



CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA E PATOLÓGICA DA TALASSEMIA MENOR – UM ESTUDO DE CASO

Sara de Carvalho Barros¹ Wagner dos Santos Mariano²

1. Graduanda em Biologia na Universidade Federal de Tocantins, Bolsista do PET Programa de Educação Tutorial / Ciências Naturais (sarinhacarvalho_barros@hotmail.com)

² Professor Ass. do Curso de Licenciatura em Biologia da Universidade Federal do Tocantins. Doutorando em Biodiversidade e Conservação pela Universidade Federal do Amapá – UNIFAP (REDE BIONORTE). Tutor do Grupo PET/CIÊNCIAS NATURAIS, Orientador do trabalho.

Recebido em: 30/09/2013 – Aprovado em: 08/11/2013 – Publicado em: 01/12/2013

RESUMO

As talassemias são anemias autossômicas recessivas hereditárias que surgem decorrente do desequilíbrio na produção de hemoglobina no organismo, e é causada por deleções ou mutações nos genes alfa globina ou beta globina. Existem dois tipos principais desta patologia: a alfa-talassemia e beta-talassemia. O presente trabalho tem por objetivo apresentar e descrever um caso diagnosticado de Talassemia Menor, destacando a importância do diagnóstico correto, bem como abordar as características genéticas, patológicas e fisiológicas da paciente estudada, com intuito de vislumbrar se os dados deste caso corroboram com os descritos pela literatura, além de analisar dados clínicos da família para averiguar a hereditariedade. A partir da análise dos exames realizados depois que a paciente começou o tratamento correto para a doença, observou-se que Joana (nome fictício) alcançou melhoras tendo em vista que o nível de hemoglobina aumentou gradativamente ao passo que no último hemograma já apresentava níveis normais. Com base nos resultados dos exames familiares foi constatado que o pai de Joana tem Beta Talassemia Menor, pois apresentou hemoglobina A2 aumentada, uma especificidade que é característica da patologia. Os exames da mãe de Joana, não apresentaram nenhuma alteração nas hemoglobinas. Em um dos irmãos a hemoglobina A2 mostrou-se elevada, resultado que se iguala ao diagnosticado no pai e em Joana, típico da Beta Talassemia Menor. Exames do outro irmão de Joana, assim como a mãe, apresentaram níveis normais das hemoglobinas. Partindo da análise dos resultados, pode-se concluir que Joana e um de seus irmãos adquiriram a doença do pai.

PALAVRAS – CHAVE: Anemia, Diagnóstico diferencial. Hereditariedade

PATHOLOGICAL AND GENETIC CHARACTERIZATION OF LESS THALASSEMIA - A CASE STUDY

ABSTRACT

The thalassemias are inherited autosomal recessive anemias that arise due to the imbalance in the production of hemoglobin in the body and it is caused by deletions or mutations in the alpha globin and beta globin genes. There are two main types of

this pathology: alpha-thalassemia and beta-thalassemia. This paper aims to present and describe a diagnosed case of Minor Thalassemia, highlighting the importance of the correct diagnosis, as well as address the genetic, pathological and physiological features of the study patient, in order to discern whether the data in this case corroborate with those that are described in the literature, as well as analyze clinical data of the family to confirm its heredity. Regarding symptoms, the patient had a pale and yellow look, malaise and drowsiness. From the analysis of the tests performed after the patient started the correct treatment for the disease, it was observed that Joana (not her real name) has achieved improvements in order that the hemoglobin level increased gradually while the latter CBC (Complete Blood Count) already had normal levels. Based on the results of the family's tests it was found that Joana's father has Beta Minor Thalassemia, because the tests showed an increase in A2 hemoglobin, a specificity pathology characteristic. In the case of Joana's mother, all values were normal, in other words no change in the hemoglobins. One of the brothers had slightly reduced hemoglobin A1 and absence of H hemoglobin. However, hemoglobin A2 was high, a result that equates to which that was diagnosed in Joana and her father, typical of Minor Beta Thalassemia. Examinations of the other Joana's brother, as her mother, had normal levels of hemoglobin. Based on the analysis results, we can conclude that Joana and one of his brothers acquired his father's illness.

KEYWORDS: Anemia, Heredity, Differential Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como aumento ou diminuição do tamanho das hemácias acompanhada da redução ou não da concentração de hemoglobina (CÔRTEZ et al., 2009). Essa diminuição ou falta da hemoglobina ocasiona a redução da habilidade do sangue de transferir oxigênio para os tecidos e sem oxigênio suficiente, a capacidade física dos indivíduos fica reduzida. A anemia é ainda apontada como a carência nutricional de maior prevalência no mundo, que afeta grande contingente populacional nas diversas faixas etárias nos países em desenvolvimento, mas também em menores proporções, nos países desenvolvidos (KMETIUK, 2005).

É importante destacar que existem vários tipos de anemias, e cada tipo e/ou caso tem sua particularidade, embora possam ter sintomas semelhantes, as causas são diferentes e, portanto, necessitam de um tratamento adequado a cada diagnóstico. Para a população, a anemia é, em geral, uma doença causada por deficiência de ferro no sangue, no entanto, desconhecem os tipos variados da doença, que não são necessariamente sanadas a base de ferro, exemplo disso é a Talassemia (MELO et al., 2002; MATOS et al., 2008).

As Talassemias compreendem os distúrbios genéticos da síntese de hemoglobina caracterizados por redução parcial ou total na produção de uma ou mais cadeias polipeptídicas de globina. Essa redução provoca um desequilíbrio entre os diferentes tipos de globina, resultando no desenvolvimento de uma anemia microcítica e hipocrômica (LERMEM et al., 2007). Uma deficiência na síntese dos genes alfa globina causa a alfa talassemia e uma insuficiência na síntese dos genes beta causa a beta talassemia. A perda de função de um gene pode ser resultado de alteração de suas sequências decodificadoras, reguladoras ou de outras sequências críticas devido à introdução de substituições, deleções, inserções, ou rearranjos de

nucleotídeos. Logo, a gravidade da talassemia é proporcional à gravidade do desequilíbrio entre a produção das globinas, ou seja, dependendo da natureza da mutação ou perda nos genes podem ser classificadas de leve à grave (NUSSBAUM et al., 2008).

As talassemias alfa se devem principalmente por defeitos herdados na expressão dos genes que codificam as globinas α atingindo de um a quatro destes genes, embora, defeitos de síntese também podem ocorrer de forma adquirida (WAGNER et al., 2005). As beta-talassemias compartilham muitas características com as α -talassemias, neste caso, a produção reduzida de beta globina causa anemia hipocrômica microcítica – anemia caracterizada pela diminuição do volume corpuscular médio (VCM), geralmente acompanhada da diminuição da hemoglobina corpuscular média (HCM) (VICARI & FIGUEIREDO, 2010).

MELO et al., (2002) afirmam que apesar das formas graves de beta talassemia serem facilmente diagnosticadas, formas mais leves podem ser interpretadas e tratadas como anemia ferropriva. O diagnóstico diferencial das anemias microcíticas é complexo e sua investigação laboratorial de custo elevado. Para MATOS et al., (2008) esse diagnóstico diferencial das anemias microcíticas e hipocrômicas se revestem de grande importância, uma vez que cada uma delas apresenta causa, patogênese, prognóstico e tratamento inteiramente diferentes. Atualmente, o protocolo aceito para o diagnóstico das anemias citadas anteriormente envolve os chamados exames padrão-ouro, entre os quais aqueles avaliadores do metabolismo do ferro e a eletroforese de hemoglobina (MATOS et al., 2008).

Com base no exposto, o presente trabalho tem por objetivo apresentar e descrever um caso diagnosticado de Talassemia Menor, destacando a importância do diagnóstico correto, bem como abordar as características fisiológicas da paciente estudada, com intuito de vislumbrar os dados deste caso com os descritos pela literatura. A partir dos estudos balizados por bibliografias específicas, buscou-se compreender os sinais e sintomas que um paciente apresenta e que pode levar a suspeita desta hemoglobinopatia além de confirmar a hereditariedade da doença no caso.

MATERIAL E METODOS

A pesquisa foi desenvolvida por meio de embasamento teórico-científico, em artigos e livros que falam das Talassemias e principalmente com base em um caso diagnosticado de Talassemia Menor. As informações pertinentes à doença foram coletadas em entrevistas e análise de exames clínicos disponibilizados pela paciente. Para melhores esclarecimentos sobre a hereditariedade da doença, os pais e irmãos da paciente se dispuseram a fazer o exame de Eletroforese de Hemoglobina aos quais foram analisados e comparados.

DESCRIÇÃO DO CASO E HISTÓRICO DA PACIENTE ESTUDADA

Este estudo trata-se de um relato de caso de uma paciente diagnosticada com Talassemia Menor. A paciente Joana, nome fictício que foi usado para preservar a identidade da mesma. Joana tinha 19 anos quando descobriu a doença, pesava 44 quilos, 1,60 de altura, solteira, estudante do Ensino Superior, residente no

interior do estado do Tocantins. Até então, ela sabia que tinha anemia, pelos exames de sangue realizados periodicamente em postos de saúde. Todos os exames que realizava, desde a infância apresentavam anemia leve à moderada. O tratamento era feito, geralmente, pela ingestão de remédios à base de ferro, exemplo, sulfato ferroso, e uma alimentação também rica em ferro¹.

Em relação aos sinais e sintomas, a paciente tinha uma aparência pálida, amarela, desânimo e sonolência. Joana descobriu que tinha talassemia por acaso, segundo depoimento em entrevista. Quando encaminhada para um hospital de outra cidade e internada com outros sintomas, foram realizados vários exames para conhecer a procedência do seu quadro clínico. Foi um desses exames que diagnosticou a Talassemia, porém, esta não era a origem direta e /ou causa do seu estado.

Ao receber alta, a paciente foi instruída a – quando terminar o tratamento pelo qual a levou ao hospital – procurar um médico especialista para tratar da doença (talassemia), e assim fez. O médico pediu alguns exames, prescreveu uma dieta específica e suplementação de ácido fólico e vitamina E diariamente e por tempo indeterminado. Foi advertida também sobre os riscos de ter um filho com Talassemia Maior, por ser portadora dos dois alelos de talassemia (α e β), sugerindo exames pré-nupciais. Hoje, a paciente em questão continua tomando os medicamentos, porém, não está fazendo o acompanhamento médico, pelo custo elevado das consultas e dos exames.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A paciente trouxe informações de duas consultas feitas ao mesmo hematologista da cidade de Araguaína (TO). As consultas aconteceram nos dias 27/08/09 e o retorno no dia 02/12/09.

Primeira consulta

A paciente foi submetida ao exame de Eletroforese de Hemoglobinas, onde observou-se a presença da hemoglobina H (Hb H) = 1,5%, quando esta deveria ser ausente. ROCHA (2004), explica que após os quatro meses de vida, quando haveria a troca da hemoglobina fetal (HbF) pela hemoglobina A1 (HbA1), a redução na síntese das cadeias α resultará num excesso das cadeias β que formam o tetrâmero β_4 , esse acúmulo de β_4 é chamado de HbH. Os resultados da eletroforese também apontaram uma alteração elevada de hemoglobina (Hb) A2 e reduzida de HbA1. A dosagem de HbF estava normal (ver Tabela 3). Com estes dados demonstrados foi diagnosticado a Talassemia Menor, visto que, a presença da Hb H é uma particularidade que caracteriza a Alfa talassemia menor e a alteração elevada da Hb A2 é característico da Beta talassemia menor (MATOS et al., 2008; NAOUM, 2011).

De acordo com VICARI & FIGUEIREDO (2010), a associação entre Beta Talassemia menor e anemia ferropriva pode ocorrer quando a concentração da Hb A2 estiver reduzida. Por isso é importante uma avaliação da eletroforese de hemoglobinas (exame específico que geralmente não é feito em postos de saúde -

¹ Informações coletada durante a entrevista.

pelo menos não no caso estudado – e de acordo com a literatura são constantes os erros de diagnóstico) para evitar falsos diagnósticos, como o ocorrido com Joana durante muitos anos.

Os exames hematológicos complementares apresentaram os seguintes resultados:

Hemograma Completo: O Eritrograma mostrou nível reduzido de hemoglobina, de hematócritos, VCM (volume corpuscular médio) e HCM (hemoglobina corpuscular média). Níveis normais de RDW (Índice de anisocitose eritrocitária que apresenta em porcentagem a variação do tamanho das hemácias) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média). Segundo MELO et al., (2002), valores de VCM e HCM diminuídos são fatores correlacionados com a Talassemia Menor.

Os níveis de leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos e plaquetas apresentaram-se normais quando relacionados aos valores de referência. Geralmente, nas hemoglobinopatias esses parâmetros normalmente não sofrem alterações, conforme pode-se observar no presente estudo de caso.

A ferritina é a principal proteína de armazenamento intracelular de ferro (BRINGHENTI, 2011). Os níveis de ferritina da paciente foram de 55,76ng/mL, considerado normal, quando levados em consideração os valores de referência que varia de 11,0 a 122,0ng/mL em mulheres adultas. O resultado do nível de ferro sérico foi de 72,00 µg/dL podendo também ser considerado normal visto que os valores de referências considerados para mulheres são de 37 a 145µg/dL. De acordo com NAOUM (2011), nas Talassemias os níveis de ferritina e ferro sérico mantêm-se normais. Esses dados mostram que a paciente não tinha carência de ferro no sangue, porém, como descrito anteriormente, Joana era submetida sempre a medicamentos e alimentação rica em ferro. Em consulta com o médico hematologista ela obteve um melhor esclarecimento sobre a doença e principalmente que um dos medicamentos importantes para o tratamento é o ácido fólico. O ácido fólico é uma vitamina do complexo B que atua de modo interdependente na formação dos eritrócitos, células que transportam a hemoglobina no sangue, além de ser essencial para o desenvolvimento fetal (MELO, 2004).

Na contagem dos reticulócitos, os números de hemácias foram de 5.170.000,00 com percentual de 0,5% e valor absoluto de 25.850,00. O resultado percentual foi mínimo visto que os valores de referências variam de 0,5 a 1,5%.

Não existe um tipo de tratamento específico para esse tipo de anemia, no entanto, com base nos resultados dos exames, o médico receitou à paciente os medicamentos necessários ao tratamento tais como: Emama (vitamina E) e ácido fólico, além de uma alimentação rica em ambos (espinafre, rúcula, almeirão, agrião e couve, etc.).

Retorno

Na consulta anterior foi marcada uma data para retorno e pedido de um hemograma completo para acompanhamento e controle. Comparando os resultados com os exames anteriores pode-se constatar que: o número de hemácias manteve-se; houve um aumento do número de hemoglobinas de 11,60 para 11,80g/dL; leve aumento de hematócrito (percentual do sangue ocupado pelas hemácias) de 36,2% para 36,3%; notou-se um leve aumento de VCM e HCM, porém ainda abaixo dos valores de referência; as plaquetas tiveram um aumento considerável de

192.000/mm³ no exame anterior para 202.000/mm³; observou-se um aumento dos leucócitos de 6.500 para 7.100/mm³; redução dos neutrófilos totais de 50,00% para 41,00%. Aumento dos linfócitos totais de 41,00% para 52,00%; nível de ferro sérico aumentou de 72,00 µg/dL para 86,00 µg/dL (Tab 2).

Na contagem de reticulócitos, o número de hemácias manteve-se o mesmo, porém, com o porcentual aumentado de 0,5% para 0,7% e um aumento do valor absoluto de 25.850,00 para 36.190,00.

Segundo o médico, Joana obteve uma melhora em seu quadro, com apenas pouco mais de três meses de tratamento e alimentação adequada, como demonstrada na tabela 1. Desde a última consulta (dezembro de 2009) Joana não retornou ao médico especialista, apenas continuou tomando os medicamentos e seguindo (inconstantemente) o guia de alimentação que o médico recomendara. Os dados mais recentes da paciente é um hemograma feito no final de dezembro do ano de 2012 – quase quatro anos depois da última consulta – que mostram algumas alterações quando comparados ao estágio anterior. Para uma melhor visualização veja na tabela 1 os resultados dos três exames realizados depois que Joana descobriu que tinha doença e iniciou o tratamento adequado.

TABELA 1. Tabela comparativa dos três hemogramas de Joana após iniciado o tratamento para Talassemia Menor.

	Resultados Primeiro exame (27/08/2009)	Resultados Segundo exame (02/12/2009)	Resultados Terceiro exame (28/12/2012)	Valores de referência
Hemoglobina g/dl	11,60	11,80	12,20	12,00 – 16,00
Hemácias milhões /µl	5,17	5,17	5,63	4,00 - 5,20
Hematócrito	36,2%	36,3	39,4	35,0 – 46,0
*VCM fl	70,02	70,21	69,98	80,00 – 100,00
**HCM pg	22,44	22,82	21,67	26,00 – 34,00
***CHCM %	32,04	32,51	30,96	31,00 – 36,00
RDW %	13,9	14,03	15,4	11,50 – 15,00
Plaquetas mm ³	192.000	202.000	203.000	150.000 – 450.000
Leucócitos mm ³	6.500	7.100	7.700	3.500 – 10.000
Neutrófilos totais %	50,00	41,00	57,00	40,00 – 74,00
Linfócitos totais %	41,00	52,00	35,00	20,00 – 50,00
Monócitos %	5,00	5,00	5,00	2,00 – 10,00

* Volume Corpuscular Médio; ** Hemoglobina Corpuscular média; *** Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

A partir da análise da tabela 1 e com o diagnóstico do médico da entrevistada, observa-se que Joana alcançou melhoras tendo em vista que o nível de

hemoglobina aumentou gradativamente – ao passo que no último hemograma já apresentava níveis normais – e sua imunidade estava dentro dos valores de referência.

Dados familiares

Como foi citado anteriormente, a Talassemia é uma doença hereditária, portanto, para um melhor estudo do caso, a família (pais e irmãos) de Joana foi submetida, recentemente, ao exame de Eletroforese de Hemoglobina cujos resultados podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2. Exame de Eletroforese de Hemoglobinas da família de Joana realizado para averiguação da hereditariedade da doença.

Eletroforese de Hemoglobinas	Pai	Mãe	Irmão X	Irmão Y	Valores de referência
Eletrofores de Hb	AA	AA	AA	AA	AA
Hemoglobina A2	4.4%	2.7%	4.8%	2.9%	2.0 a 4.0%
Hemoglobina A1	95.1%	97.0%	94.0%	96.0%	95.0 a 98.0%
Hemoglobina H	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Dosagem de Hb Fetal	0.5%	0.3%	1.2%	0.7%	0.0 a 1.0%

Com base nos resultados dos exames demonstrados na Tabela 2 é possível verificar que o pai de Joana apresentou níveis de Hb A1 normal, ausência da Hb H – resultado normal, pois de acordo com os valores de referência ela deve estar ausente, do contrário, seria diagnosticada a Alfa talassemia menor –, a Hb A2 estava aumentada, o que caracteriza a Beta Talassemia Menor (MATOS et al., 2008; VICARI & FIGUEIREDO, 2010; NAOUM, 2011;).

No caso da mãe de Joana, todos os valores estavam normais, ou seja, sem nenhuma alteração das hemoglobinas. O irmão X apresentou Hb A1 pouco reduzida e ausência da Hb H. No entanto, a Hb A2 mostrou-se elevada, resultado que se iguala ao diagnosticado no pai e em Joana, típico da Beta Talassemia Menor. Já o irmão Y, assim como a mãe, apresentou níveis normais das hemoglobinas. Partindo da análise dos resultados, pode-se concluir que Joana e seu irmão X adquiriram a doença do pai.

Por iniciativa própria Joana também fez o exame de Eletroforese de Hemoglobinas. Na tabela 3 consta o resultado do primeiro exame de Eletroforese realizado em 21 de agosto do ano de 2009 e o segundo realizado em 24 de julho de 2013

TABELA 3. Resultados dos exames de Eletroforese de Hemoglobinas de Joana.

Eletroforese de Hemoglobinas	Primeiro exame (21/08/2009)	Segundo exame (24/07/2013)	Valores de referência
Eletrofores de Hb	AH	AH	AA
Hemoglobina A2	6.32%	4.7%	2.0 a 4.0%
Hemoglobina A1	91.93%	93.62%	95.0 a 98.0%
Hemoglobina H	1.5%	1.4%	Ausente
Dosagem de Hb Fetal	0.25%	0.28%	0.0 a 1.0%

A partir dos resultados dos dois exames descritos na tabela acima verificou-se que Joana tem os dois tipos de Talassemia α e β ambas na forma leve, confirmando o diagnóstico de Talassemia Menor. Porém, pôde-se perceber que no exame recente os fatores típicos da doença se apresentam em níveis reduzidos. ROCHA (2004) salienta que na β -Talassemia Menor a diminuição da produção da HbA1 resulta em um aumento da HbA2 e que na α -talassemia menor a diminuição da produção de HbA1 resulta na presença da HbH, logo, essa pode ser a explicação para os resultados de Joana, visto que, como teve um aumento na quantidade de HbA1 (no segundo exame), houve consequente redução da HbA2, de forma que o aumento na produção das HbA1 também resulta na diminuição da HbH, como comprovado nos dados demonstrados.

Os portadores de talassemia beta menor (heterozigótica) são geralmente assintomáticos e o diagnóstico pode ser feito casualmente (OLIVEIRA, 2003). Contudo é essencial que a pessoa saiba se é portadora da doença. Por se tratar de uma deficiência genética ela pode ser transmitida aos filhos e gerar um portador de talassemia maior, caso o cônjuge também seja portador do traço talassêmico (ABRASTA, 2008).

CONCLUSÃO

Com base nas informações apresentadas no presente estudo de caso, observou-se a melhora gradativa de Joana depois de iniciado o tratamento adequado. Embora, não esteja fazendo o acompanhamento médico, devido ao custo elevado das consultas, a paciente mantém o tratamento com uma boa alimentação e tomando os medicamentos de suplementação – Ácido Fólico e Vitamina E.

Conforme discutido, a Talassemia Menor é uma doença crônica, leve e/ou moderada, tratável. De acordo com depoimento do médico hematologista de Joana, muitas pessoas nem chegam a ter o conhecimento se têm a doença (nas formas brandas), contudo alertou para a importância de obter um diagnóstico correto, evitando a suplementação desnecessária de ferro, visto que se confundem muito os diagnósticos de Anemia Ferropriva e Talassemia Menor, e principalmente pelos riscos de ter um filho com um tipo mais grave de Talassemia. No caso de Joana, o presente estudo constatou que tanto ela como um dos seus irmãos herdou a doença do pai, confirmado por exames de eletroforese da proteína Hb. Do contrário, caso a mãe tivesse um tipo - mesmo que leve da doença - teria a probabilidade de um dos filhos ter um tipo grave da doença, e isso não ocorreu, conforme os dados do exame.

Diante do exposto, destaca-se a importância do diagnóstico diferencial das anemias microcíticas e hipocrômicas, bem como do tratamento adequado e investigação do histórico familiar do paciente talassêmico.

REFERÊNCIAS

ABRASTA. **Associação Brasileira de Talassemia**. Pela melhoria continua melhoria do tratamento no Brasil. Disponível em: < <http://www.geocities.com/amiph2000/talassemia.htm> >. Acesso em: 25 de julho de 2008.

BRINGHENTI, C. **Alterações nos níveis de ferritina e transferrina e sua relação com doença hepática.** Criciúma, 2011. Disponível em: <<http://repositorio.unesc.net/bitstream/handle/1/613/Camila%20Bringhenti.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 3 set 2013.

CÔRTEZ Mariana Helcias; VASCONCELOS, Ivana Aragão Lira; COITINHO, Denise Costa. Prevalência de anemia ferropriva em gestantes brasileiras: uma revisão dos últimos 40 anos. **Revista de Nutrição.** Campinas, v. 22, n.3 Maio/Junho, 2009.

KMETIUK, Silvana Franco. **Prevalência de anemia ferropriva em crianças matriculadas em duas creches municipais de Guarapuava-PR.** 2005. 77 f. Dissertação (Mestrado da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto) Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

LERMEN, Luisandro; OSTERNACK, Bruno Rizzo; GONÇALVES, Sabrina; SILVA, Paulo Henrique da; HAAS Patrícia. **TALASSEMIA BETA MINOR: estudo de caso e revisão da literatura.** Estud. Biol. jul/dez;29(68/69):329-334, 2007.

MATOS, J. F. *et al.* Índice de anisocitose eritrocitária (RDW): diferenciação das anemias microcíticas e hipocrômicas. **Revista brasileira de Hematologia. hemoterapia.** Belo Horizonte, v. 30, n. 2, p. 120-123, 2008.

MELO, Murilo Rezende; PURINI, Maria Cristina; CANÇADO Rodolfo D.; KOORO, Fernando; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Uso De Índices Hematimétricos No Diagnóstico diferencial De Anemias Microcíticas: Uma Abordagem A Ser Adotada? **Revista da Associação Médica Brasileira.** São Paulo, vol. 48 n. 3 Julho/Setembro, 2002.

MELO, Gláucia Jaccoud de Oliveira. A importância do ácido fólico para o desenvolvimento embrionário e seu papel protetor de ocorrência de gestações afetadas pelos defeitos do tubo neural fetal. **Cadernos Interdisciplinares: Saúde Tecnologia e Questão Social.** Cidade Nova, Itaperuna, v.1, n.1, 2004. Disponível em <http://revista.redentor.edu.br/_artigos/04_2004.pdf> Acesso em: 4 set 2013.

NAOUM, Paulo César. **Diagnóstico diferencial das anemias microcíticas e hipocrômicas.** São Paulo, 2011 < <http://www.ciencianews.com.br/cien-news/anemiasmicrohipo.pdf>>. Acesso em 4 set 2013.

NUSSBAUM, Robert L.; RODERICK R. Mc Innes; HUNTINGTON F. Willard. **Thompson & Thompson:Genética Médica.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

OLIVEIRA, M. R. A. A. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e Estudo Laboratorial.** 3 ed. Ed. Luana. São Paulo, SP. p.360. 2003.

ROCHA, Heloisa Helena Galo da. **Anemia Falciforme** - Rubio Livraria e Editora Rubio Ltda, 2004.

VICARI, Perla & Figueiredo, Maria Stella. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro. **Revista brasileira de Hematologia. hemoterapia.** São Paulo, supl. 2, p. 29-

31, Junho, 2010.

WAGNER, S.C.; SILVESTRI, M.C.; BITTAR, C.M.; FRIEDRISCH, J.R.; SILLA, L.M.R. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.27 nº.1 São José do Rio Preto, SP. 2005.