuticas da talassemia, possibilita a criação de políticas de saúde específicas, como programas de rastreamento genético e orientação familiar, que contribuem para diminuir a propagação da doença para as gerações futuras com foco e melhorar a qualidade de vida dos pacientes em questão. (LEE; CHANG, 2019).

Nesse contexto, fica claro que o combate eficaz à talassemia requer estratégia, que incorpore avanços científicos, políticas públicas específicas e táticas de prevenção fundamentadas em triagem e orientação genética. Ao integrar esforços em pesquisa, diagnóstico precoce e tratamentos inovadores, podemos não só diminuir a prevalência da doença, mas também oferecer aos pacientes uma vida mais longa, saudável e com menos restrições (ECONOMIDOU, 2024).

1.3. Objetivos

1.3.1 Geral

Apresentar os aspectos gerais da talassemia, incluindo o seu contexto histórico, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

1.3.2 Específicos

- Descrever os tipos de Talassemia;
- Descrever a fisiopatologia da Talassemia;
- Mostrar a importância do diagnóstico para a Talassemia.

1.4. Metodologia

Foram realizadas abordagens de análise de conteúdo, que permitiu classificar e agrupar as informações de acordo com os tópicos de objetivos: contexto histórico, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Essa análise permitiu uma síntese detalhada das diferentes perspectivas já descritas na literatura, possibilitando o cruzamento de informações e o desenvolvimento de uma interpretação crítica de cada aspecto tratado (PEREIRA, 2012).

Esse trabalho consiste em uma revisão de literatura qualitativa e descritiva, apoiando-se em fontes secundárias por meio de revisão bibliográfica. Desta forma foi possível identificar e analisar os conceitos básicos da talassemia, incluindo a base genética e as manifestações da doença. A busca limitou-se às publicações dos últimos vinte anos, dando prioridade aos artigos publicados em português e inglês para garantir a relevância dos dados. No processo de seleção das fontes, foram incluídos apenas artigos e publicações diretamente relacionados aos objetivos específicos (MANCINI, 2006).

O estudo visa compilar estudos significativos que investiguem história da talassemia e seus subtipos, identificando como diferentes mutações afetam a síntese de HB e resultam em diferentes sintomas clínicos. A coleta de dados foi realizada em artigos dos últimos vinte anos (com exceção de artigos anteriores desse período que são de suma importância para construção deste trabalho), em bases de dados acadêmicas, como *National Library of medicine* (PubMed), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, no período de 2004/2 a 2025/1, utilizando palavras chaves como “hemoglobinopatias”, “alterações genéticas”, “alfa talassemia”, “beta talassemia” (PEREIRA, 2012).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Processos Hematopoiéticos

2.1.1 Hematopoiese

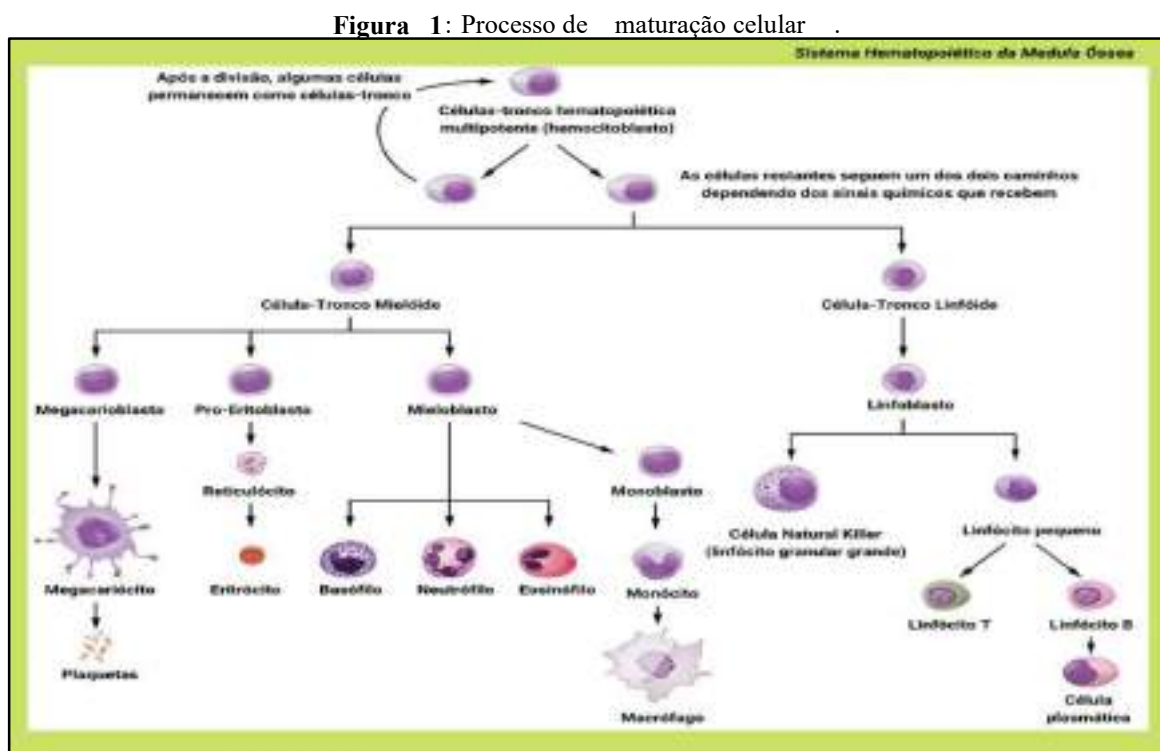
Localizada dentro dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos, a medula óssea (MO) desempenha um papel crucial na vida humana. Ela é formada por um tecido gelatinoso, denominado de estroma, presente no interior das trabéculas da MO. Existem dois tipos de medula: a vermelha, caracterizada pela presença de várias fases de maturação das hemácias, e a amarela, repleta de células adiposas (JUNQUEIRA, 2013).

A MO é responsável pela regulação da produção de células do sangue, direcionando a formação, crescimento e maturidade das células, esse processo é conhecido como hematopoiese (HMP). Nas primeiras semanas da gestação, a HMP acontece através da parede do saco vitelínico do embrião, por volta de 17 semanas o fígado e o baço são os responsáveis por realizar essa função. Apenas após as 27 semanas, da vida intrauterina, a MO se transforma no principal sítio hematopoiético, e permanecendo assim até a fase adulta (UFG, 2022).

O sistema hematopoiético é responsável por produzir todas as células sanguíneas necessárias para a sobrevivência de um indivíduo. A sua atuação se baseia na autorrenovação e na diferenciação da *Stem cell*, dando origem a duas linhagens. A linhagem linfóide que faz parte do sistema imunológico inato e adaptativo, responsáveis pela defesa do organismo contra patógenos e células anômalas; Já a linhagem mieloide, onde se origina os eritrócitos, encarregados do transporte de oxigênio; megacariócitos e plaquetas que são responsáveis por

interromper o sangramento e coordenar a reparação tecidual; monócitos, que são reguladores de imunidade pela secreção de citocina; granulócitos, encarregados de fazerem a primeira defesa do organismo (SILVA JUNIOR, 2009).

Como observa-se na figura 1, a hierarquia celular baseia-se na maturação das células tronco (*stem cell*) e na diferenciação em duas principais linhagens: linfóide e mieloide. Esse processo ocorre mediante estímulos químicos recebidos pela célula prematura, resultando na formação de diferentes tipos celulares. Assim, na linhagem linfóide, surgem as células *Natural Killer* (um tipo de linfócito granular), linfócitos T e linfócitos B (linfócitos pequenos) que podem também se diferenciar em células plasmáticas. Já na linhagem mieloide originam-se as plaquetas (a partir da diferenciação do megacarioblasto em megacariócito), além dos eritrócitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos e macrófagos (derivado da evolução do mieloblasto para monoblasto) (OLIVEIRA, 2024).



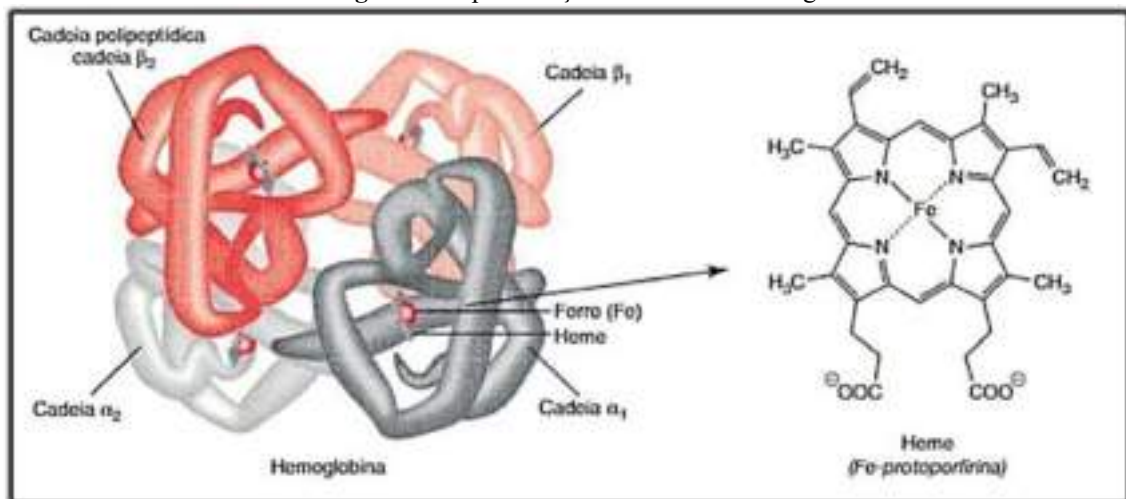
Fonte : Universidade de São Paulo , 2024 .

Este processo de maturação celular, ocorre principalmente na MO, um tecido esponjoso presente no interior dos ossos, como o crânio, as costelas, as omoplatas, a pélvis e a espinha dorsal. A produção adequada de diferentes linhagens celulares é controlada por uma rede complexa de fatores de crescimento e sinais moleculares. A HMP acontece principalmente na MO adulta, mas em circunstâncias específicas, como em algumas doenças ou na infância, o fígado e o baço também podem auxiliar nesse processo. (DZIERZAK E SPECK, 2008).

2.1.2 Hemoglobina

A HB, uma proteína encontrada no interior dos eritrócitos, tem como principal função o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e o retorno do dióxido de carbono destes para os pulmões. É formada por quatro cadeias polipeptídicas, duas alfas (α) e duas cadeias não alfa (β , γ , δ ou ϵ), variando de acordo com a etapa do desenvolvimento. Cada subunidade está conectada a um grupo heme, que contém ferro (Fe^{2+}), responsável pela ligação reversível com o oxigênio, como podemos observar na Figura 2. A configuração tetramérica dá à HB sua notável habilidade de absorver e liberar oxigênio, tornando-a crucial para o metabolismo das células e a manutenção da homeostase do sistema (GALIZA, 2003).

Figura 2: Representação estrutural da hemoglobina.



Fonte: BURTIS, 2016.

Os diferentes tipos de HB que se expressam ao longo da vida, como a HBA, HBA2 e HBF, são determinados pela composição e equilíbrio dessas cadeias. Em adultos, a HB predominante é a HBA, formada por duas cadeias α e duas β , representando cerca de 96% a 98% do total de HB. A HBA2, composta por duas cadeias α e duas delta, representa aproximadamente 2,5% a 3,5% do total. É de grande importância clínica na detecção de hemoglobinopatias, como a beta-talassemia. A HBF, formada por duas cadeias α e duas gama, é predominante durante o desenvolvimento fetal e, em idade adulta, é encontrada em concentrações inferiores a 1%, estando limitada a um pequeno grupo de eritrócitos conhecidos

como células F. Porém, em certas situações clínicas, como a anemia falciforme e a β talassemia, os níveis de HbF podem estar elevados, exercendo uma função compensatória na oxigenação dos tecidos (BONINI-DOMINGOS, 2008).

Alterações genéticas nas sequências desses genes podem levar a HBs anormais, esses distúrbios genéticos afetam a estrutura ou a produção das cadeias globínicas e são conhecidos como hemoglobinopatias. A HB S, que está ligada à anemia falciforme, e a HB C são as variantes estruturais mais frequentes no Brasil. As talassemias α e β , marcadas pela diminuição ou ausência das cadeias globínicas correspondentes, são comuns e geralmente diagnosticadas na variante heterozigota (NETTO et al., 2009).

2.2. Contexto Histórico

Originada do grego *Thalassa* (mar) e *emas* (sangue), ganhou esse nome de estudiosos, por sua alta prevalente em regiões do Mar Mediterrâneo (Norte da África, Sul da Europa e Oeste da Ásia). A primeira vez em que a talassemia foi descrita formalmente, esta foi por meio do médico Thomas Cooley, de Detroit, EUA, que em 1925 relatou uma série de casos em que crianças apresentavam esplenomegalia e alterações ósseas. Mais tarde, o termo "talassemia" foi introduzido por Whipple e Bradford, após isso, outros pesquisadores em outros países foram acrescentando detalhes sobre as características clínicas e laboratoriais da doença (SMITH; JONES, 2015).

Em 1938, Caminopetros confirmou que esta é uma patologia genética, transmitida de maneira autossômica recessiva, devido ao aumento da resistência das hemácias, um fator muito importante na doença eritroblástica, o que facilitou a identificação de uma série de enfermidades do sangue. Notou se também a presença de indivíduos anêmicos, cujos testes sanguíneos revelaram uma suposta resistência à hemólise. Além de que, na mesma família, pessoas com essa característica foram identificadas como a única mudança no quadro hemático. Esses indivíduos foram classificados como "*sains en apparence*" (aparentemente saudáveis) (ASH, 2024).

O diagnóstico pré-natal foi realizado pela primeira vez em 1975, um marco significativo na medicina. Por ele foi possível transformar a forma como as talassemias, em particular a β , podiam ser detectadas antes do nascimento, podendo assim determinar se o feto possuía o erro genético ou não. A descoberta foi um avanço significativo para a prevenção, principalmente em circunstâncias de alto risco. Permitindo então novos cuidados pré-natais para portadores da

talassemia, onde intervenções e orientações são disponibilizadas previamente. Essa descoberta evidencia o efeito da genética na saúde pública, contribuindo para diminuir a prevalência da enfermidade e aprimorando a qualidade de vida das famílias afetadas por essa hemoglobinopatia (ROSATELLI, 2009).

2.3. Fisiopatologia da Talassemia

Os erros genéticos que causam as síndromes talassêmicas resultam em uma diminuição ou na ausência de síntese de cadeias específicas. Assim, de acordo com a cadeia irregular sintetizada, as talassemias são divididas em α talassemias, β talassemias e assim sucessivamente. As cadeias de globina α e β possuem uma dobra, que serve para fixar o heme e transportar oxigênio. Os genes responsáveis pelas proteínas α e β globina estão agrupados nos cromossomos 16 e 11 (SHAFIQUE, 2023).

Os efeitos fisiopatológicos causados pela talassemia, acontecem devido ao desequilíbrio entre as cadeias de globina α e β . A interação entre as talassemias α e β pode amenizar essa desproporção, alterando tanto os resultados clínicos quanto os hematológicos. Casos graves de talassemia podem apresentar ausência total das cadeias de globina α ou β , comprometendo seriamente a produção de HB funcional. Essas cadeias formam uma estrutura essencial que acomoda o grupo heme, necessária para o transporte eficiente de oxigênio no corpo. A localização genética desses genes é crucial para o diagnóstico e a compreensão do padrão hereditário da doença, especialmente em regiões onde essas mutações são mais prevalentes. (SHAFIQUE, 2023).

Principalmente herdadas como um traço recessivo, os tipos mais comuns de talassemia são as α - e β -talassemias. A falta dessas proteínas causa a formação específica da HB, levando a sintomas que variam de níveis a graves, dependendo da quantidade de genes afetados. Em casos graves, como a talassemia maior, pode ser necessário tratamento contínuo com transfusões de sangue e terapias quelantes de ferro para evitar sobrecarga de ferro nos órgãos.

Em algumas regiões, especialmente com alta prevalência de talassemias, o rastreamento pré-natal e o aconselhamento genético são recomendados para ajudar a reduzir o impacto dessa condição (CAPPELLINI, 2014).

Diferentes genes de globina são ativados ao longo das fases da vida, começando com a globina γ durante o período fetal, que depois é substituída pela globina β após o nascimento.

Essa transição é crucial para adaptar a HB às necessidades de oxigenação em cada fase. Um desequilíbrio na produção dessas cadeias globínicas causa um acúmulo de cadeias não pareadas, resultando em danos às células vermelhas por hemólise. Esse processo de destruição de células vermelhas intensifica a demanda do corpo por novas células sanguíneas, sobrecarregando a eritropoiese e podendo levar a anemia severa. Em quadros de talassemia, essa condição se manifesta com mais intensidade e pode requerer intervenções clínicas, como transfusões e, em alguns casos, transplante de MO, para restaurar o equilíbrio na produção de glóbulos vermelhos. (SHAFIQUE, 2023).

Conforme pode-se visualizar no quadro 1 abaixo, as variadas combinações de dois ou mais fenótipos, as alfas talassemias podem ser categorizadas em talassemia silenciosa, doença da HB H e hidropisia fetal. Já as betas talassemias são categorizadas em traço talassêmico, talassemia intermediária e anemia de Cooley (beta talassemia maior). A identificação de síndromes talassêmicas leves e hemoglobinopatias talassêmicas severas, pode ser baseada em anemia moderada com microcitose e hipocromia acentuada, ausência de deficiência de ferro e histórico familiar positivo (CHIAPPE, 2017).

Quadro 1: Quadro comparativa: Alfa e Beta Talassemias.

ASPECTO	ALFA-TALASSEMIA	BETA-TALASSEMIA
Cadeia globínica afetada	Cadeias alfa	Cadeias alfa
Cromossomo envolvido	Cromossomo 16	Cromossomo 11
Tipo de mutação	Principalmente deleções	Principalmente mutações pontuais
Formas clínicas	Silenciosa, traço alfa, Hb H, hidropisia fetal	Traço beta, intermediária, maior
Início dos sintomas	Ao nascimento ou intrauterino (formas graves)	Após 6 meses de vida (queda da Hb fetal)
Gravidade	Leve a grave (Hb H e hidropisia fetal são severas)	Moderada a muito grave (beta maior)
Eletroforese de hemoglobina	Normal (exceto na Hb H)	Alterada (HbA2 e HbF, ou ausência de HbA)
Sintomas comuns	Anemia leve, icterícia, esplenomegalia (Hb H)	Anemia severa, deformidades ósseas, esplenomegalia
Tratamento	Transfusões eventuais, quelantes em casos severos	Transfusões regulares e terapia quelante
Diagnóstico diferencial	Anemia ferropriva	Anemia ferropriva, outras anemias microcíticas
Transmissão genética	Autossômica recessiva	Autossômica recessiva
Frequência global	Alta em áreas tropicais e asiáticas	Alta no Mediterrâneo, Ásia e América do Sul
Distribuição geográfica	África, Sudeste Asiático, Oriente Médio	Mediterrâneo, Oriente Médio, Sul da Ásia
Associação com Hb fetal	Hb fetal não contém cadeias alfa (grave in utero)	Hb fetal inicialmente protege até 6 meses
Resposta à terapia quelante	Necessária apenas nas formas mais graves	Essencial nas formas intermediária e maior

Fonte: Adaptado de PINATTI, 2023.

2.4. Tipos de Talassemia

2.4.1 Talassemia Alfa

A primeira descrição clínica da talassemia α ocorreu por volta de 1950, quando Rigas e Gouttas, ao examinarem indivíduos com resultados laboratoriais similares aos de β talassemia, principalmente pela presença de microcitose e hipocromia, notaram que alguns possuíam concentrações normais de HB A e HB fetal. Esta HB, posteriormente chamada de HB H, se assemelha ao tetrâmero das betas globinas normais. (CANÇADO, 2006).

A talassemia α é ligada à diminuição na produção de cadeias alfa-globina e ao crescimento na concentração de cadeias beta-globina. Esta desordem leva à criação de tetrâmeros de cadeias β , conhecidos como HB H. Esses tetrâmeros são instáveis, o que leva à escassez dessa HB na membrana eritrocitária, reduzindo a capacidade de sobrevivência das hemácias. Existem duas versões do gene da alfa-globina no genoma humano, ambas situadas no cromossomo 16. (DIAS-PENA, 2010).

Essa patologia é classificada em quatro categorias principais e quatro categorias secundárias. A condição ($-\alpha/\alpha\alpha$) surge quando três dos quatro genes α que possuem função são transmitidos. Pessoas nessa situação são portadoras assintomáticas de α -talassemia, também chamada de "alfa-talassemia menor", "traço de talassemia alfa-2" ou "heterozigotidade para α (+) talassemia menor". Esses indivíduos são clinicamente saudáveis ou podem exibir um grau de anemia (HALEY, 2017).

A condição de transporte assintomático da α talassemia é chamada de “transporte silencioso” devido à dificuldade de diagnóstico em exames hematológicos convencionais. O termo é usado porque exames de sangue comuns, incluindo hemograma completo e análise do índice hemocitométrico, não mostram alterações que possam sugerir a presença da doença. Isto ocorre porque o déficit na produção de α globina é mínimo e não afeta significativamente a estrutura ou função da HB (CAMACHO, 1999).

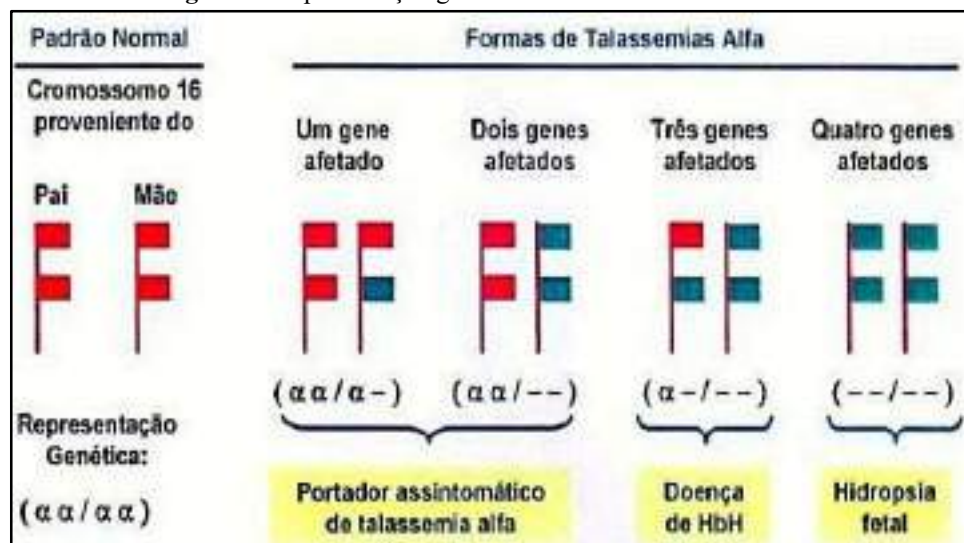
A talassemia ($-\alpha/-\alpha$) é denominada deleção trans, uma vez que dois genes α saudáveis são transmitidos, um em cada cromossomo ($-\alpha/-\alpha$). Por outro lado, a homozigose para α (+) ($\alpha\alpha/-$) (ambos no mesmo cromossomo) é denominada "deleção cis", levando à formação de "alfa-talassemia menor" ou "traço de talassemia alfa-1. Pais com deleção cis têm 25% de probabilidade de gerar um filho com α maior em cada gestação. (LEUNG E LAO, 2012).

Quando herdado apenas um gene α funcional, ocorre uma produção excessiva de HB H, formada por tetrâmeros de cadeias β . Este transtorno é conhecido como distúrbio da HB H.

No entanto, na falta total dos quatro genes α , surge uma situação de perigo de vida, ao longo do desenvolvimento fetal, quatro cadeias gama se unem para formar uma HB anormal conhecida como HB de Bart. Esta HB possui uma alta afinidade pelo oxigênio, mas falha em liberá-lo de maneira adequada para os tecidos. Essa circunstância resulta em hidropisia fetal, que se manifesta como um edema intenso e insuficiência cardíaca intrauterina. Geralmente, bebês com essa condição não conseguem sobreviver fora do útero. (HALEY, 2017).

Na figura 3, acima, podemos observar o que seria o padrão normal do cromossomo 16, herdado dos pais. Observamos também as diferentes representações genéticas que separam as classes da α talassemia, desde um portador assintomático até a representação cromossômica de um portador mais severo (podendo ser incompatível com a vida) (BOCUTTI, 2023).

Figura 3: Representação genética das formas de Alfa Talassemia.



Fonte: Naoum, 2001 .

2.4.2 Talassemia Beta

As talassemias betas têm uma variedade maior do que as α , resultando em manifestações clínicas de diagnóstico complicado. A talassemia β manifesta-se de diferentes formas clínicas devido à mutação genética no cromossomo 11: a talassemia β menor, também conhecida como traço β talassêmico, a talassemia β intermediária e a talassemia β maior, mais severa, que demanda transfusões sanguíneas a cada duas a quatro semanas desde os primeiros meses de vida (WANG, 2022).

Estas podem variar de formas benignas quase sem apresentar sintomas, até anemia grave incompatível com a vida. Os sintomas mais severos incluem anemia hemolítica, hiperplasia eritrocitária na MO, desenvolvimento físico reduzido, deformações ósseas faciais e cranianas, hepatomegalia e esplenomegalia. Dois genes participam da formação dessa talassemia: um é herdado do pai e o outro da mãe, então quando um ou ambos os genes hereditários não funcionam ou funcionam de maneira parcial, a β talassemia acontece. (GERBER, 2024).

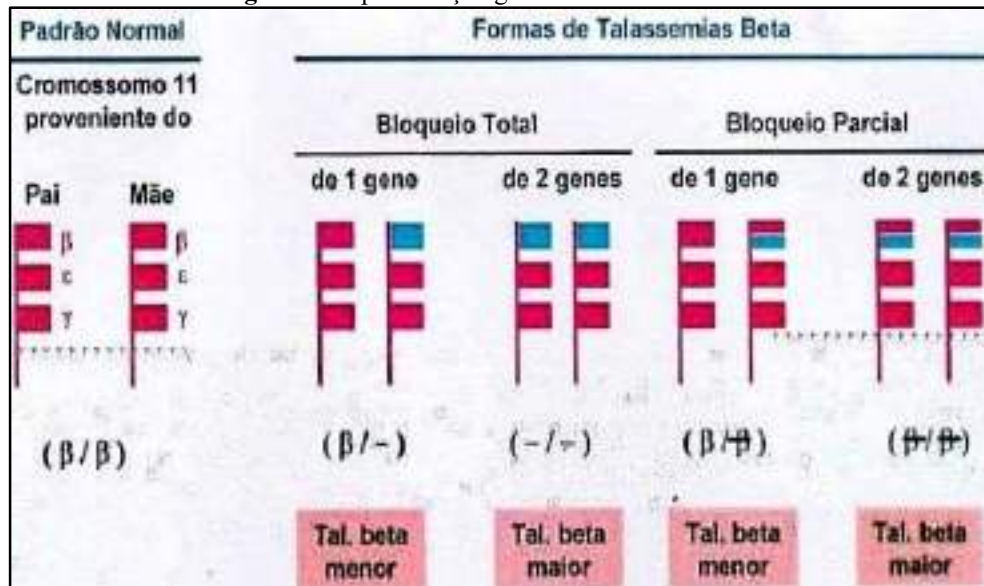
A talassemia menor, também conhecida como traço talassêmico, não é vista como uma enfermidade, mas sim como uma característica genética. Geralmente, o indivíduo não apresenta quaisquer sintomas, levando uma vida completamente normal. Uma alteração notória é a cor da pele, que se apresenta mais pálida do que o normal, e em alguns casos uma anemia leve que, provavelmente, não precisa de tratamento (PINATTI, 2023).

A β talassemia intermediária é uma condição de saúde que apresenta diferentes níveis de gravidade, abrangendo desde a β talassemia menor até a β talassemia maior. Isso resulta em uma variedade de sintomas, que vão de anemia leve a formas mais severas, podendo necessitar de transfusões de sangue em alguns casos. A manifestação inicial desta variação costuma ocorrer nos primeiros anos de vida, enquanto a β talassemia maior geralmente se revela de forma mais precoce (FIT, 2017).

Também conhecida como “anemia de Cooley”, é a forma mais grave de β talassemia com síntese da β globina ausente, impedindo assim a produção de detalhes significativos de HB A. A degradação severa e irregular das cadeias de β globina resulta em uma anemia microcítica e hipocrômica severa. O acúmulo excessivo de cadeias de alfa-globina não pareadas no interior dos glóbulos vermelhos pode resultar em dano às membranas plasmáticas e provocar hemólise intravascular. A anemia severa causa hipoxia, impulsionando a produção de eritropoetina, resultando em hiperplasia medular e incremento da HMP extramedular. (CUNNINGHAM, 2010).

Na figura 4, é possível observar o que seria o padrão normal do cromossomo 11, herdado dos pais. Vemos também as diferentes representações genéticas que separam as classes da β talassemia, desde um portador do traço talassêmico β até a representação cromossômica de um portador de β maior (NAOUM, 2001).

Figura 4: Representação genética das formas de Beta Talassemia.

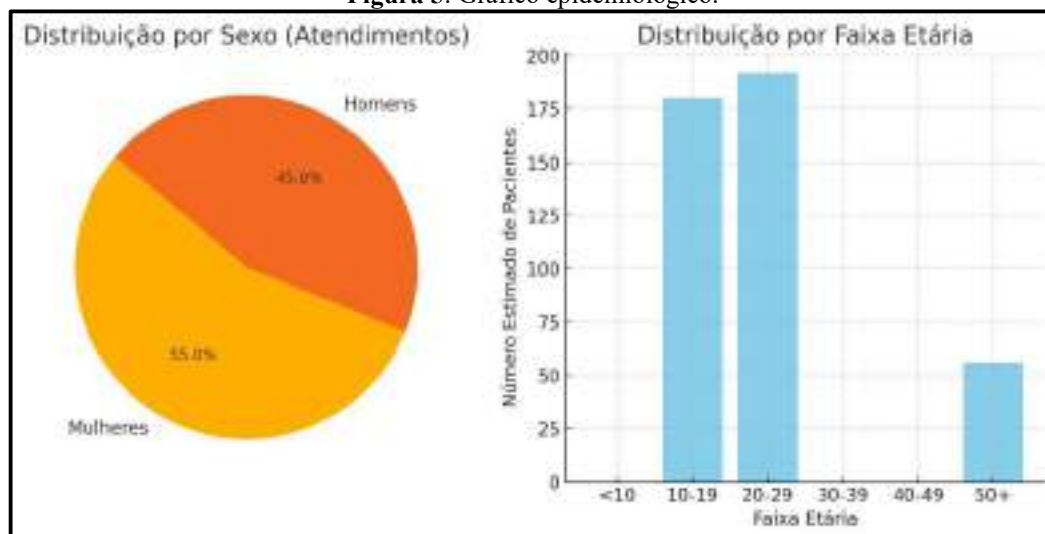


Fonte: Naoum, 2001.

2.5. Epidemiologia

Cerca de 1,5% da população global possui mutações associadas às talassemias, gerando aproximadamente 60 mil novos casos sintomáticos anualmente. No Brasil, a prevalência é afetada pelo vasto processo de miscigenação, particularmente com populações de origem mediterrânea. Isso resulta na existência de casos em várias partes do país. O aumento de migrantes oriundos de regiões endêmicas tem aumentado a relevância epidemiológica da talassemia, o que tornou crucial a execução de políticas públicas de rastreio, diagnóstico antecipado e orientação genética. (BRANCALEONI et al., 2016).

De 2012 a 2022, foram realizados 133.893 procedimentos ambulatoriais associados à talassemia, com a transfusão de concentrado de hemácias sendo o mais frequente. O estado de São Paulo registrou o maior volume de atendimentos, totalizando 86.154, seguido pelo Paraná com 29.379 e por Minas Gerais com 4.721. O ano com maior volume foi 2013 (15.039), ao passo que o de menor número foi 2020 (9.713), possivelmente em razão da pandemia. O ano de 2022 também teve o maior número estimado de pacientes (662) e o maior custo total, excedendo R\$ 2 milhões, com um custo médio por procedimento de R\$ 305,31 (ABRASTA, 2024).

Figura 5: Gráfico epidemiológico.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2023 .

Na figura 5, o gráfico epidemiológico do perfil sociodemográfico dos pacientes, aponta que 55% dos atendimentos foram realizados com mulheres, sendo a maioria na faixa etária de 20 a 29 anos (29%). A maior parte dos pacientes era branca (86,5%), destes 64,3% realizaram procedimentos fora da cidade de residência, o que evidencia a centralização dos atendimentos em polos especializados. O Sistema de Informação Hospitalar registrou 1.278 internações, envolvendo aproximadamente 879 para o tratamento da anemia hemolítica. O estado de São Paulo foi novamente o com o maior número de internações, totalizando 532 (BRASIL, 2023). A faixa etária com maior número de internações foi de 10 a 19 anos, e 3% das internações exigiram cuidados em UTI. De 2011 a 2020, o Brasil registrou 153 mortes relacionadas à talassemia, com São Paulo sendo o estado com o maior número de casos (56 óbitos). Os anos com maior número de mortes foram 2017 e 2020, com 19 óbitos em cada um deles. A maior taxa de óbitos foi registrada entre mulheres com 50 anos ou mais, cerca de 37% e entre indivíduos que se autodeclararam brancos, aproximadamente 67,3% (ABRASTA, 2024).

2.6. Manifestações Clínicas

A talassemia pode causar sintomas como fadiga intensa, fraqueza e problemas cardiovasculares em casos graves. Os genes responsáveis pela codificação das proteínas α e β , localizados nos cromossomos 16 e 11, respectivamente, resultam em diferentes formas e gravidades de talassemia. As manifestações mais graves desse distúrbio genético geralmente

surgem na infância, enquanto as formas menos intensas podem ser identificadas na adolescência. É importante destacar que as α talassemias, devido a sua grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, podem ser classificadas de acordo com o número de genes afetados e a quantidade de genes que foram deletados. (ROSENFELD, 2019).

Durante o parto, o bebê com talassemia maior parece estar saudável. Isso ocorre porque há uma predominância de HB fetal (HBF), que não possui cadeias β , durante a gestação. A anemia começa a aparecer alguns meses após o nascimento, à medida que o bebê muda de gama para β globina. O crescimento do bebê retarda e frequentemente tem problemas, como episódios de febre, a doença grave ainda ocasiona a baixa estatura, evacuação lenta e outros problemas intestinais. Se não tratada, pode causar o aumento de órgãos como o baço, fígado e coração e ossos fracos e quebradiços. (HAY E WEATHERALL, 2017).

A talassemia, além dos sintomas clínicos, tem efeitos notáveis no crescimento físico e na qualidade de vida do indivíduo. A identificação antecipada é crucial para estabelecer estratégias terapêuticas efetivas, particularmente em situações graves que requerem transfusões sanguíneas frequentes e terapia de quelação de ferro. A falta de tratamento apropriado pode resultar em complicações como excesso de carga de ferro, disfunções endócrinas, anomalias ósseas, infecções frequentes e insuficiência cardíaca. Portanto, a estratégia clínica precisa ser interdisciplinar, abrangendo não só o controle hematológico, mas também a supervisão de órgãos e o apoio psicossocial, com o objetivo de reduzir os danos progressivos e proporcionar maior longevidade e qualidade de vida aos pacientes (CASTRO, 2001).

2.7. Diagnóstico

Para identificar as talassemias, é necessário realizar uma combinação de exames laboratoriais que empregam uma variedade de análises biofísicas, bioquímicas e moleculares técnicas como avaliação de anemia hemolítica, sangue periférico, eletroforese de HB e análise de DNA são as mais utilizadas para reconhecer e classificar essas condições. Geralmente, a patologia só é observada através de testes genéticos de triagem, como parte de investigações familiares ou exames pré-natais, sobretudo em famílias com histórico de talassemia. Testes que medem os níveis de ferro e suas variantes no sangue também são realizados para descartar a hipótese de uma anemia ferropriva, que diferente das talassemias apresenta alteração quando avaliados (LEUNG E LAO, 2012).

2.7.1 Hemograma

Inicialmente um hemograma é realizado, onde a contagem de eritrócitos é observada alta e o VCM está diminuído. Quando a análise do sangue periférico e o hemograma apresentam essas características que mostram uma anemia microcítica hipocrômica associada a uma contagem elevada de eritrócitos, é comum identificar um traço talassêmico, que normalmente não provoca sintomas e na grande maioria dos casos é assintomático, partindo disso uma avaliação adicional é solicitada para a confirmação da patologia (SOUZA, 2009).

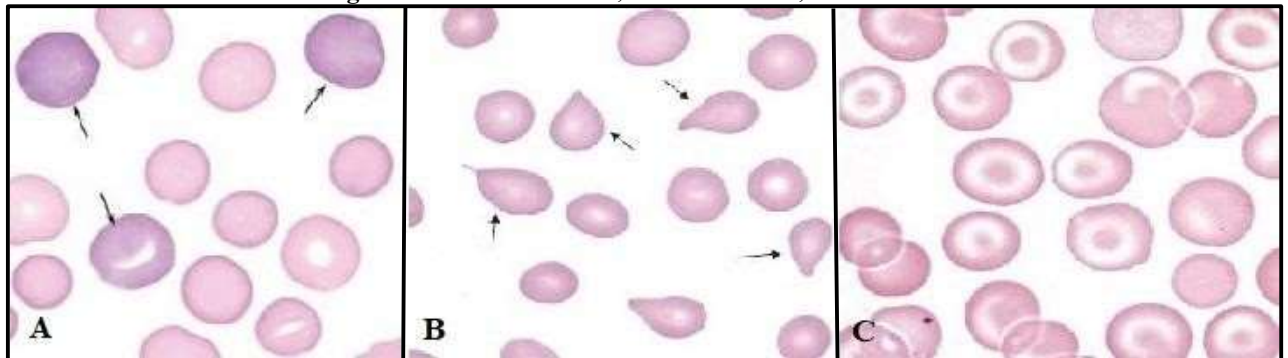
Realizado a partir do sangue venoso periférico, o hemograma normalmente é coletado da veia cubital. Onde a amostra deve ser conservada em um tubo contendo o anticoagulante EDTA (tampa roxa), com um volume variando de 2 a 5 ml. É fundamental preencher o tubo de forma adequada e homogeneizar suavemente, para evitar hemólise e erros de leitura. A amostra deve ser preservada em uma temperatura entre 2 °C e 8 °C e a análise deve ser feita em no máximo 6 horas, os resultados podem ser afetados por erros de armazenamento (RIBEIRO, 2023).

Hematômetros, como são chamados os equipamentos responsáveis pela análise automatizada, realizam métodos como citometria de fluxo, espectrofotometria e impedância elétrica. Neles são avaliados parâmetros fundamentais, como a contagem de hemácias (RBC), HB (HB), hematócrito (Ht), VCM, HCM, CHCM e RDW, os índices plaquetários, MPV e PDW, além da análise dos leucócitos totais (WBC) e as plaquetas (PLT) (CARR, 2009).

O esfregaço sanguíneo é corado com Panótico ou *May-Grünwald-Giemsa*, o coloração é necessário para a análise da diferenciação leucocitária, na lâmina pode se avaliar a morfologia de hemácias, leucócitos e plaquetas. A análise microscópica é fundamental para identificação de células imaturas, anômalas ou indícios de doenças hematológicas e complementa os resultados do equipamento automatizado. Essa leitura pode ser feita de maneira automática, ou manual, caso haja indícios de células anormais (BRASIL, 2024).

Na figura 6, pode-se observar as variações de morfologia que podem ser encontradas em lâminas de hemograma de pacientes com suspeita de talassemias, além da característica de hipocromia e microcitose. A policromasia, consiste em hemácias mais jovens com coloração azulada, são um sinal de reticulocitose compensatória; Dracriocitos são as hemácias em forma de gota ou lágrima e estão ligadas a problemas crônicos na MO; e os Codócitos que são hemácias com núcleo escuro e halo claro (alvo) são bastante típicas em casos de talassemia (CARR, 2009).

Figura 6: A – Policromasia; B – Dacriócitos; C – Codócitos.



Fonte: Adaptado de CARR, 2009.

2.7.2 Contagem de Reticulócitos

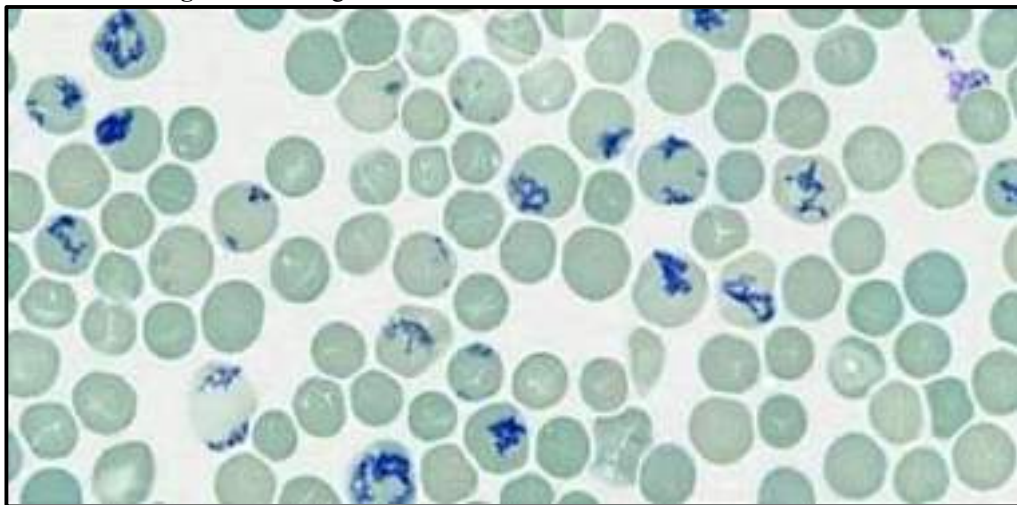
Exames complementares são recomendados especialmente para os casos mais severos de talassemia. Uma das técnicas utilizadas é a pesquisa de corpos de HB H, presente nas formas mais graves da alfa-talassemia. Essa análise é feita por meio da coloração com azul de cresil brilhante, um corante que se liga a tetrâmeros de cadeias β (HB H) encontrados nas hemácias. A ligação entre o corante e a HB anormal resulta em inclusões azuladas que podem ser vistas em microscopia. A identificação desses corpos confirma a existência de HB H, sinalizando uma forma mais severa da alfa-talassemia (LEONART, 2009).

Podendo ser realizada de forma manual, a contagem de reticulócitos utiliza o azul de cresil brilhante como corante para visualizar os grânulos de RNA nos reticulócitos ao microscópio. Dessa forma, a quantidade de reticulócitos é contada em relação a 1.000 hemácias. Em contra partida, a contagem automatizada conta com citometria de fluxo e corantes fluorescentes, oferecendo maior exatidão e agilidade. Esse método gera resultados tanto em valores absolutos, quanto em percentuais, além de que as duas formas de execução analisam a eritropoiese (WESCHENFELDER, 2023).

O exame contribui no monitoramento a resposta a tratamentos e no acompanhamento do processo após transfusões. É de grande utilidade na avaliação da eritropoiese, que normalmente está elevada em pacientes de casos mais graves de talassemia e nas variações de talassemia menor, os níveis podem ser normais ou ligeiramente elevados. O índice de produção reticulocitária é usado para aumentar a precisão e também auxilia na diferenciação entre anemias regenerativas e hipoproliferativas (SANTOS, 2018).

Na figura 7, observa-se uma lâmina com hemácias contendo fragmentos em azul-escuro, indicando reticulócitos com resíduos de RNA. As células que não apresentam coloração azul em seu interior, são hemácias maduras. Os reticulócitos quando aumentados, são sugestivos de uma eritropoiese ativa. Esse resultado é característico de anemias regenerativas e é compatível com as variações mais graves de talassemia, como a beta-talassemia maior ou intermediária (SILVEIRA, 2020).

Figura 7: Contagem de Reticulocitos corados com azul de cresil brilhante.



Fonte: SILVEIRA , 2020.

2.7.3 Cromatografia (CLEA)

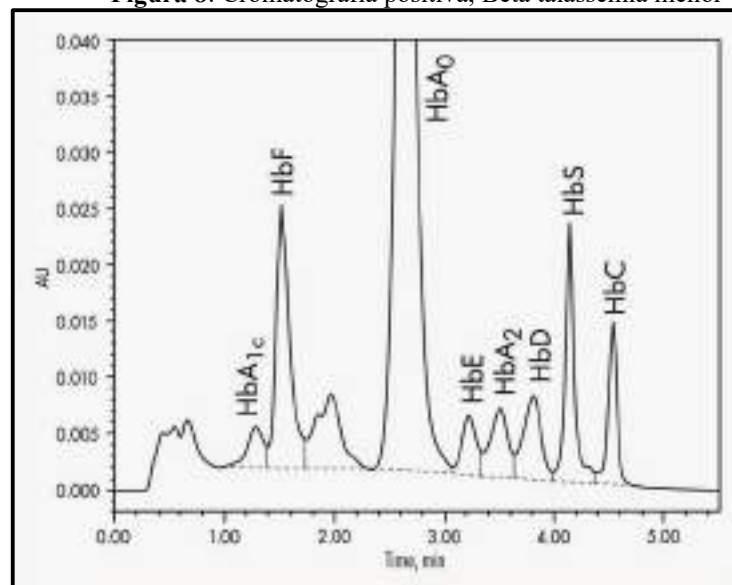
Uma opção mais moderna e específica, porém, com a mesma finalidade é o teste de Cromatografia (CLEA). Essa técnica é automatizada e utiliza um solvente (água, metanol e acetonitrila) sob pressão, onde se pode separar, identificar e quantificar os componentes de uma solução através das variações de carga elétrica e estrutura molecular entre os diferentes tipos de HB. A amostra se divide em fase móvel, onde o solvente possibilita que os componentes da solução sejam transportados pela fase estacionária; e fase estacionária que retém o material separado em diferentes camadas (ITMS, 2023).

Após a coleta de sangue venoso periférico em tubo com EDTA, as frações de HB são separadas pela interação com a coluna cromatográfica, a fase estacionária. Utilizando um solvente líquido como fase móvel, as hemácias são lisadas (quebradas) e a amostra é adicionada no equipamento. Conforme a afinidade com a coluna as HBs se separam e são detectadas por absorbância em UV (415 nm), gerando assim, um cromatograma com picos que representam cada tipo de HB.

Essa técnica permite análise precisa e quantitativa das frações e pode substituir a eletroforese em situações específicas, porém, na investigação de hemoglobinopatias essas técnicas são complementares (ITMS, 2023).

A figura 8, mostra um cromatograma cujo a leitura indica a predominância de HbA₀, com aumento em HbF e em HbA₂. Esses são níveis compatíveis com beta-talassemia menor, uma vez que a HbA₂ > 3,5% representa seu principal marcador laboratorial. Em casos assim, também é comum haver um leve aumento na presença de HbF, perfil comum em uma pessoa heterozigota. Contudo, a confirmação da detecção de HbA₀, indicando produção parcial de cadeias β , descarta a possibilidade de beta-talassemia maior (SANTOS, 2021).

Figura 8: Cromatografia positiva, Beta talassemia menor



Fonte: SANTOS, 2021.

2.7.4 Exames Genéticos Complementares

O estudo genético é imprescindível quando falamos do diagnóstico de uma hemoglobinopatia como a talassemia, a deleção gênica (MLPA) é uma das técnicas genéticas mais eficientes para analisar deleções e duplicações nos genes HBA1, HBA2 e HBB, relevantes para o diagnóstico de talassemias e em casos que a eletroforese ou a cromatografia de apresentaram níveis desconhecidos ou abaixo do normal. Após a extração do DNA do paciente, são adicionadas sondas específicas que se ligam aos genes HBA1 e HBA2, responsáveis pela produção da cadeia α da HB. Caso haja deleções nesses genes, as sondas não se ligam (PARDINI, 2020).

Softwares realizam a análise, comparando os picos apresentados na amostra com os do controle, se observada uma diminuição na altura de um pico em 50%, constata-se uma deleção heterozigótica, no caso de ausência total constata-se deleção homozigótica, podendo também apresentar picos superiores a 150%, o que indicam possíveis duplicações de genes. Para identificar mudanças nos genes relacionados à talassemia, essa interpretação é fundamental (MOTA, 2017).

2.7.5 Eletroforese de Hemoglobina

A eletroforese de HB realiza a separação e identificação do tipo de hemoglobinopatia que o paciente apresenta. Essa técnica é usada frequentemente por causa de sua notável exatidão na detecção de diversas formas de hemoglobina, incluindo as variantes patológicas. Por isso é considerada padrão ouro no diagnóstico e acompanhamento das patologias dos cromossomos 11 e 16 (MERCK, 2024).

A eletroforese é realizada com sangue venoso periférico coletado em tubo com EDTA, mantendo a estabilidade da amostra. Por afetar a análise das frações, deve-se ter cuidado para que não haja hemólise. A técnica usa a separação de frações de HB com base nas variações de carga elétrica e massa molecular, essa separação acontece em substâncias como gel (agarose ou acetato de celulose) com pH regulado (ácido ou alcalino) (BRASIL, 2024).

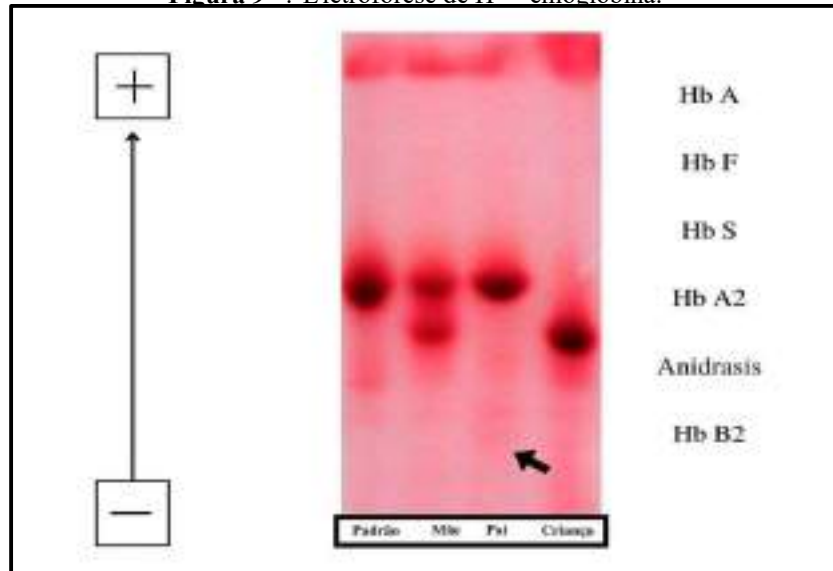
No suporte de gel, existe a presença de bandas como HBA, HBA₂, HBF, HBS, HBC, entre outras variantes. A amostra passa por lise (quebra) das hemácias, onde libera a HB que é aplicada em gel, essa mistura é submetida a uma corrente elétrica, onde cada fração se desloca em velocidades diferentes: a HBA, por exemplo, migra mais rápido que a HBS ou HBC. Para a visualização dos resultados, são usados corantes como Ponceau ou amido preto (RIBEIRO, 2023).

Os principais tipos de eletroforese são: pH alcalino (acetato de celulose), utilizado com mais frequência na triagem inicial, e pH ácido (agarose), recomendado para distinguir frações que migram juntas no meio alcalino, como HBS e HBD. A eletroforese ácida é especialmente eficaz quando o padrão gerado no meio alcalino é incerto e pode ser realizada de forma visual, com gel ou densitométrica, onde se mede a porcentagem de cada fração (BRASIL, 2024).

Na figura 9, podemos observar uma eletroforese de HB em acetato de celulose, com pH neutro, esse método diferencia os diversos tipos de HB com base na carga elétrica e na mobilidade das

moléculas em um campo elétrico. A coloração de Ponceau utilizada "mancha" as frações de HB, permitindo sua visualização após a corrida eletroforética (ZAGO, 2013).

Figura 9 : Eletroforese de H emoglobina.



Fonte: ZAGO, 2013

2.7.6 Triagem Neonatal

A triagem neonatal ou teste do pezinho é um exame obrigatório no Brasil, que deve ser realizado nos primeiros dias de vida do recém-nascido. Tem como propósito a identificação precoce de doenças genéticas, metabólicas, infecciosas e hematológicas, abrangendo as hemoglobinopatias, como a anemia falciforme e talassemias, permitindo o quanto antes o início de tratamentos, caso necessários, e evitando o desenvolvimento de sequelas graves que se não tratadas, podem resultar em deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento ou até mesmo óbito (BRASIL, 2016).

O procedimento é simples, realizam-se uma punção no calcanhar do bebê, de onde são extraídas algumas gotas de sangue, que é coletado em um papel filtro específico, chamado papel de Guthrie, que absorve a amostra. A coleta deve ser realizada preferencialmente após 48 horas de vida e após a primeira mamada para garantir a presença adequada de substâncias no sangue e prevenir possíveis resultados falsos negativos. Um procedimento rápido e indolor que pode ser realizado em hospitais ou outras unidades de saúde (USP, 2011).

Algumas das técnicas de análise mais utilizadas são a eletroforese de HB e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLEA). Sendo a CLEA fundamental para a detecção de anomalias

como a beta-talassemia, pois possibilita a separação e quantificação de diversas frações de HB no sangue. Uma análise tão importante que possibilita a detecção antecipada de condições como fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias, entre várias outras. Com o diagnóstico precoce, o tratamento pode ser iniciado imediatamente, evitando que patologias em seu estado inicial se agravem e melhorando a qualidade de vida da criança (MS, 2009).

Figura 10 : Teste do pezinho.



Fonte: SILVEIRA , 20 20.

Particularmente em populações com alta diversidade genética, existem dificuldades na identificação laboratorial, que podem levar a diagnósticos errados e até mesmo atrasos no tratamento do portador da patologia. Novas tecnologias também enfrentam desafios relacionados à acessibilidade, custo e segurança, o que torna de suma importância a constância de mais pesquisas que explorem suas viabilidades e aplicações práticas (WESCHENFELDER, 2023).

2.8. Tratamento

A alfa-talassemia silenciosa é a variante clínica mais leve, por isso, não existe recomendação de terapia ativa, o foco está na identificação adequada da condição por meio de testes laboratoriais e, se necessário, análise genética. Realizar a análise genética do paciente é importante em situações de triagem familiar e orientação genética, com o objetivo de prevenir formas mais severas da doença em descendentes (CÂNCADO, 2006).

Nos indivíduos com traço talassêmico, que possuem a deleção de dois genes α , com uma anemia microcítica hipocrômica leve. A situação é semelhante à da beta-talassemia menor, sendo utilizadas as mesmas recomendações adotadas são as mesmas, assim como na forma silenciosa, não é necessário tratamento clínico, os cuidados consistem em diferenciar a condição de uma anemia ferropriva e aplicar medidas preventivas através de estudos genéticos familiares e orientação sobre reprodução (CHIAPPE, 2017).

Já a HB H, segue o mesmo tratamento que a beta-talassemia intermediária, onde há um grau de gravidade, em que os indivíduos afetados podem exibir anemia moderada, icterícia e esplenomegalia, com perigo de excesso de ferro e eritropoiese extramedular. O tratamento pode envolver, se necessário, transfusões de sangue e a utilização de quelantes de ferro para o controle da siderose. A identificação é feita através da coloração do sangue, como o azul de cresil e a confirmada com a análise genética (SILVA, 2002).

A hidropisia fetal, é vista como a manifestação mais grave da alfa-talassemia e acontece quando os quatro genes α são completamente eliminados, impedindo a formação das cadeias α e resultando na predominância da HB Bart's. Sendo essa patologia incompatível com a vida pode levar o feto a morte fetal no terceiro trimestre ou ao falecimento neonatal precoce. Por ser uma condição onde não existe cura, a estratégia foca na prevenção, por meio da avaliação genética dos pais e do aconselhamento genético, onde o objetivo de prevenir a perda de gestações futuras (FONSECA, 1999).

Quando se trata de β talassemia maior a base do tratamento para pacientes envolve transfusões regulares de concentrado de hemácias, buscando estabilizar os níveis de HB dentro dos parâmetros de até 12 g/dL. Dessa forma, apesar de temporária, as transfusões são cruciais para promover uma vida normal e de maior qualidade, possibilitando que as pessoas alcancem a fase adulta. Apesar das vantagens, as transfusões frequentes podem ter complicações como reações hemolíticas, aloimunização ou até mesmo sobrecarga de ferro nos tecidos. Essa sobrecarga está ligada a problemas hormonais e cardíacos, sendo esses responsáveis por aproximadamente 50% das mortes em pacientes talassêmicos portadores da β maior (ZAGO, 2011).

2.8.1 Transfusão de sangue

A transfusão de sangue é o principal tratamento clínico para pacientes com talassemia major. Transfusões acontecem com uma certa frequência de concentrado de hemácias a cada três a quatro semanas, para manter os níveis de HB entre 9,0 e 10,0 g/dL, e em situações que envolvem complicações cardíacas ou outras condições específicas, pode ser necessário manter

os níveis de HB mais altos, variando de 11 a 12 g/dL. Apesar de serem eficientes para assegurar o desenvolvimento e a qualidade de vida, as transfusões contínuas ao longo do tempo provocam um acúmulo de ferro, principalmente no coração, fígado e glândulas, resultando em complicações como a hemocromatose cardíaca, a principal causa de morte nesses pacientes. Mesmo sem sintomas clínicos, mudanças na função diastólica ventricular podem ser identificadas antecipadamente através de ecocardiografia Doppler e Doppler tecidual, destacando a relevância do acompanhamento cardíaco constante nesses indivíduos (ZAGO, 2011).

Os pacientes que se submetem a esse procedimento também podem enfrentar outras complicações, como a aloimunização, reações hemolíticas e a possibilidade de infecções. Houve um crescimento expressivo do volume do átrio esquerdo e da pressão capilar pulmonar nos últimos anos, além de sinais indiretos de disfunção cardíaca diastólica inicial. Esses acontecimentos destacam a importância de estratégias multidisciplinares no monitoramento de pacientes talassêmicos, unindo métodos transfusionais bem consolidadas com avaliações cardíacas regulares e a utilização de quelantes de ferro, com o objetivo de evitar a deterioração funcional do miocárdio e aumentar a expectativa de vida desses pacientes (CAPPELLINI, 2020).

A terapia quelante de ferro, é crucial para prevenir a siderose em órgãos vitais, e é usada para controlar os efeitos colaterais das transfusões contínuas. A desferroxamina (administrada subcutânea ou endovenosa à noite, cinco vezes por semana ou mais), a deferiprona (quelante oral administrado três vezes ao dia) e o deferasirox (administrado oralmente diariamente, em comprimidos efervescentes) são os principais medicamentos disponíveis. Cada um possui seu perfil distinto de eficácia e tolerância, e a escolha deve levar em conta o padrão de sobrecarga de ferro e as condições do paciente. A terapia combinada pode ser utilizada para aumentar a eficácia sem intensificar os efeitos colaterais, em determinados casos (GANZELLA, 2011).

2.8.2 Transplantes

A única cura comprovada para pacientes com talassemia major é o transplante de medula óssea (TMO). O procedimento é mais recomendado para crianças com menos de 16 anos, que apresentam melhores resultados especialmente quando submetidos ao transplante alogênico com um doador HLA idêntico ao doador aparentado. A talassemia maior, sendo uma hemoglobinopatia não neoplásica, se adapta às indicações solicitadas para o tratamento com

MO alogênica, desde que o paciente esteja em boas condições clínicas, sem problemas orgânicos severos e que existam células progenitoras hematopoiéticas compatíveis. O transplante alogênico é frequentemente adotado, sendo viável a utilização de sangue do cordão umbilical como uma alternativa de fonte celular (CASTRO, 2001).

A expectativa e a qualidade de vida dos pacientes após o TMO dependem da doença inicial, do estágio no momento do transplante, do tipo de doador e do plano terapêutico adotado. Quanto mais cedo o transplante for feito, maiores são as chances de êxito. Pacientes que permanecem em remissão por dois anos após o transplante têm taxas de sobrevivência superiores a 85% nos cinco anos seguintes. No entanto, é crucial enfatizar que o TMO não assegura uma vida totalmente normal para todos os pacientes, pois complicações como infecções oportunistas, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), toxicidade hepática, problemas respiratórios, problemas renais e glandulares podem surgir. É indispensável o acompanhamento clínico para o acompanhamento de possíveis efeitos tardios, reações imunológicas e recaídas (SANTARONE, 2022).

O êxito do procedimento está diretamente ligado à escolha apropriada do programa de condicionamento, ao manuseio correto das células e ao atendimento clínico intensivo durante o período de aplasia medular e após o transplante. O progresso na técnica de suporte e na prevenção de complicações têm ajudado a aumentar a sobrevida e a melhorar a qualidade de vida dos pacientes que se optam pelo procedimento (CASTRO, 2001).

2.9. Avanços em Pesquisas e Terapias Futuras

2.9.1 CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

Nos últimos anos, o avanço em pesquisas e terapias gênicas tem aberto um novo leque de alternativas em tratamentos para doenças genéticas. Entre essas inovações, a técnica de edição genética tem ganhado cada vez mais destaque, a *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR) chegou como uma opção potencialmente curativa para a talassemia e diversas outras patologias, permitindo a correção do erro genético diretamente no DNA (ALMEIDA, 2021).

A CRISPR é uma ferramenta de edição genética de extrema precisão, originada de um sistema natural de defesa presente em bactérias e arqueias, que foi adaptado a partir de algumas espécies

bacterianas específicas para edição em humanos, sendo a *Streptococcus pyogenes* a protagonista do CRISPR-Cas9, que ao ser adaptado para uso humano, transformou a biotecnologia ao proporcionar a alteração direta e precisa no DNA. A enzima Cas9, extraída da *Streptococcus pyogenes*, funciona como uma tesoura que pode cortar o DNA com especificidade. E mesmo sendo uma bactéria patogênica, é utilizada de maneira segura em ambientes laboratoriais, contribuindo com as técnicas de engenharia genética mais populares no momento (SERPELONI, 2021).

O processo de edição inicia na identificação do gene defeituoso, através de análise para localizar a sequência exata que será editada ou deletada. Em seguida, uma molécula de RNA-guia, complementar à região-alvo do DNA, guia a Cas9 até o genoma onde será realizada a edição. A Cas9 tem o poder cortar o DNA como uma espécie de “tesoura molecular”, por ser uma enzima que decompõe os ácidos nucleicos. O RNA-guia e a Cas9 formam o complexo CRISPR-Cas9, e então são introduzidos na célula que se deseja modificar, como a micro injeção direta, a eletroporação ou o uso de vetores virais modificados, que levam o material genético até o interior da célula. Dentro da célula, se deslocam até o DNA, o RNA-guia reconhece a sequência-alvo pelas bases nitrogenadas, e a Cas9 corta as duas fitas da hélice do DNA, que ativa os mecanismos de reparo, a célula corrige a falha juntando as extremidades de forma imperfeita ou utilizando um molde de DNA fornecido externamente. Após a edição, a célula inicia o processo de replicação preservando a modificação genética feita pela edição (ALMEIDA, 2021).

A técnica pode atuar na correção de uma doença hereditária como a B talassemia, no fortalecimento contra agentes infecciosos virais ou em outras alterações. A CRISPR-Cas9, portanto, representa uma das mais promissoras ferramentas da medicina e da biotecnologia moderna. No tratamento das talassemias, a CRISPR-Cas9 tem atuado com duas estratégias terapêuticas: a correção direta dos genes mutados da HBB, que codifica a cadeia de β globina (beta-talassemia), e na reativação da síntese de HB fetal, apresentando resultados promissores em ambos. As técnicas tem sido utilizadas para “editar” a *stem cell* do próprio paciente, interrompendo um gene específico, o *BCL11A*, que atua diretamente na regulação da expressão da HBF e na diferenciação de células hematopoiéticas (FERREIRA, 2024).

Um estudo recente apresentou resultados surpreendentes, em 2020, portadores de β talassemia que já realizavam transfusões, foram tratados com a CRISPR-Cas9. Após a edição genética, os pacientes iniciaram a produção de hemoglobina em níveis suficientes, o que possibilitou a interrupção das transfusões regulares, mesmo após um ano de acompanhamento clínico. Um marco no controle e tratamento da patologia, que possibilitou a continuação no desenvolvimento

dos tratamentos curativos personalizados, de acordo com o perfil genético de cada paciente (FERREIRA, 2024).

A técnica CRISPR-Cas9 representa uma das maiores promessas da medicina contemporânea no tratamento de doenças genéticas como a talassemia. E embora ainda em fase de desenvolvimento e regulamentação, os testes clínicos em andamento reforçam o potencial do CRISPR-Cas9 de transformar não apenas o prognóstico dos pacientes, mas, também a forma como a medicina encara doenças hereditárias complexas.

2.10. Importância do Biomédico no Auxílio do Diagnóstico da Talassemia

A atuação do biomédico é fundamental no auxílio para a identificação antecipada de enfermidades, frequentemente silenciosas em indivíduos heterozigotos, que só podem ser adequadamente diagnosticadas através de testes laboratoriais especializados como eletroforese de HB, testes de falcização e cromatografia líquida de alta eficiência (CLEA). A complexidade genética das talassemias requer um conhecimento técnico aprofundado para a correta interpretação dos resultados e identificação das variantes, um papel primordial do biomédico nos laboratórios clínicos (MELO-REIS, 2006).

O biomédico possui a habilidade de investigar, diagnosticar e melhorar a qualidade de vida das pessoas. Sendo assim, uma área que estuda e oferece o tratamento de diversas doenças, como por exemplo, as talassemias, que afeta tantos indivíduos e mesmo assim é desconhecida por muitos. A ciência ajuda a controlar os elementos que afetam o ecossistema, expondo as causas de como prevenir e executar seus devidos diagnósticos (BARBALHO, 2013).

O biomédico, além de realizar diagnósticos, desempenha um papel na prevenção de novas ocorrências. Através de pesquisas familiares que evidenciam não só o papel técnico do biomédico, como também sua relevância na educação em saúde e no apoio às escolhas reprodutivas dos pacientes e seus parentes (MELO-REIS, 2006).

É de grande importância incentivar a triagem neonatal e contribuir com o diagnóstico precoce, além de propor a incorporação de matérias específicas sobre anemias hereditárias nos programas de estudos dos cursos de saúde. Essas ações têm como objetivo capacitar adequadamente os profissionais, particularmente os biomédicos, para trabalhar em programas de rastreamento, educação e prevenção. O papel do biomédico, é crucial para a redução da morbimortalidade relacionada às talassemias, reforçando sua posição como um agente

estratégico na saúde pública e no atendimento ao paciente com doenças hematológicas hereditárias (MELO-REIS, 2006).

2.11. Importância do Aconselhamento Genético para Casais com Histórico Familiar

Para casais com histórico familiar de talassemia o aconselhamento genético é fundamental, essa patologia pode ser classificada em vários tipos e deixa uma herança autossômica recessiva. Isso faz com que para a criança desenvolver a doença ambos os pais precisam ser portadores do gene defeituoso. O aconselhamento genético auxilia casais a entenderem os riscos de transmitir a doença aos filhos, oferecendo informações a respeito de testes genéticos e alternativas reprodutivas. Por meio do aconselhamento genético, os casais podem entender os problemas relacionados à talassemia e a probabilidade de seu filho nascer com a forma severa da doença, como a beta-talassemia maior (DINIZ, 2005).

Esse acompanhamento inclui a coleta de dados, o histórico médico familiar e a execução de testes genéticos nos futuros pais, com o intuito de confirmar se eles são portadores do gene da talassemia ou não. Quando o casal apresenta genes positivos para essa patologia, é possível calcular a probabilidade de um filho herdar a doença, o que permite uma tomada de decisão mais consciente. Além das informações sobre a transmissão da doença, oferece alternativas e opções de manejo reprodutivo, como, por exemplo, a fertilização in vitro (FIV) com diagnóstico pré-implantacional, onde embriões são testados antes de serem implantados no útero, reduzindo significativamente o risco de ter um filho com talassemia grave (RAMOS, 2013).

O acompanhamento psicológico também é de extrema importância, quando existe a probabilidade de descobrir um risco genético, que pode gerar ansiedade e dúvidas sobre as decisões a serem tomadas, além do apoio emocional para ajudar os casais a lidar com essas questões de forma mais saudável e esclarecida. Esse suporte tem como objetivo reduzir o estresse emocional e auxiliar a enfrentar as incertezas futuras, favorecendo a saúde mental e o bem-estar dos envolvidos oferecendo um espaço para escuta ativa e compreensão. Dessa maneira, as decisões tomadas não são apenas fundamentadas no medo ou na pressão, mas em escolhas informadas e deliberadas (TORRES, 2019).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A talassemia é uma anomalia genética que interfere na formação das cadeias globínicas, partindo de uma anemia microcítica e hipocrômica. O propósito deste estudo foi expor os elementos mais significativos desta condição, abrangendo seu contexto histórico, fisiopatologia, diagnóstico e métodos de tratamento. Ao discutir as diversas formas de talassemia, especificamente as variantes α e β , entende-se que a severidade clínica da doença está diretamente ligada à quantidade e ao tipo de genes comprometidos.

A compreensão da fisiopatologia da talassemia foi crucial para compreender os sintomas clínicos e complicações relacionadas a essa patologia, tais como excesso de ferro, deformidades ósseas e disfunções orgânicas em situações mais severas. A compreensão dos processos moleculares e hematológicos implica uma intervenção mais acurada tanto no diagnóstico quanto na gestão terapêutica. Além disso, progressos na biologia molecular e nos testes laboratoriais têm sido cruciais para a detecção antecipada da enfermidade, mesmo em pacientes que não apresentam sintomas.

Ficou evidente que o diagnóstico precoce e adequado é fundamental no enfrentamento da talassemia. Por meio de triagens, exames especializados e orientação genética, podemos diminuir a morbimortalidade relacionada à enfermidade e prevenir a disseminação de formas severas entre as gerações. Além disso, é preciso enfatizar a relevância de políticas públicas focadas no aumento do acesso ao diagnóstico e ao tratamento, além da formação adequada dos profissionais de saúde para o atendimento completo de pessoas com talassemia.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Amanda Souza Reis; SOUZA, Cleide Barbieri de. Sistema CRISPR-Cas9: uma alternativa terapêutica para neoplasia pulmonar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 57, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA). *Panorama da Talassemia no Brasil*. São Paulo: ABRASTA, 2024. Disponível em: <https://abrasta.org.br/pesquisa/2024/05/panorama-da-talassemia/>.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842000000200007>. Acesso em: 12 mar. 2025.

BELISÁRIO, André; VIANA, Marcos. Efeitos da talassemia alfa nas manifestações clínicas e hematológicas da anemia falciforme: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 21, 2012. Acesso em: 12 março de 2025.

BOCUTTI, Lígia Maria Fardin. *Talassemia alfa: uma revisão bibliográfica*. 2023. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/bibliotecadigital/hematologia/serie_vermelha/talassemias/TALASSEMIAALFA%20UMA%20REVIS%C3%83O%20BIBLIOGR%C3%81FICA_Maria_Fardin_Bocutti.pdf.

BONINI-DOMINGOS, C. R. et al. *Perspectivas da pesquisa em HBs humanas*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São José do Rio Preto, v. 30, supl. 2, p. 12–15, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/tqBJQV3CNrPv5sqfVkrkYbf/>.

BRASIL. Ministério da Saúde. *08/05 – Dia Internacional da Talassemia*. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, 08 maio 2023. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/08-5dia-internacional-da-talassemia-2/>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de condutas básicas na doença falciforme. Brasília, 2016. Acesso em: 12 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Talassemia. Política Nacional de Sangue e Hemoderivados. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/folder/talassemias_folder.pdf. Acesso em: 12 março de 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias* [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 124 p. il.

BRASIL. *Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta*. Ministério da Saúde, 2015. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_diagnostico_tratamento_talassemias_beta.pdf. Acesso em: 5 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Triagem neonatal biológica: manual técnico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 80 p. : il. ISBN 978-85-334-2407-4.

BRASILEIRO, M. E.; SILVA, L. C. S. Metodologia de Pesquisa Científica Aplicada a Enfermagem. Goiânia, AB, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S151684842000000200007>. Acesso em: 12 março de 2025.

BREN, K. L.; EISENBERG, R.; GRAY, H. B. Discovery of the magnetic behavior of hemoglobin: A beginning of bioinorganic chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS), v. 112, n. 51, p. 15602-15608, 2015. Acesso em: 10 março de 2025.

BURTIS, T. Tietz Fundamentos de Química Clínica e Diagnóstico Molecular. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

CAMACHO, LH, WILAIRATANA, P., WEISS, G., MERCADER, MA, BRITTENHAM, GM, LOOAREESUWAN, S. e GORDEUK, VR, 1999. A resposta eosinofílica e a recuperação hematológica após tratamento para malária por Plasmodium falciparum. *Tropical Medicine & International Health*, vol. 4, no. 7, pp. 471-475. Acesso em: 12 março de 2025.

CÂNCADO, Rodolfo Delfini. Talassemias alfa. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 28, n. 2, p. 81-87, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/5wfV83Tj447F7Rt6HMzjkXL/>.

CAPPELLINI, M. D. et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 13, p. 1219-1231, 26 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182>.

CAPPELLINI, M. D.; COHEN, A. Thalassemia: clinical aspects and treatment options. *Seminars in Hematology*, v. 50, n. 4, p. 288-297, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/S1516-84842007000300007>. Acesso em: 12 março de 2025.

CAPPELLINI, MD; COHEN, A.; PORTER, J.; TAHER, A.; VIPRAKASIT, V. (Ed.). *Guia para o gerenciamento da talassemia dependente de transfusão (TDT)* 3. ed. Nicósia (C) *Thalassaemia International Federation*, 2014. Acesso em: 12 março de 2025.

CARR, Jacqueline H.; RODAK, Bernadette F. *Atlas de Hematología Clínica*. 3. ed. México: Médica Panamericana, 2009. ISBN 978-84-1106150-6.

CASTRO JR., Cláudio Galvão de et al. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de Pediatria*, v. 77, n. 5, p. 345-360, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/TMCtTmN9hZhgMywbwJHcjfL/>.

CHIAPPE, G. Talassemias: Aspectos clínicos. *Acta Bioquímica Clínica Latino-americana*, Buenos Aires, v. 51, n. 3, p. 281–289, 2017. Disponível em: <https://www.aabcl.org.ar>.

COHEN, A.; GALANIELLO, R. Beta-thalassemia: mechanisms and management. *Blood Reviews*, [s.l.], v. 31, n. 4, p. 225-238, 2017. Acesso em: 10 março de 2025.

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. Acesso em: 12 março de 2025.

DINIZ, Débora; GUEDES, Cristiano. *Confidencialidade, aconselhamento genético e saúde pública: um estudo de caso sobre o traço falciforme*. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 747-755, mai.-jun. 2005.

DOTTO, Fátima Rosane Colpo. *Talassemias Alfa e Beta: Revisão*. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2005. Disponível em: < <https://repositorio.ufsm.br/bitstream>

DZIERZAK, E.; SPECK, N. A. Of lineage and legacy: the development of the hematopoietic system. *Nature Reviews Immunology*, v. 8, n. 3, p. 225-236, 2008. Acesso em: 12 março de 2025.

ECONOMIDOU, Eleftheria C. et al. Abordando o tratamento da talassemia a partir da perspectiva dos pacientes: uma avaliação colaborativa internacional. *Medicina*, Kaunas, v. 60, n. 4, p. 650, 2024.

FAILACE, R.; FERNANDES, F. *Hemograma: manual de interpretação*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE TALASSEMIA. *Sobre Talassemia*. 2017. Disponível em: https://thalassaemia.org.cy/wpcontent/uploads/2017/08/AboutThalassaemia_Portuguese.pdf.

FERNANDES, M. J.; OLIVEIRA, S. S. Avanços no tratamento da talassemia. *Hematology Journal*, v. 20, n. 3, p. 152-160, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10/S151684842007000300007>. Acesso em: 12 março de 2025.

FERREIRA, T.D.S.; SILVEIRA-LACERDA, E.P.; GARCÍA-ZAPATA, M.T.A. *Aconselhamento genético para indivíduos com alterações das hemoglobinas e seus familiares: revisão sistemática de literatura*. *Rev. Esc. Enferm. USP*, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 928–933, 2014.

FERREIRA, José Airton Alves et al. *Terapias Gênicas para a Beta-Talassemia Baseadas na Tecnologia CRISPR-Cas9*, 2024. Trabalho acadêmico. Disponível em: <https://www.exemplode-link.com>

FONSECA, S. F. et al. Hemoglobinopatias: aspectos clínicos e laboratoriais. *São Paulo Medical Journal*, v. 117, n. 6, p. 266–271, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/spmj/a/zmBV8vmYnVht553kPp4JCXS/>.

GALIZA NETO, Gentil Claudino de; PITOMBEIRA, Maria da Silva. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 51–56, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml>.

GANZELLA, M.; ZAGO, M. M. F. The experience of thalassemic adults with their treatment. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 19, n. 4, p. 968–976, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10/S1516-84842007000300007>. Acesso em: 12 março de 2025.

GANZELLA, Marcela; ZAGO, Márcia Maria Fontão. La experiencia de los talasémicos adultos con su tratamiento. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 19, n. 4, jul./ago. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/QnBNHm3DYkZCF3Y6sj3wqXq/>. Acesso em: 10 maio 2025.

GELL, David A. Structure and function of haemoglobins. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 70, p. 13-42, maio 2018. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.10.006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.10.006>. Acesso em: 5 novembro de 2024.

GERBER, Gloria F. *Talassemias - Hematologia e Oncologia*. Manual MSD, abr. 2024. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/talassemias>.

GIARDINE, B.; BORG, J.; VIENNAS, E.; PAVLIDIS, C.; MORADKHANI, K.; JOLY, P.; BARTSAKOULIA, M.; RIEMER, C.; MILLER, W.; TZIMAS, G.; WAJCMAN, H.; HARDISON, R. C.; PATRINOS, G. P. Atualizações do banco de dados HBVar de variantes de HB humana e mutações de talassemia. *Nucleic Acids Research*, Oxford, v. 42, n. D1, p. D1063D1069, 2014. Acesso em: 21 novembro de 2024.

HALEY, K., 2017. Congenital hemolytic anemia. *Medicina Clínica*, vol. 101, no. 2, pp. 361374. Acesso em: 10 março de 2025.

HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY. São Paulo: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular; Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia; Eurasian Hematology Oncology Group; Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, [s.d.]. Publicação científica trimestral. Disponível em: <https://www.htct.com.br/>.

HENDRICKSON, Eric A. Precise genome engineering and the CRISPR revolution (Boldly going where no technology has gone before). Minneapolis: University of Minnesota Medical School, 2016. Disponível em: <https://three.jsc.nasa.gov/articles/CRISPR.pdf>.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP. *Manual de normas técnicas e rotinas do teste de triagem neonatal*. Ribeirão Preto: Laboratório de Triagem Neonatal, 2011.

INSTITUIÇÃO DE TECNOLOGIA MÉDICA E DE SAÚDE. *Notas de aula 2023*. Disponível em: https://www.uomus.edu.iq/img/lectures21/MUCLecture_2023_4282491.pdf. Acesso em: 26 mar. 2025.

IRIART, Jorge Alberto Bernstein et al. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 10, p. 3637-3650, 2019. Acesso em: 12 março de 2025.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. *Histologia básica I* L.C.Junqueira e José Carneiro. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

LEE, A.; CHANG, M. Gene therapy for thalassemia: Advances and challenges. *Journal of Hematology*, v. 45, n. 2, p. 123-130, 2019. Acesso em: 9 março de 2025.

LEONART, M. S. S. A importância do controle de qualidade para a contagem de reticulócitos por métodos visual e automatizado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 303–304, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S151684842009000500002>.

LERMEN, Luisandro; OSTERNACK, Bruno Rizzo; GONÇALVES, Sabrina; SILVA, Paulo Henrique da; HAAS, Patrícia. TALASSEMIA BETA MINOR: estudo de caso e revisão da literatura. *Estudos de Biologia*, [S. l.], v. 29, n. 68/69, 2007. Acesso em: 12 março de 2025.

LEUNG, T.Y. and LAO, T.T., 2012. Thalassaemia in pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. 26, no. 1, pp. 37-51. Acesso em: 12 março de 2025.

MANCINI, M. C.; SAMPAIO, R. F. Quando o objeto de estudo é a literatura: estudos de revisão. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 10, 2006. Acesso em: 12 março de 2025.

MARTINS, F. R.; COSTA, A. L. Transplante de células-tronco na talassemia. *Brazilian Journal of Hematology*, v. 28, n. 1, p. 47-54, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10/S151684842007000300007>. Acesso em: 13 março de 2025.

MELO-REIS, P. R. de; NAOUM, P. C.; DINIZ-FILHO, J. A. F.; DIAS-PENNA, K. G. B. ; MESQUITA, M. M. de; BALESTRA, F. A.; et al. Prevalência de talassemias e HBs variantes no estado de Goiás, Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 42, n. 6, p. 425–430, dez. 2006. Acesso em: 9 março de 2025.

MERCK & CO., INC. *Manual MSD: Talassemias*. Revisado em: abr. 2024. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadaspor-hem%C3%B3lise/talassemias>. Acesso em: 16 mar. 2025.

MOREIRA, Leonardo Marmo et al. HB extracelular gigante de *Glossoscolex paulistus*: um extraordinário sistema supramolecular hemoproteico. *Química Nova*, v. 34, n. 1, p. 119-130, 2011. Acesso em: 12 março de 2025.

MOTA, N. O. et al. Rare α 0-thalassemia deletions detected by MLPA in five unrelated Brazilian patients. *Genetics and Molecular Biology*, v. 40, n. 4, p. 768–773, out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0330>.

MSD MANUALS. Talassemias - Hematologia e Oncologia. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadaspor-hem%C3%B3lise/talassemias>. Acesso em: 12 março de 2025.

NAOUM, PC; BONINI-DOMINGOS, CR Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Disponível em: <https://doi.org/10/S1516-84842007000300007>. Acesso em: 12 março de 2025.

NETTO, A. P. et al. Atualização sobre HB glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 45, n. 1, p. 31–48, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml>. Acesso em: 20 maio 2025.

NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS). *Thalassaemia - Causes*. [S.l.], 17 out. 2022. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/thalassaemia/causes/>.

OLIVEIRA, G. L. V.; MENDIBURU, C. F.; BONINI-DOMINGOS, C. R.. Avaliação do perfil hematológico de portadores de talassemia alfa provenientes das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 28, n. 2, p. 105–109, abr. 2006. Acesso em: 26 outubro de 2024.

OLIVEIRA, Isaías Cavalcante de. *Células-tronco*. Atlas Interativo de Biologia Celular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2024.

ORLANDO, Giselda M. et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 22, n. 2, p. 111-121, 2000. Acesso em: 12 março de 2025.

PARDINI, My. *MLPA: Método de Análise de Múltiplos Locos por Hibridização de Alta Sensibilidade*. 2020. Disponível em: <https://www.mypardini.com.br/wpcontent/uploads/2020/04/mlpa.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2025.

PEREIRA, JOSE , MATIAS. Manual de metodologia de pesquisa científica/ José MatiasPereira . -3.ed.-São Paulo: Atlas, 2012. Acesso em: 12 março de 2025.

PINATTI, Igor Mouro. *Avanços e principais tratamentos da Talassemia Beta*. 2023. Disponível em: https://ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/bibliotecadigital/hematologia/serie_vermelha/talassemias. Acesso em: 13 março de 2025.

PLOS Medicina. $\alpha +$ -Talassemia e proteção contra a malária. v. 5, pág. e221, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842000000200007>. Acesso em: 12 março de 2025.

RAMOS, Lina. *Aconselhamento genético*. Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, nov. 201;2013.

REIS, P. H. C.; D'ALMEIDA, M. T. G. *HBs variantes e suas doenças associadas*. São Paulo: Editora Atheneu, 2016.

RIBEIRO, J. A.; SILVA, G. B.; ALMEIDA, P. F. Qualidade de vida em pacientes com talassemia major: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Hematologia*, v. 42, n. 1, p. 35-42, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10/S1516-84842007000300007>. Acesso em: 12 março de 2025.

RIBEIRO, Willian Froede; NASCIMENTO, Lucas Oliveira Figueiredo; FARIAS, Carine Coneglian de. *Atlas leucocitário de hematologia* [recurso eletrônico]: material auxiliar para disciplina de hematologia. Vitória, ES: Edifes Parceria, 2023. 1 recurso on-line: ePub; 62 p.; il. col.

RODRIGUES, A. et al. Echocardiography in thalassemic patients on blood transfusions and chelation without heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 100, n. 1, p. 75–81, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/3dzcTWc6Jrb5BjCF3kws9PC/>. Acesso em: 05 maio 2025.

RODRIGUES, Alexandre et al. Ecocardiografia em pacientes talassêmicos em transfusão crônica e quelação sem insuficiência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 100, n. 1, p. 75–81, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/3dzcTWc6Jrb5BjCF3kws9PC/>. Acesso em: 20 maio 2025.

ROSATELLI, Maria Cristina; SABA, Loredana. Diagnóstico pré-natal de β -talassemias e hemoglobinopatias. *Revista Mediterrânea de Hematologia e Doenças Infecciosas*, v. 1, pág. e2009011, 15 nov. 2009. Disponível em: DOI: 10.4084/MJHID.2009.011. Acesso em: 26 outubro de 2024.

ROSENFELD, L. G. et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, E190007. SUPL.2, 2019.

ROSENFELD, L. G.; BACAL, N. S.; CUDER, M. A. M.; SILVA, A. G. da; MACHADO, Í. E.; PEREIRA, C. A.; et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, p. E190007. SUPL.2, 2019. Acesso em: 12 março de 2025.

SANTARONE, S. et al. *Survival and late effects of hematopoietic cell transplantation in patients with thalassemia major*. Bone Marrow Transplantation, v. 57, n. 11, p. 1689–1697, nov. 2022.

SANTOS, M. E.; CARVALHO, D. P. Aspectos moleculares da talassemia. *Revista Brasileira de Genética Médica*, v. 33, n. 2, p. 75-82, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10/S151684842007000300007>. Acesso em: 12 março de 2025.

SANTOS, Edineide Fonseca (gestora responsável). *Contagem de Reticulócitos*. Macroprocesso: Operacional. Processo: Contagem de Reticulócitos. Data da Revisão: 13/12/2018. Disponível em: <http://www.fhfs.ba.gov.br/doc/pops/LABORAT%C3%93RIO/OPIT-004%20CONTAGEM%20DE%20RETICUL%C3%93CITOS.pdf>.

SANTOS, Raphael de Souza; COSTA, João Vinícius Moraes; LEITE, Luiz Arthur Calheiros; BONINI-DOMINGOS, Claudia R. A interação entre HB B2, HB S e beta talassemia: um relato de caso familiar. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/interacao-entre-HB-b2-HB-s-e-beta-talassemia-um-relato-decaso-familiar/>.

SECRETARIA DE SAÚDE E DEFESA CIVIL DO RIO DE JANEIRO. *Guia SUS do cidadão*. Rio de Janeiro: Secretaria de Saúde e Defesa Civil, 2009.

SERPELONI, Beatriz Bonvicini et al. O sistema CRISPR/Cas9 e o potencial para a talassemia beta. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 23, n. 1, p. 2–5, 2021. DOI: 10.23925/1984-4840.2021v23i1a2.

SHAFIQUE, F.; ALI, S.; ALMANSOURI, T.; VAN EEDEN, F.; SHAFI, N.; KHALID, M.; KHAWAJA, S.; ANDLEEB, S.; HASSAN, M. ul. Talassemia, uma doença do sangue humano. *Revista Brasileira de Biologia*, v. 83, p. e246062, 2023. Acesso em: 12 março de 2025.

SILVA JUNIOR, F. C. da; ODONGO, F. C. A.; DULLEY, F. L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, p. 53–58, mai 2009. Acesso em: 26 outubro de 2024.

SILVA, M. F.; ALMEIDA, S. R. Abordagens terapêuticas para talassemia: revisão crítica da literatura. *Revista de Hematologia Clínica*, v. 15, n. 3, p. 205-212, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/i/2007.v29n3/>. Acesso em: 16 fevereiro de 2025.

SILVA, M. R. et al. Alfa-talassemia: importância do diagnóstico laboratorial e investigação molecular. *Genetics and Molecular Biology*, v. 25, n. 4, p. 421–426, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/gmb/a/6hvmtCm7bPpgfjkskFFNj7b/>.

SILVEIRA, Cristina Magalhães da. *Laboratório de hematologia: teorias, técnicas e atlas*. Rio de Janeiro: Rubio, 2020.

SMITH, M.; JONES, K. Thalassemia: pathophysiology and clinical management. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v. 372, n. 6, p. 536-542, 2015. Acesso em: 7 março de 2025.

SOCIEDADE AMERICANA DE HEMATOLOGIA. Marcos na Talassemia. *Hematology.org*. Disponível em: <https://www.hematology.org/about/history/50years/milestones-thalassemia>. Acesso em: 26 outubro de 2024.

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO. *Dia Internacional da Talassemia*. São Paulo: SPSP, [s.d.]. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/dia-internacional-da-talassemia/>. Acesso em: 3 jun. 2025.

SONATI M de F, Costa FF. Genética das doenças hematológicas: as hemoglobinopatias hereditárias. 2008Aug;84(4):S40–51. Disponível em: <https://doi.org/10/S151684842007000300007>. Acesso em: 12 mar. 2025.

SOUZA, A. C. et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas em talassemia: perspectivas e desafios. *Journal of Hematology*, v. 50, n. 1, p. 80-88, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10/S1516-84842007000300007>. Acesso em: 12 março de 2025.

SOUZA, M. A.; OLIVEIRA, M. F.; SANTOS, B. C. Diagnóstico laboratorial para talassemias. *Saúde e Pesquisa*, v. 2, n. 2, p. 223-228, 2009.

SOUZA, RAV de; PRATESI, R.; FONSECA, SF Programa *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 3, nov. 2010. Acesso em: 9 março de 2025.

TAHER, A. T.; CAPPELLINI, M. D. Gestão da talassemia não dependente de transfusão: um guia prático. *Drugs*, [s.l.], v. 74, n. 15, p. 1719-1729, 2014.. Acesso em: 10 março de 2025.

TORRES, Ana Paula. *O processo e a prática do aconselhamento genético no Brasil: uma revisão de escopo*. 2019. f. Dissertação (Mestrado em [área de estudo]) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22133/tde20032020134139/publico/ANAPAU LATORRES.pdf>.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. *Medula Óssea*. Histologia Interativa. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/medula-ossea/>. Acesso em: 15 mar. 2025.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. *Hematopoiese*. Atlas de Hematologia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás. Disponível em: <https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7063-hematopoiese>. Acesso em: 15 mar. 2025.

VAZ, Fernando Antonio Simas; OLIVEIRA, Cledson Lopes Marta de; OLIVEIRA, Marcone Augusto Leal de. Fundamentos de eletroforese capilar: uma abordagem por animacão. *Química Nova*, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 732–737, 2015.

WAGNER, S. C.; SILVESTRI, M. C.; BITTAR, C. M.; FRIEDRISCH, J. R.; SILLA, L. M. R. Prevalência de talassemias e HBs variantes em pacientes com anemia não ferropênica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 27, n. 1, p. 37–42, 2005. Acesso em: 13 março de 2025.

WANG, Wei; ZHANG, Xiu-mei; LI, Chun-yu. *Beta-talassemia menor: uma revisão da literatura*. *Médico de Família Americano*, v. 5, pág. 372-378, 2022. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0300/p272.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2025.

WESCHENFELDER, Cristiano Alison. *Avaliação laboratorial de talassemia alfa*. 2023. Acesso em: 16 mar. 2025.

ZAGO, Marco Antonio; FOGLIATTO, Luciana Maria; PASQUINI, Ricardo. *Tratado de Hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013.