

**FACULDADE DE PATOS DE MINAS
BIOMEDICINA**

PATRÍCIA SIMONE FREITAS E FARIA

TALASSEMIA BETA: um estudo prospectivo

**PATOS DE MINAS
2015**

PATRÍCIA SIMONE FREITAS E FARIA

TALASSEMIA BETA: um estudo prospectivo

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Bruno Tolentino Caixeta

**PATOS DE MINAS
2015**

Catálogo na Fonte – Biblioteca Central da Faculdade Patos de Minas

F224t Faria, Patrícia Simone Freitas e
Talassemia beta: um estudo prospectivo / Patrícia Simone
Freitas e Faria – Patos de Minas, 2015.
28f.

Artigo (Bacharel em Biomedicina) – Faculdade Patos de Minas
FPM, 2015.
Orientação: Prof. Esp. Bruno Tolentino Caixeta

1. Talassemia B 2. Diagnóstico 3. Aconselhamento genético
I. Título

CDU: 616.155.194

PATRÍCIA SIMONE FREITAS E FARIA

TALASSEMIA BETA: um estudo prospectivo

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 26 de novembro de 2015, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof. Esp. Bruno Tolentino Caixeta
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Ms. Fredston Gonçalves Coimbra
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto
Faculdade Patos de Minas

Dedico ao meu amado pai, José Eustáquio de Freitas (*in memoriam*), porque, apesar de sua não presença tornar o mundo sem cor, o seu legado é um verdadeiro arco-íris.

“A vida é um milagre, e isso não quer dizer que seja perfeita; significa que, apesar das imperfeições, ela pode surgir e seguir com exuberância e intensidade, em cores vivas, sabores e laços que tornam humanos até mesmo os que se parecem mais normais.”

Baltasar dos Reis Faria

TALASSEMIA BETA: um estudo prospectivo

RESUMO

Patrícia Simone Freitas e Faria¹

Bruno Tolentino Caixeta²

Dentre as anemias hemolíticas, as Talassemias estão entre as mais comuns, especialmente a Talassemia β . Sua incidência tem aumentado a ponto de despontar como um grave problema de saúde pública, chamando a atenção de médicos, biomédicos, psicólogos e pesquisadores. Entender os fatores contribuintes para esse crescimento e desenvolver estratégias de cuidado e tratamento são desafios urgentes que envolvem ação multidisciplinar, visando informar e melhorar a vida das pessoas portadoras de anemia e os cuidadores desses enfermos. Para tal, averiguou-se, na presente revisão da literatura, a fisiopatologia, o diagnóstico, o aconselhamento genético, os riscos e o tratamento da doença e de seus portadores e se os doentes recebem tratamentos adequados e eficientes nos âmbitos público e privado. Baseou-se em artigos científicos, em periódicos nacionais, teses, dissertações, revistas eletrônicas, dentre outros, para que se tivesse um referencial teórico substancial que facilitasse o acesso ao conteúdo e a aplicação do mesmo de forma prática. Concluiu-se que o Ministério da Saúde, por meio da portaria n. 822/01, que regulamenta a triagem neonatal de vários distúrbios metabólicos, inclusive das hemoglobinopatias, representou importante instrumento para despertar na comunidade científica um interesse maior e investigação mais acurada dessas anemias. Assim, condutas que padronizam o diagnóstico precoce e geram prevenções poderão ser seguidas, com informes mais detalhados e explicativos disponibilizados pelas mídias, por exemplo, também por orientação genética. Tudo que permita melhorar a qualidade de informação e de vida certamente contribuirá para que os potenciais e os já identificados com a doença estejam mais aptos a tomarem decisões propícias, convenientes e saudáveis. Logo entende-se que, apesar de não haver cura, a Talassemia β pode ser tratada, evitando-se maiores complicações.

Palavras-chave: Talassemia β , diagnóstico, aconselhamento genético.

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina. E-mail: patriciaffaria@hotmail.com

² Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela Academia de Ciências e Hematologia de São José do Rio Preto – SP. E-mail: brcaixeta@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O termo *Thalassa* tem origem grega e significa “mar”, e *emia* sangue. Foi descoberto em indivíduos provenientes da região do Mar Mediterrâneo, principalmente da Grécia e da Itália. Mas pode também ser encontrada em outras regiões, devido ao grande fluxo de imigração. (1) No Brasil, país de elevado grau de miscigenação da população, a incidência varia de acordo com a colonização regional dos principais grupos raciais. (2)

As talassemias constituem um grupo de hemoglobinopatias hereditárias, caracterizadas pela diminuição ou ausência das cadeias de globina normais, alfa ou beta. (1) A síntese de ambas as cadeias é equilibrada, porém, quando a síntese de cadeia alfa é comprometida, classifica-se em alfa (α) talassemia, e quando o comprometimento é na produção de cadeia beta, beta (β) talassemia. (3) Mas, qualquer que seja a síntese diminuída, apresenta consequências patológicas, como a baixa hemoglobina intracelular (hipocromia), e efeitos relacionados ao excesso da outra cadeia. (4)

A talassemia beta: uma forma de anemia severa, associada à esplenomegalia e mudanças ósseas, características presentes em crianças de origem italiana, conta com seu primeiro relato, descrito por Thomas Cooley e Pearl Lee, em 1925. (1)

A talassemia beta possui uma variedade de subtipos, mas normalmente se classificam em três grupos básicos: Talassemia minor (ou traço talassêmico), talassemia intermédia (menor gravidade) e talassemia major (tipo mais grave da doença). (3) Essa classificação é baseada na severidade da anemia. Assim, enquanto na Talassemia β maior, os pacientes apresentam anemias severas, dependentes de transfusões, na talassemia β minor, os indivíduos são geralmente assintomáticos, devido à produção suficiente de β globina e, na β talassemia intermediária, a severidade e as consequências clínicas são intermédias ficando entre a maior e a menor forma. (4)

Para iniciar o tratamento é de extrema importância se assegurar do diagnóstico do tipo de talassemia, pois a partir do início do tratamento não é mais possível distinguir a talassemia que exige tratamento transfusional e quelante contínuo pelo resto da vida, como medida terapêutica (talassemia major), da talassemia que não

exige o uso de transfusões e quelação, pelo menos por um longo período na vida (talassemia intermediária). (3)

A anemia hereditária apresenta dificuldades para um diagnóstico clínico-laboratorial realizado precocemente, pois, na maioria dos casos, os indivíduos heterozigotos, ou seja, portadores do traço talassêmico, são assintomáticos e desconhecem o defeito genético, do qual são portadores. Reforça-se que não há cura para essa doença. (5)

Devido às questões genéticas, o estudo familiar é de extrema importância para o diagnóstico precoce. Isto porque, além de assegurar um diagnóstico mais preciso, o estudo se faz necessário para o caso de um provável aconselhamento genético aos indivíduos que desconhecem o risco de uma transmissão genética, que tem como consequência a geração de indivíduos doentes ou com uma sobrevida limitada. (5)

Por conseguinte, a talassemia é causa do desenvolvimento de importantes problemas sociais e psicológicos, podendo exigir a intervenção de um psicólogo, tanto para o paciente, como para a família, principalmente na fase da adolescência. Pois nessa fase, pode acarretar atraso do crescimento e da puberdade, exigindo tratamento com hormônio de substituição, tornando esse período ainda mais difícil, o que pode levar os pacientes a abandonarem a terapia quelante, exigindo bastante atenção e persistência para evitar tal atitude. (3)

Assim, o objetivo geral proposto é desenvolver levantamento bibliográfico sobre a temática Talassemia Beta, com a finalidade de observar e verificar a fisiopatologia, o diagnóstico, o aconselhamento genético, os riscos e o tratamento da doença e de seus portadores, ou seja, se recebem tratamentos adequados e eficientes nos âmbitos públicos e privados.

Especificamente, verificou e compreendeu-se a existência do aconselhamento genético adequado, a partir de um diagnóstico da patologia congênita detectada no pré ou pós-natal; destacou e descreveu-se, se a falta de informação é relevante para a incidência de nascimento de crianças talassêmicas, salientando a responsabilidade e o comprometimento dos órgãos da saúde pública e privada em relação às hemoglobinopatias.

Tal trabalho de averiguação justifica-se pelo fato de que as Talassemias são um grupo de doenças que podem ser consideradas como as mais comuns dentre as anemias hemolíticas, resultantes de mutações genéticas que limitam, em graus variáveis, a síntese de uma das cadeias polipeptídicas, trazendo impacto muitas vezes

severo na sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes. Também em função do aumento e da incidência dos casos, por se tratar de um grave problema de saúde pública, no qual o biomédico também é parte responsável pela promoção da saúde, a fim de detectar os fatores que têm contribuído para esse estado atual e quais as possíveis dificuldades e importância do diagnóstico precoce.

Para tanto, partiu-se da seguinte questão: O diagnóstico precoce tem relação estreita com um aconselhamento genético, tratamento adequado e socialmente humanizado?

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em relação à temática proposta, com a finalidade de criar um referencial teórico, tendo como base: livros, artigos científicos publicados em periódicos nacionais, assim como em teses e dissertações, revistas eletrônicas, entre outros, que foram analisados, lidos e discutidos na elaboração do presente artigo. O período de realização da pesquisa foi de fevereiro de 2015 a outubro de 2015, e o período de publicação dos artigos de janeiro de 1996 a janeiro de 2015. Para a pesquisa, foram consultados os seguintes sites: Medline, Scielo, Lilacs, Bireme, Pubmed, e as palavras chaves utilizadas foram: Talassemia beta, Hemoglobinopatias e anemias.

1 HEMOGLOBINA

1.1 Generalidades

A hemoglobina é uma molécula esférica presente no interior das hemácias, composta por 4 subunidades formadas de dois pares de cadeias polipeptídicas

idênticas chamadas globinas, ligadas cada uma a um grupo heme, cuja principal função nas hemácias é o transporte de oxigênio para os tecidos. (6)

As cadeias polipeptídicas possuem um par de cadeias α composto por 141 aminoácidos e um par de cadeias não α , 146 aminoácidos; podendo ser beta, gama e delta. (7) Por sua vez, o grupo heme é formado de ferro e porfirina e é responsável pela captação e liberação de oxigênio nos tecidos. (6)

A síntese da hemoglobina é a principal função dos eritroblastos, onde a hemoglobina se acumula na fase pré-eritroblasto até que o reticulócito complete sua maturação. Cada reticulócito tem cerca de 30pg de hemoglobina, atingindo uma concentração de 34g/100ml no interior das hemácias. O peso seco da célula é representado por mais de 95% de hemoglobina, então, quando a quantidade de hemoglobina produzida por célula é menor, em prol de uma anomalia em sua síntese, pode levar a uma hemoglobinização deficiente, pois, as hemácias formadas têm volume menor do que o normal, sendo hemácias microcíticas hipocrômicas. (3) Na prática clínica, essas hemácias estão entre os tipos mais comuns de anemia, sendo a anemia ferropriva (anemia por deficiência de ferro), as talassemias (por deficiência de cadeias de globina) e as de doenças crônicas (comum em pacientes hospitalizados), atingindo grande parte da população mundial. (8)

O perfil da hemoglobina de um adulto normal consiste em duas cadeias α -globina e duas cadeias β -globina, representada por $\alpha_2\beta_2$, e contém em torno de 97% HbA. Em quantidades menores, encontramos 2% de HbA₂ ($\alpha_2\gamma_2$), e 1% de Hb Fetal ($\alpha_2\delta_2$), predominante na vida uterina. (1)

Esse padrão de expressão dos genes é resultante da distribuição da α -globina no cromossomo 16 e β , γ e δ -globina no cromossomo 11. Outras hemoglobinas normais, como Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Gower-1 ($\zeta_2\epsilon_2$) e Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$), não são encontradas após o nascimento, pois são do período embrionário. (3)

A gênese das cadeias globínicas é regulada por agrupamentos (clusters) de genes nos cromossomos 11 e 16, nos períodos embrionário, fetal e adulto, quando diferentes grupos de genes são ativados ou suprimidos e diferentes cadeias globínicas são sintetizadas independentemente. [...] As diferentes combinações das cadeias globínicas possibilitam o surgimento de hemoglobinas distintas, e para que o tetrâmero funcional seja formado é necessário um perfeito equilíbrio na produção destas cadeias. A hemoglobina A está presente nos eritrócitos após os seis meses iniciais de vida e por toda a fase adulta, sendo composta por dois pares de cadeias polipeptídicas: α_2/β_2 . A distribuição proporcional das diferentes

hemoglobinas nas hemácias do indivíduo a partir deste período ficam assim definidas: HbA = 96%-98%; HbA2 = 2,5%-3%; e HbF = 0%-1%. (7)

Normalmente, a produção dos dois tipos de cadeias de hemoglobina é equilibrada, sendo produzidas quantidades equivalentes de cadeias α e β , que são codificadas por gene independentes, podendo ser cada um deles sede de defeitos independentes. (3) “As cadeias betas são codificadas por um único gene no cromossomo 11 (rendendo duas cópias); as cadeias α são codificadas por dois genes proximalmente ligados no cromossomo 16 (rendendo quatro cópias)”. (4)

Esse desequilíbrio entre as cadeias causa um acúmulo da cadeia não afetada, formando tetrâmeros de globina, normalmente instáveis, que precipitam no interior das hemácias, produzindo os Corpúsculos de Heinz, que altera as estruturas das mesmas, gera hemólise extravascular, provoca anemia intensa com hiperplasia medular e resulta na presença de células jovens circulantes, (3) ou seja, “[...] uma eritropoiese ineficiente que, associada à hemólise decorrente da presença de cadeias β anormais, causa anemia”. (9)

Simplificadamente, os defeitos de origem hereditárias das hemoglobinas podem ser classificados em alterações estruturais; defeito do ritmo de síntese ou talassemias; persistência hereditária da hemoglobina fetal. (3) Essa anomalia genética pode comprometer, tanto a produção de cadeias α de hemoglobina, classificando-se em α talassemia, como a produção de cadeias β , β talassemia, porque resulta na redução ou supressão completa da síntese de uma das cadeias. “Os pacientes com β talassemia têm uma diminuição na produção de cadeia β em relação à produção de cadeia α ; o inverso é o caso na α talassemia”. (10)

Esse desequilíbrio gera todas as manifestações clínicas e hematológicas da enfermidade. (1) Essas manifestações são originadas dos “[...] efeitos combinados da produção inadequada de hemoglobina e do acúmulo desequilibrado de subunidades globina”. (10)

2 TALASSEMIAS

2.1 Definição e Classificação

As talassemias constituem um tipo de hemoglobinopatia hereditária caracterizada pela redução ou ausência de uma das cadeias de globina que forma a hemoglobina (1). “São um grupo heterogêneo de anemias herdadas”. (2) Essas mutações modificam várias fases da expressão genética e conduzem à produção de cadeias globínicas, estruturalmente diferente ou em quantidade diminuída. (9)

Dentre as doenças monogênicas, a talassemia, se destaca como a mais recorrente, sendo, especialmente nos países do mediterrâneo, um dos maiores problemas de saúde pública. (11) Os autores Angastiniotis et al, 1995; Robbins et al, 2000; Torres; Bonini-Domingos, 2005 (*apud*, Vargas, Yamagushi), acreditam que antigamente a doença era restrita a áreas tropicais e subtropicais, devido a uma proteção que portadores heterozigotos talassêmicos tinham contra as infecções endêmicas causadas pelo *Plasmodium* da malária. (12)

Sua introdução nas Américas tem origem principal nas grandes navegações, oriundas da chegada dos imigrantes ao Brasil. Tal doença, afeta em média 3% da população desse continente, tendo prevalência nos países em desenvolvimento. (13)

A primeira descrição da enfermidade observada por Cooley e Lee em 1925 dizia: “Uma série de casos de esplenomegalia em crianças com anemia e alterações ósseas peculiares”. (3) Alterações visíveis no crânio e rosto, causando protuberância das regiões malares e na região frontal, depressão na ponta do nariz e horizontalização dos orifícios nasais, causando ao rosto um semblante mongoloide, além de hipertrofiar os malares expondo os dentes e gengiva superiores, devido à grande expansão da medula óssea sob o estímulo da anemia. (1) “Crianças com doença de Cooley têm hipodesenvolvimento ponderal, estatural e retardo no desenvolvimento endócrino (falta de puberdade)”. (9)

A classificação da beta talassemia ocorre de acordo com a severidade da anemia. A severidade, por sua vez, tem na base o defeito congênito (β^+ ou β^0) assim como na dosagem do gene (heterozigoto ou homozigoto). (4)

As talassemias beta ocorrem em homozigose (Major), heterozigose (Minor) (1) ou intermediária. As talassemias homozigóticas ou talassemia major, anemia de Cooley (4) classificam-se em: β^0 (Beta Zero) ausência da síntese de globina e β^+ (beta mais) presença de alguma síntese. Essa menor produção ou ausência na síntese das cadeias β , formam tetrâmeros alfa que se precipitam e induzem a hemólise. (3) Esses precipitados são removidos, juntamente com as células, causando ineficácia na eritropoiese e anemia hemolítica severa. (4)

Na beta talassemia Major, os pacientes apresentam dois alelos da beta talassemia (β^+ / β^+ , β^+ / β^0 ou β^0 / β^0), caracterizando anemias severas, dependentes de transfusões, que se manifestam inicialmente entre o sexto e o nono mês após o nascimento, à medida que a produção de hemoglobina diferencia da HbF para HbA. (4)

As talassemias beta e as hemoglobinas variantes S e C se destacam entre as hemoglobinopatias anormais, sendo que as hemoglobinas S e C são traços dos povos africanos e são encontradas em muitas regiões da África entre 5 a 30%, enquanto a talassemia beta é a mais importante entre os povos dos países banhados pelo mar mediterrâneo com frequência de 2 a 15%. Nesses três tipos de hemoglobinas anormais são verificadas alterações fisiopatológicas, cujo grau de repercussão depende da constituição do genótipo das mesmas. (9)

Dentre as hemoglobinopatias, de modo geral, a associação da talassia β^0 ou β^+ / HbC, frequentes nas populações negras da África, é de menor gravidade do que a talassemia β^0 ou β^+ / HbE comum em indivíduo do sudeste asiático. (9)

2.2 Sintomatologia

Nos indivíduos homocigotos, a anemia constitui o fator mais importante, com intensidade muito variável. Além da fraqueza muscular, palidez e astenia, é responsável, também, por insuficiência cardíaca, taquicardia, sopros no precórdio, maior suscetibilidade a infecções e menor desenvolvimento físico e sexual. (1)

A produção diminuída de uma cadeia globínica apresenta consequências patológicas devido a concentrações menores de hemoglobina intracelular (hipocromia) e efeitos relacionados ao excesso relativo da outra cadeia. Entre as formas talassêmicas maior e menor encontra-se a talassemia intermediária, com consequências clínicas e severidade da anemia limítrofe entre as mesmas. (4)

Em todo mundo, as β talassemias têm sido descritas em mais de uma centena de tipos diferentes, por serem muito heterogêneas. Observa-se que a complexidade da análise molecular se deve às modificações genéticas do tipo substituição dos genes β e, esporadicamente deleção desses genes. (9)

Um maior número de mutações de tipos diferentes é responsável pelo surgimento da doença, que pode se manifestar com menor ou maior gravidade clínica, assim como diferentes tipos de substituições de base do ADN do gene da globina podem provocar o aparecimento de formas graves da doença. (9) Michel e Richard salienta que “A anemia severa causa pronunciada expansão compensatória da medula eritropoiética, em última instância invadindo o córtex ósseo e causando anormalidades em crianças em desenvolvimento”. (4)

Nos casos de indivíduos heterozigotos, as anemias são assintomáticas, razão pela qual, frequentemente, se palpa uma ponta do baço. No esfregaço sanguíneo nota-se microcitose, hipocromia, célula em alvo (ou codócitos) e elípticas e hemácias com pontilhado basofílico e no hemograma revela-se um nível de hemoglobina de 10 a 13g/dl, hemácias normais ou discretamente elevadas. (14)

Já o indivíduo talassêmico homozigoto, por apresentar uma anemia muito severa, normalmente diagnosticada no início da infância, apresenta icterícia discreta, hepatoesplenomegalia crescente e alterações ósseas acentuadas. (14) “Ocorre pronunciada expansão da medula hematopoiética, com erosão do córtex ósseo e subsequente formação de osso novo”. (4) Face típica com proeminência da testa, queixo e maxilar superior. O desenvolvimento e o crescimento físico podem ser prejudicados podendo resultar em fraturas patológicas devido ao estreitamento do córtex ósseo. (14)

Na talassemia β major, forma mais grave, dependente de transfusão, cuja finalidade é manter os níveis de hemoglobina adequados, é indicado o uso de terapia de quelação de ferro para evitar a hemocromatose, por se tratarem de pacientes politransfundidos e com intensa hemólise (3), entretanto, esse acúmulo de ferro causa falência cardíaca devido à siderose miocárdica que é a principal responsável pela mortalidade em indivíduos ao final da terceira década de vida. (4) “Às vezes se faz esplenectomia numa tentativa de reduzir a necessidade de transfusão”. Entretanto Michell e Richard, afirmam que:

Sem transfusões, o óbito ocorre em idades precoces, decorrentes de anemia profunda. Transfusões sanguíneas reduzem a anemia e suprimem as deformidades ósseas secundárias. Em pacientes múltiplamente transfundidos, a morbidade e a fatalidade estão relacionadas à insuficiência cardíaca resultante da progressiva sobrecarga de ferro e hemocromatose secundária; a quelação do ferro pode desacelerar (mas não prevenir) estas complicações. Transplantes de medula óssea são a única terapia curativa. (4)

Assim, embora as transfusões possam trazer ganhos e em indivíduos homocigóticos ser necessárias, se realizadas com constância podem ser responsáveis por ocasionar alterações hepáticas graves, com icterícia evidente, além de contribuir com a transmissão de moléstias infectocontagiosas como Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e Hepatites B e C. (9)

2.3 Diagnóstico

O padrão de hemoglobina nos indivíduos com β talassemia homocigota é variável. A Hemoglobina fetal (HbF) é aumentada e a Hemoglobina A₂ (HbA₂) é elevada ou normal, já a Hemoglobina do adulto (HbA) aparece somente nos casos em que há deficiência parcial na produção de cadeia β . Na talassemia β heterocigótica, ou talassemia menor, traço de Cooley (4) o indivíduo é normalmente assintomático e, durante a gravidez ou infecções recorrentes, por exemplo, e em condições de estresse hematopoiético, o paciente pode se tornar anêmico. As concentrações de hemoglobina, laboratorialmente, apresentam-se normais ou pouco diminuídas, microcitose, eritrocitose e eritrócitos com pontilhado basófilo. A Hb F pode estar, ou não, discretamente aumentada, já Hb A₂ está aumentada. (3)

O sangue periférico mostra pronunciada anisocitose (variabilidade do tamanho celular) com muitas hemácias microcíticas hipocrômicas, células em alvo e fragmentos de eritrócitos; precursores de hemácias pobremente hemoglobinizados (normoblastos) também são comuns. (4)

No esfregaço sanguíneo as hemácias são acentuadamente hipocrômicas com morfologia diversa: células hipocrômicas com bordas policromatofílicas e hemácias nucleares, células pontilhadas e células em alvo (codócitos) e elípticas. (14) Essas alterações hematológicas podem ser interpretadas também como indicadores de deficiência de ferro, isso porque, na anemia ferropênica podem ser visualizadas células microcíticas hipocrômicas no esfregaço sanguíneo. Por isso, a diferenciação do caráter talassêmico da anemia por deficiência de ferro é importante, pois a última se beneficia da terapia com ferro, enquanto a primeira, pelo contrário, pode ser

agravada com esse tratamento. Visto que, apenas pelo o hemograma não é possível apontar tal diferença, faz-se necessário a dosagem de ferro sérico e ferritina. (12)

A eletroforese de hemoglobina pode revelar em pacientes com uma variante β^+ uma pequena quantidade de HbA e discreto aumento dos níveis de HbA₂. Fora isso, toda a hemoglobina no paciente não transfundido é HbF. (14)

O diagnóstico diferencial das talassemias microcíticas hipocrômicas é atualmente realizado através dos exames padrão ouro, com a avaliação do metabolismo do ferro e a dosagem de HbA₂. Embora esses métodos sejam dotados de grande utilidade, podem apresentar uma metodologia mais onerosa e demorada. E, em caso de coincidência com doenças comuns, na prática clínica, não proporcionam um diagnóstico correto. Por essa razão tem sido sugerido o uso de alguns parâmetros derivados dos contadores automáticos modernos que já fazem parte de uma rotina completa de avaliação hematológica, como, por exemplo, a análise minuciosa do esfregaço sanguíneo para detectar indícios quanto à presença de uma determinada doença. (8)

Além disso, tem-se estudado o papel do RDW, parâmetros plaquetários e morfologia eritrocitária como parâmetros diferenciadores em pacientes diagnosticados com anemia microcítica hipocrômica, onde foi possível observar que o RDW não indicou um bom discriminante, enquanto o índice plaquetário PDW, nessas anemias, pode ser um parâmetro auxiliar no diagnóstico diferencial. Já o pontilhado basófilo, em relação às alterações morfológicas das hemácias, foi um achado comum nos pacientes portadores de talassemia β . (8)

Entretanto, o estudo eletroforético da hemoglobina é comumente suficiente para que o diagnóstico diferencial entre as anemias hemolíticas causadas por defeito de produção das cadeias de globinas seja estabelecido. (9)

Atualmente, tornou-se possível o diagnóstico pré-natal de várias das formas das variantes de talassemia beta, mediante o desenvolvimento de provas de oligonucleotídeos sintéticos, de DNA específico, para sequências anormais de nucleotídeos das mutações-pontuais das talassemias beta. (14)

Para os casos de diagnóstico pré-natal, neonatal e em gestantes, é importante a triagem de hemoglobinopatias, para detectar portadores assintomáticos, realizar orientação adequada em cada caso e minimizar assim os problemas clínicos, financeiros e psicossociais relacionados à doença; uma vez que a compreensão da mesma, principalmente das de origens hereditárias, quando monitoradas nesses

períodos, proporcionará uma gravidez normal e melhor sobrevivência dos recém-nascidos. (15)

Países em desenvolvimento têm um maior número de gestações em adolescentes, faixa etária responsável por 11% das gestações no mundo; e as Talassemias são prevalentes nesses países. Do ponto de vista médico, social e emocional, essas gestações têm consequências significativas tanto para a mãe e seu filho quanto para sua família. (13)

Para se aprofundar mais a respeito do tipo de alteração presente no caso de talassemia, são aplicadas as técnicas de genética molecular, com análise do ADN após a amplificação pela reação em cadeia de polimerase (PCR). Um dos aprofundamentos propostos para o diagnóstico pré-natal, com estudo do ADN recombinante, é feito pela amniocentese para a coleta de material fetal, já que essa prática permite detectar os fetos com alto risco de apresentarem hidropsia do tipo (α -Thal tipo Hb Bart's) ou β^0 – Thal, bem como outros defeitos de síntese de cadeias globínicas. (9)

Concluindo, para haver um diagnóstico correto e seguro é importante observar alguns fatores que devem estar associados. Dentre esses fatores estão: uma tecnologia adequada, com vários testes laboratoriais seletivos e confirmatórios; dados clínicos e estudos dos antecedentes familiares, informando a origem racial dos indivíduos, em função do padrão de herança das anemias e capacitação e formação de pessoal. (16)

2.4 Tratamento

As anemias hereditárias, apesar de serem incuráveis, podem ser tratadas e controladas com a utilização dos meios atualmente disponíveis. Haverá significativa redução de mortalidade e morbidade, se houver diagnóstico eficiente e precoce, seguido de tratamento adequado. Lembrando que a conscientização e a participação da família constituem elementos fundamentais para o êxito do tratamento, pois desperta um interesse de conhecer melhor a fisiopatologia de doenças genéticas, procurando a investigação adequada para certificação do diagnóstico, tanto clínico, quanto laboratorial. (5)

Em pacientes talassêmicos, a dosagem do ferro hepático é usada como padrão-ouro da avaliação do seu acúmulo ou não, pois é no músculo cardíaco que o ferro proporciona doenças cardíacas, que é a principal causa de morte nesses pacientes. Em contrapartida, a terapia da quelatação de ferro (retirada de excesso de ferro do organismo, consequência do excesso de transfusões) com o uso da deferroxamina (DFO) melhorou dramaticamente o prognóstico de pacientes talassêmicos, por ser capaz não só de mudar a sobrevida por diminuição das mortes por problemas cardíacos, como também por reverter alterações cardíacas já existentes, quando se faz o uso por via endovenosa e períodos superiores a um ano (17), elevando a possibilidade de uma sobrevida global aos 40 anos em 95%. (18)

Para promover uma sobrevida maior aos pacientes com talassemia major, métodos não invasivos, como a Ressonância Magnética, têm sido utilizados para determinar a quantidade de ferro do organismo, decorrente das transfusões periódicas, principalmente hepático e cardíaco e facilitar a conduta terapêutica em função desses achados. Embora seja indispensável para pacientes em transfusão regular de hemácias, a dosagem de ferritina sérica, a ressonância magnética tem proporcionado de maneira mais sensível e fidedigna um melhor diagnóstico precoce de sobrecarga de ferro e um melhor monitoramento do paciente em terapia quelante de ferro. Pacientes que não recebem tratamentos adequados, o ferro em excesso deposita-se em órgãos como o fígado e coração, comprometendo suas funções, podendo levar a óbito. (18)

Estudo mostra que a técnica da Fluorescência de Raio X (XRF), associada aos recursos tecnológicos, tem apresentado precisão adequada. Trata-se de técnica rápida, também não invasiva e capaz de repetições regulares, que além de quantificar a concentração de ferro e outros metais pesados diretamente nos órgãos e tecidos do corpo, é utilizada, também, para acompanhar os níveis de hemocromatose hereditária. (19)

3 Aconselhamento Genético

Enquanto a frequência da incidência das hemoglobinopatias hereditárias, tanto as estruturais, quanto as talassêmicas emergem como um dos mais importantes

problemas de saúde pública, as doenças infecciosas e a desnutrição, doenças antes consideradas ordinárias na população, passam por um controle cada vez mais eficiente. Por isso, programas comunitários de investigação e controle têm sido implantados, principalmente em países mais desenvolvidos do hemisfério norte. Enquanto isso, órgãos internacionais como a Organização Panamericana da Saúde, Academia de Ciência de Terceiro Mundo e a Organização Mundial de Saúde vêm estimulando a criação de programas dessa natureza em países subdesenvolvidos. (20)

A criação desses programas segue recomendação da Organização Mundial de Saúde como forma de prevenção e controle de homoglobinopatias na América Latina, especialmente no Brasil. Entretanto, a organização de tais programas requer suporte dos órgãos oficiais de saúde, treinamento e capacitação de pessoal para diagnóstico, aconselhamento genético e clínico dos pacientes. (15)

Dentre as medidas preventivas, previstas, a triagem genética tem ganhado espaço nos programas comunitários, devido à gravidade clínica das hemoglobinopatias homozigóticas e a alta frequência dos indivíduos heterozigotos. Porém, a idade considerada ideal para a realização de triagem ainda é controversa, pois a faixa etária da população apropriada para receber orientação genética, nem sempre é a mais acessível, o que compromete a eficiência e a viabilidade desses programas que dependem da receptividade da população. Entretanto, programas realizados entre estudantes de primeiro e segundo graus oferece a vantagem de conscientização e prevenir antes da idade reprodutiva. (20)

Nas questões que envolvem a prevenção, os programas que consistem na divulgação de informação, no diagnóstico neonatal, no reconhecimento dos heterozigotos e no aconselhamento genético, que têm como princípio a defesa, o interesse e a educação dos afetados e de seus familiares (5), proporcionam aos indivíduos heterozigotos a conscientização necessária para decidir com responsabilidade sobre o futuro dos seus descendentes. (16)

No que tange aos profissionais da saúde, a fim de prevenir nascimentos de descendentes homozigóticos, para que haja o aconselhamento genético, é importante o reconhecimento dos traços da beta talassemia. (4) Pois, dentre outras importantes consequências, o alto custo envolvido no tratamento e a gravidade das formas homozigóticas da talassemia tornam imprescindível o aconselhamento aos casais. (9)

Logo, a detecção de indivíduos heterozigotos é de extrema importância para os órgãos de saúde pública, pois o fato de serem assintomáticos eleva o número de novos heterozigóticos, além de originar indivíduos homozigóticos através da união entre portadores. (16) Por essa razão, parte da população brasileira só toma conhecimento que eles são portadores heterozigotos de anemia hereditária, quando os filhos apresentam anemia severa, daí a relevância da prevenção dessas anemias através de ações educadoras, estudo familiar e diagnóstico laboratorial realizados por profissionais capacitados. (5)

Por hora, a única opção curativa em pacientes com hemoglobinopatias, como a talassemia, é o transplante de célula-tronco hematopoiéticas alogênico. Entretanto, muitos hematologistas, em caso de talassemia, só recomendam o transplante em pacientes com condições selecionadas, realizado precocemente e quando as possibilidades de complicações são menores, pois consideram o transplante uma forma de tratamento altamente invasivo. (3)

Porém, a nova Portaria que regulamenta os transplantes no Brasil, conforme salientam, com decepção, Simões; Pieroni et al, ainda não disponibiliza a esses portadores o acesso a um procedimento que poderia curá-los:

As propostas de inclusão de novas indicações para TCTH oriundas das sociedades médicas, que não apresentarem nível de evidência que sustente sua recomendação inequívoca, deverão ser encaminhadas, técnico-cientificamente justificadas, à Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Esta definirá, em conjunto com o Inca e a Câmara Técnica Nacional, para cada indicação aceita para avaliação, centros de excelência onde se desenvolverão esses transplantes, como projeto de pesquisa, devidamente submetido à Conep e coordenado pelo MS, para a devida decisão sobre inclusão em Regulamento Técnico, baseada na análise da efetividade e benefício do transplante. (21)

Embora os desafios ainda sejam grandes, após a edição pelo Ministério da Saúde, da portaria n. 822/01, surgiram expectativas de que as anemias hereditárias, enfim, ganhem o destaque merecido, pois regulamenta a triagem neonatal de vários distúrbios metabólicos, inclusive das hemoglobinopatias, e desperta na comunidade científica um interesse maior por uma investigação mais acurada dessas anemias. Assim, condutas que padronizam o diagnóstico precoce e previne essas anemias, como sugerem Melo-Reis; Araújo et al, poderão ser seguidas, tais como:

1) Igualdade de oportunidade para o diagnóstico clínico e laboratorial das anemias hereditárias em todas as faixas etárias. 2) Inclusão do diagnóstico laboratorial das anemias hereditárias nos exames pré-nupciais e pré-natais, sem, contudo, induzir a qualquer prática de intervenção ilegal. 3) introduzir em todos os currículos dos cursos de graduação da área de saúde a disciplina Hematologia Aplicada, concentrando informações e estudos nas anemias hereditárias. 4) Formação de equipe multidisciplinar para participar de programas de educação, orientação e aconselhamento genético dos afetados, tanto de homocigotos quanto de heterocigotos. 5) sem ferir nenhum preceito ético ou moral, sem induzir a qualquer ideia de eugenia ou de qualquer forma de segregação, e também sem invadir a privacidade do cidadão, seria importante começar a discutir o aprofundamento do estudo do hemograma, realizando elucidação ou diagnóstico das anemias hereditárias, especialmente as hemoglobinopatias e talassemia. (5)

Por fim, como demonstra o presente trabalho, os benefícios de diagnósticos precoces, tratamentos adequados, capacitação das pessoas envolvidas e políticas de saúde são evidentes. Sendo que os indivíduos detectados precocemente como portadores de um traço de hemoglobinopatia, como a talassemia β , devidamente orientados quanto às implicações dessa condição, de maneira educativa, seja pela leitura de um folheto explicativo ou campanhas educativas e pela orientação genética, terão uma melhor qualidade e expectativa de vida, pois certamente estarão mais aptos a tomarem decisões que lhe forem mais convenientes e saudáveis. (2)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência dos distúrbios hereditários das hemoglobinopatias tem ganhado atenção de diversos profissionais da área de saúde, bem como de órgãos competentes dos governos federal, estadual e municipal e das associações que representam pacientes com talassemia beta maior, com o propósito de promover o acompanhamento clínico e laboratorial, capaz de prevenir, detectar e tratar precocemente complicações provenientes dessas patologias, através de triagem neonatal que permita proporcionar a cada paciente a implementação de medidas profiláticas e condutas terapêuticas adequadas para uma melhor qualidade e expectativa de vida, visto se tratar de patologia incurável.

Apesar dos avanços, há ainda inúmeros obstáculos de ordem particular da própria patologia, como a sua heterogeneidade e quantidade de tipos diferentes, mais de uma centena, além das constantes mutações; bem como as de ordem educacional e de conscientização que ainda são precárias, levando à ignorância e despreparo da população e, até de profissionais da área da saúde, ocasionando diagnósticos tardios e complicações de alto grau. Tudo isso contribui para diminuir a eficiência dos tratamentos e até mesmo dificultar a detecção da doença.

Sendo assim, no que tange aos biomédicos, ressalta-se a importância das ações, tanto nos âmbitos da pesquisa, da formação e especialização, quanto no âmbito laboratorial, na atenção, no detalhamento dos exames e diagnósticos precisos, propiciando, em parceria com médicos, melhor conhecimento das causas genéticas, bioquímicas e hematológicas dessas alterações hereditárias, estimando a importância que essas patologias representam para a saúde pública e o bem-estar das pessoas em nosso país e no mundo.

Além disso, cabe a esses profissionais exercer papel de interlocutores, tanto nas instâncias governamentais, chamando a atenção para os riscos e efeitos da patologia, quanto nas instâncias educativas e informativas da população em geral, oferecendo conhecimento através das mídias e das ações sociais, em parceria com o Ministério da Saúde, junto aos programas de Saúde da Família. Com essa força tarefa multidisciplinar e com o engajamento das pessoas afetadas, da família e da população em geral, vislumbram-se avanços importantes nos próximos anos, o que representará ganho de todos, no que se refere à humanização e eficiência do tratamento de tão grave patologia.

ABSTRACT

THALASSEMIA BETA: a prospective study

Among hemolytic anemias, Thalassemia are one of most commons, especially Thalassemia "B". it's incidence has increased to the point to emerge as a major public health problem, calling the attention of doctors, biomedical, sociologists and researchers. Understanding the contributing factors to the this growth, develop care

and strategies for treatment appears as urgent challenge that involves multidisciplinary action aimed to inform and improve the lives of patients and caregivers. For such, it was examined by the current literature review, the pathophysiology, diagnostic, genetic advise as well the risk and treatments of the disease and whether the patients are receiving effective treatments by the public and private sphere. It was used as theoretical reference; articles scientific, national journals, theses, electronic magazine among others to facilitate the application of the content in a practical way. It can be concluded that the Ministry of Health, in the decree n.822/01, which regulates neonatal screening of many metabolic disorders, including the hemoglobinopathies, represented an important instrument to awaken the scientific community a greater interest and more accurate investigation of these anemias. This way conduits which standardize the early diagnosis and prevention can be followed, detailed and explanatory information can be available either through the media, for example, and genetic counseling. All that would improve the quality of the information and of life certainly will contribute to the potential, and the ones already diagnosed will have the opportunity to make more convenient, favorable and healthy decisions. Then it is understood that even having no cure, the Thalassemia "B" can be treated avoiding further complications.

Keywords: β Thalassemia, diagnostic, genetic counseling.

REFERÊNCIAS

1. Rosa, D; Ferris, F; Garcia P. Hematologia. São Paulo: DCL; 2012. 65,67-68 p.
2. Melo, LMS; Siqueira, FAM; Conte, ACF; Domingos, CRB. Rastreamento de hemoglobinas variantes e talassemias com associação de métodos de diagnóstico. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2008 Feb [cited 2015 Oct 26];30(1):12–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
3. Zago, MA; Falcão, RP; Pasquini, R. Hematologia: fundamentos e pratica. Atheneu; 2004. 1081 p.
4. Mitchell, RN. Fundamentos de Patologia : Richard N Mitchell: 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2012. 728 p.
5. Melo-Reis, PR; Araújo, LMM; Dias-Penna, KGB; Mesquita, MM; Castro, FS; Costa, SHN. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2006 Jun [cited 2015 Oct 26];28(2):149–52. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000200017&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
6. Almeida, LP; Wengerkievicz, AC; Viviani, NM; Albuquerque, DM; Mendes. ME; Sumita, NM. O laboratório clínico na investigação dos distúrbios da hemoglobina. J Bras Patol e Med Lab [Internet]. SBPC, SBP, SBC; 2011 Jun [cited 2015 Oct 26];47(3):271–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
7. Galiza, Neto GC; Pitombeira, M. Aspectos moleculares da anemia falciforme. J Bras Patol e Med Lab [Internet]. SBPC, SBP, SBC; 2003 [cited 2015 Oct 26];39(1):51–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
8. Matos, JF; Carvalho, M; Dusse, LMS; Ferreira, M; Stubbert RVB. O papel do RDW, da morfologia eritrocitária e de parâmetros plaquetários na diferenciação entre anemias microcíticas e hipocrômicas. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2008 Dec [cited 2015 Oct 26];30(6):463–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000600009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
9. Lorenzi, TF. Manual de Hematologia - Propedêutica e Clínica - 4ª Ed. 2006. 4ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2006.
10. Cecil, Russel Lafayette; Goldman, Lee; Ausiello, D A. Tratado de medicina interna. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
11. Silveira ZML. Caracterização molecular e laboratorial da talassemia beta e da interação hemoglobina S/talassemia beta. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2010 [cited

- 2015 Oct 26];32(5):425–6. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000500019&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
12. Vargas, Sarita Perez; Yamagushi MU. Diagnóstico laboratorial para talassemias.pdf. *Rev Saúde e Pesqui.* 2008;85–8.
 13. Trigo, LAMC; Surita, FG; Parpinelli, MA; Pereira, BG; Fertrin, KY; Costa, ML. Talassemia beta maior e gestação na adolescência: relato de dois casos. *Rev Bras Ginecol e Obs [Internet]. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia;* 2015 Jun [cited 2015 Oct 9];37(6):291–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032015000600291&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 14. Rapaport, SI. *Hematologia - Introdução.* 2ª Ed. Roca, editor. São Paulo: Roca; 1990. 450 p.
 15. Viana-Baracioli, LMS; Bonini-Domingos, CR; Pagliusi, RA; Naoum, PC. Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia;* 2001 Apr [cited 2015 Oct 26];23(1):31–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842001000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 16. Orlando, GM; Naoum, PC; Siqueira, FAM; Bonini-Domingos, CR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia;* 2000 Aug [cited 2015 Oct 26];22(2):111–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842000000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 17. Paula, EV; Saad, STO; Costa, FF. Quelação oral de ferro na Beta-Talassemia. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia;* 2003 Mar [cited 2015 Oct 26];25(1):59–63. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842003000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 18. Cançado, RD. Talassemia beta maior: uma nova era. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia;* 2008 Dec [cited 2015 Oct 26];30(6):434–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 19. Estevam, M; Appoloni, CR. Uso da fluorescência de raios X portátil (XRF) in vivo como técnica alternativa para acompanhamento dos níveis de ferro em pacientes com sobrecarga de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia;* 2009 [cited 2015 Oct 26];31(3):153–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 20. Compri, MB; Polimeno, NC; Stella, MB; Ramalho, AS. Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. *Rev Saude Publica [Internet]. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo;* 1996 Apr [cited 2015 Oct 26];30(2):187–95. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101996000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

21. Simões, BP; Pieronim F; Barrosm GMN; Machado, CL; Cançado, RD; Salvino, MA, et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2010 May [cited 2015 Oct 26];32:46–53. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

AGRADECIMENTO

A vida lembra um mosaico, construída de pequenos momentos ou grandes acontecimentos, em que pessoas têm o papel de unir uma peça à outra, transformando o simples em algo extraordinário.

E como é bom olhar para trás e perceber o número de pessoas que está presente na minha história, contribuindo cada um com uma peça para o meu crescimento e amadurecimento. Por isso é primordial agradecer.

Agradeço a Deus por me sustentar e abençoar.

Agradeço aos meus pais, José Eustáquio e Emília, por me presentear com um legado de força, persistência, coragem, determinação, tudo envolto por um amor incondicional.

Agradeço ao meu amado marido, Baltasar Faria, pelo apoio, paciência, companheirismo, amizade, oração, amor e colo. Um amor que compartilha comigo as alegrias e os choros. E aos meus amados filhos, Isaac Jordan, Johann Jordan e Letícia, pelo abraço apertado, pelos inúmeros sorrisos que me enchem de alegria e pelo prazer de me permitir exercitar a maternidade de forma plena, mesmo havendo momentos de ausência presencial.

Agradeço ao meu irmão, Alex Freitas e a todos os familiares.

Agradeço aos amigos, aos colegas, em especial, a minha amiga e colega Roane Aline, que espalha alegria de uma forma contagiante.

Agradeço à FPM – Faculdade Patos de Minas por ter fornecido as condições para minha formação e ao seu corpo docente, principalmente aos meus professores, e a todos os funcionários, pelo respeito, pela dedicação e aprendizado.

Agradeço ao meu coordenador, Prof. Ms Taciano dos Reis Cardoso e Prof. Ms Fredston Gonçalves Coimbra que dividiram comigo alguns sonhos de projeto.

E agradeço pela parceria, disposição, interesse, dedicação e confiança, à peça importante desse mosaico, meu orientador, Prof. Esp. Bruno Tolentino Caixeta, que me auxiliou a transformar um Trabalho de Conclusão de Curso de preto e branco em cores vivas e variadas.

Sou grata a todos, pelo mosaico que embeleza minha vida, essa linda obra de arte presenteada e protegida por Deus.