

**Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)**



**Novos
Paradigmas de
Abordagem na
Medicina Atual 4**

Atena
Editora
Ano 2019

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Novos Paradigmas de Abordagem na Medicina Atual 4

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
N945	Novos paradigmas de abordagem na medicina atual 4 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Novos Paradigmas de Abordagem na Medicina Atual; v. 4) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-640-9 DOI 10.22533/at.ed.409192709 1. Medicina – Pesquisa – Brasil. 2. Pesquisa médica. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Série. CDD 610.9
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Com enorme satisfação apresentamos mais um trabalho dedicado às atualidades e novas abordagens direcionadas à medicina.

A evolução do conhecimento está intrinsicamente contida no avanço da pesquisa em saúde, assim como nas aplicações e conceitos que surgem relacionados à clínica, diagnóstico e tratamento. Compreender e caracterizar esses novos paradigmas fazem parte de uma carreira acadêmica sólida na área médica.

Novos modelos e propostas aplicados ao estudo da medicina tem sido vivenciados pela nova geração, assim como novas ferramentas que compõe um cenário de inovação e desenvolvimento. Assim, é relevante que acadêmicos e profissionais aliem os conhecimentos tradicionais com as novas possibilidades oferecidas pelo avanço científico.

Portanto neste trabalho constante de apresentar novas estratégias e abordagens na medicina atual, trabalhos desenvolvidos com enfoque direcionado ao diagnóstico, psiquiatria, cirurgia, *Aspergilose*, Medicina Tradicional Chinesa, neoplasias retais, qualidade de vida, Doença Renal Crônica, processo saúde-doença, Saúde Coletiva, terapia do riso, cicatrização, Plasma Rico em Plaquetas, Vitamina C, saúde do idoso, Medicina baseada em evidência, Hemangioendotelioma, neurofibromatose, implante coclear, reabilitação, genética, saúde da criança, comunicação, humanização, vírus Chikungunya, carcinoma urotelial, diagnóstico precoce. doença potencialmente curável, Mentoring, medicina legal, identificação humana, crânios, Enteroparasitoses dentre outros diversos temas atuais e relevantes.

Deste modo a obra “Novos Paradigmas de Abordagem na Medicina Atual 3” apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados práticos obtidos pelos diversos professores e acadêmicos que arduamente desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados.

Desejo à todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
LESÃO COMPLEXA DO JOELHO COM RECONSTRUÇÃO COM ENXERTO AUTÓLOGO E RETORNO AO ESPORTE	
Heitor Teixeira Alves Carvalho	
Petrus Ferreira Renó	
Luís Fernando Diniz do Carmo	
Cláudio Otávio da Silva Bernardes	
Samuel Lopes Mendes	
DOI 10.22533/at.ed.4091927091	
CAPÍTULO 2	6
MALEFÍCIOS E BENEFÍCIOS DO USO DA FLEBOGRAFIA NO DIAGNOSTICO EM PACIENTES COM TROMBOSE VENOSA PROFUNDA	
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	
Jossuely Rocha Mendes	
Hisla Silva do Nascimento	
Talita Pereira Lima da Silva	
Paloma Maria de Sousa Araujo	
Edilberto da Silva Lima	
Francilene Vieira da Silva	
Ediney Rodrigues Leal	
Yanka Bárbara Leite Ramos Araújo	
Marcos Antonio Alves Pantoja	
Isadora Alencar da Silva	
Alicia Cunha de Freitas	
Jemima Silva Kretli	
Vitor Kauê de Melo Alves	
Thalia Pires do Nascimento	
DOI 10.22533/at.ed.4091927092	
CAPÍTULO 3	12
NEUROFIBROMATOSE TIPO 2: REABILITAÇÃO AUDITIVA COM IMPLANTE COCLEAR E IMPLANTE AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO-UMA RESENHA CRÍTICA	
Maria de Fátima Ferreira de Oliveira	
Aline Tenório Lins Carnaúba	
Ilma Ferreira de Oliveira	
Grazielle de Farias Almeida	
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes	
Fernanda Calheiros Peixoto Tenório	
Klinger Vagner Teixeira da Costa	
Natália dos Santos Pinheiro	
Vanessa Vieira Farias	
Kelly Cristina Lira de Andrade	
DOI 10.22533/at.ed.4091927093	

CAPÍTULO 4 16

O CAMINHO PERCORRIDO PELAS FAMÍLIAS ATÉ O DIAGNÓSTICO DE MUCOPOLISSACARIDOSE:
RELATO DE EXPERIÊNCIA

Amanda Karoliny Meneses Resende
Vitor Kauê de Melo Alves
Teresa Amélia Carvalho de Oliveira
Aziz Moisés Alves da Costa
Annyelli Victória Moura Oliveira
Daniel de Macêdo Rocha
Sabrina Maria Ribeiro Amorim
Karllenh Ribeiro dos Santos
Juliana do Nascimento Sousa
Regilane Silva Barros

DOI 10.22533/at.ed.4091927094

CAPÍTULO 5 23

O PAPEL DAS AULAS DE HABILIDADES DE COMUNICAÇÃO NA FORMAÇÃO DOS ESTUDANTES
DE MEDICINA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Nathália Vilela Del-Fiaco
Bethânia Cristhine de Araújo
Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

DOI 10.22533/at.ed.4091927095

CAPÍTULO 6 29

O USO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO MANGUITO
ROTADOR

Ronald Bispo Barreto da Silva
Arthur Rangel Azevedo
Beatriz Mendonça Martins
João Gabriel Lima Dantas

DOI 10.22533/at.ed.4091927096

CAPÍTULO 7 40

PANORAMA DAS PRINCIPAIS DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS COM PERFIL DE
PERSISTÊNCIA NO BRASIL

Eduarda Ferretti
Luiza Giuliani Schimitt
João Felipe Peres Rezer

DOI 10.22533/at.ed.4091927097

CAPÍTULO 8 54

PERCEPÇÃO DE PUÉRPERAS SOBRE A ESTIMULAÇÃO DA AMAMENTAÇÃO APÓS O PARTO
EM MATERNIDADE DE TERESINA-PI

Yáscarah Rízia Ramos Amâncio
Francisco Campelo da Fonseca Neto
Beatriz Mendes de Araújo
Fernandina Maria Neiva Santos Fonseca
Ezza Karoliny Sanches Lima Leite
Fabrícia de Jesus Silveira Morais

DOI 10.22533/at.ed.4091927098

CAPÍTULO 9 65

PERCEPÇÃO DOS EDUCADORES E DOS RESPONSÁVEIS SOBRE OS DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE DE CRIANÇAS ASSISTIDAS EM UMA CRECHE DE TERESINA-PI

Francisco Campelo da Fonseca Neto
Marcos Victor Silveira Crisanto
Álvaro de Carvalho Ferreira Portela
Fernandina Maria Neiva Santos Fonseca
Hugo Sebastião de Souza Bezerra
Ravena de Sousa Borges da Fonseca

DOI 10.22533/at.ed.4091927099

CAPÍTULO 10 78

PERCEPÇÃO DOS PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DIABETES MELLITUS SOBRE A ADESÃO AO TRATAMENTO

Maria Gabriela Ferreira Carvalho
Gabriele Rocha Sant'Ana Queiroz
Igor Henrique Rodrigues Zeferino
Larissa Silva Cyrino
Maria Flávia Guimarães Corrêa dos Santos
Vitoria Nubia Silveira de Castro
Meire de Deus Vieira Santos
Jonatha Cajado Menezes
Marilene Rivany Nunes

DOI 10.22533/at.ed.40919270910

CAPÍTULO 11 83

PERFIL DOS HIPERTENSOS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE

Amanda Amália Magalhães
Daniela Mello Nepomuceno
Cátia Milena Silva
Isabella Queiroz
Laura Fernandes Ferreira
Nathália Paula Franco Santos
Pedro Henrique Teixeira Pimenta
Priscila Castro Gonzaga Viana
Marilene Rivany Nunes
Maura Regina Guimarães Rabelo

DOI 10.22533/at.ed.40919270911

CAPÍTULO 12 91

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA FEBRE DE CHIKUNGUNYA EM SALVADOR E REGIÃO METROPOLITANA NO PERÍODO ENTRE 2014 E 2017

Filipe Martins Batista
Paula Mesquita Pinheiro
Gabriel Nunes Santana
Renata Carvalho Jones
Walesca Fernanda Gomes Bezerra
Lea Barbetta Pereira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.40919270912

CAPÍTULO 13 101

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ESQUISTOSSOMOSE EM ARACAJU NO ANO DE 2015

Gabriella Vasconcelos de Menezes
Naiana Mota Araujo
Izabella Vasconcelos de Menezes
Luana Aragão Rezende
Ianne Almeida Santos Silva
Roberta de Oliveira Carvalho
Filipe Miguel Brito Fernandes da Silva
Marcelo Santos Lopes
Sabrina Weiny da Silva
Gabriel Cavalcanti Côrtes
Nayra Santana dos Santos
Sônia Oliveira Lima

DOI 10.22533/at.ed.40919270913

CAPÍTULO 14 108

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 1 POR MEIO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA D E CONTROLE GLICÊMICO

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho
Fabiana Parente Macário da Silva
Samuel de Jesus de Melo Silva
João Rafael da Silva Fonseca
Lorena Lacerda Freire
Jossuely Rocha Mendes
Hisla Silva do Nascimento
Antonio Lima Braga
Érica Macêdo Baião
Francisco das Chagas Macedo Almeida Junior
Walkiria Brenda de Sousa Bezerra
Antonio Marcelino Neto
Edilberto da Silva Lima
Francilene Vieira da Silva
Jefferson Carlos da Silva Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.40919270914

CAPÍTULO 15 113

RELAÇÃO ENTRE DOENÇAS ONCOHEMATOLÓGICAS E MANIFESTAÇÕES REUMÁTICAS: RELATO DE CASO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA E SINTOMATOLOGIA INICIAL ATÍPICA

Isabela Alves Bandeira
Arthur Baldim Terra
Júlia Eduarda Nóbrega de Melo e Castro
Krislayne Silva de Almeida
Lívia de Paiva Vardeiro
Maria Vitória de Macedo Simeão Brasileiro

DOI 10.22533/at.ed.40919270915

CAPÍTULO 16 118

RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO E AVANÇOS TERAPÊUTICOS PARA A FENILCETONÚRIA

Isabela de Carvalho Patuço
Maisa de Souza Costa
Isabelly Costa Machado
Pâmella Ribeiro Pereira
Jaqueline Lorrainy Marques Romanosque
Edis Belini Júnior

DOI 10.22533/at.ed.40919270916

CAPÍTULO 17 127

RELATO DE CASO DE CARCINOMA UROTELIAL DE URETER

Giovana Nascimento Antochieviz
Tairine Kleber
Felipe Santos Franciosi

DOI 10.22533/at.ed.40919270917

CAPÍTULO 18 131

REMISSÃO DE METÁSTASE PULMONAR EM UM CÃO COM OSTEOSSARCOMA EM PELVE SUBMETIDO AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ASSOCIADO AO USO DE BIFOSFONATO

Mayara da Silva Trevisani
Camila Utrera Ferraz do Amaral
Juliana Midori Wionne
Felipe Russo Nogueira
Nayara Barneschi Telles
Thaís Rodrigues Macedo

DOI 10.22533/at.ed.40919270918

CAPÍTULO 19 137

RESSECÇÃO CORNUAL UTERINA E SALPINGECTOMIA DIREITA LAPAROTÔMICA SEGUIDA DE CURETAGEM UTERINA VIA VAGINAL POR GESTAÇÃO HETEROTÓPICA: UM RELATO DE CASO

Nathalia Basile Mariotti
João Matheus Júnior
Barbara Elza Silveira Canto

DOI 10.22533/at.ed.40919270919

CAPÍTULO 20 143

RESULTADOS SUBJETIVOS DO IMPLANTE AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: UMA RESENHA CRÍTICA

Maria de Fátima Ferreira de Oliveira
Kelly Cristina Lira de Andrade
Ilma Ferreira de Oliveira
Danielle Cavalcante Ferreira
Agda Araújo Gomes Alves
Luis Gustavo Gomes da Silva
Juilianne Magalhães Galvão e Silva
Natália de Lima Barbosa da Silva
Ialana Iris da Silva
Natália dos Santos Pinheiro
Aline Tenório Lins Carnaúba

DOI 10.22533/at.ed.40919270920

CAPÍTULO 21 147

REVISÃO DE LITERATURA – A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO DA ORIGEM DAS ARTÉRIAS QUE SUPREM O NÓ SINOATRIAL EM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Jhordana Esteves dos Santos
Yasmin Nogueira Duarte do Carmo e Silva
Paulo Ricardo dos Santos
Paulinne Junqueira Silva Andresen Strini
Polyanne Junqueira Silva Andresen Strini

DOI 10.22533/at.ed.40919270921

CAPÍTULO 22 150

REVISÃO DE LITERATURA – REMODELAÇÃO CARDÍACA E SEUS EFEITOS NA EFETIVIDADE DA FUNÇÃO MIOCÁRDICA

Larissa Junqueira Batista
Amanda Rocha Cardoso
Leandro Hirata Mendes
Paulinne Junqueira Silva Andresen Strini
Polyanne Junqueira Silva Andresen Strini

DOI 10.22533/at.ed.40919270922

CAPÍTULO 23 153

SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL

Heloísa Martins Guimarães
Ana Carolina Basílio Palmieri
César Antônio Franco Marinho
Liliana Martos Nicoletti Tóffoli

DOI 10.22533/at.ed.40919270923

CAPÍTULO 24 162

TRAUMA TORÁCICO TRANSFIXANTE POR ACIDENTE DOMÉSTICO NA INFÂNCIA: RELATO DE CASO

Andréa Danny Vasconcelos Câncio
Juliana Veloso Magalhães
Carlos Henrique Rabelo Arnaud
Juliana Paraguassu Demes
Laís Fernanda Vasconcelos Câncio
Rogério de Araújo Medeiros
Adolfo Batista de Sousa Moreira

DOI 10.22533/at.ed.40919270924

CAPÍTULO 25 167

UM OLHAR SOBRE A RELEVÂNCIA DO PROJETO MENTORING COMO UM GRUPO DE APOIO AOS ACADÊMICOS DE MEDICINA

Amanda Rocha Cardoso
Michelle Rocha Parise
Joyce Cabral Andrade
Ademar Caetano Assis Filho
Adriana Assis Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.40919270925

CAPÍTULO 26	173
UMA PERCEÇÃO ACADÊMICA SOBRE A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO INFANTIL ALIADA A MEDIDAS EDUCATIVAS	
Keyla Melissa Santos Oliveira	
Larissa Sousa Araújo	
Nathália Vilela Del-Fiaco	
Bethânia Cristhine de Araújo	
DOI 10.22533/at.ed.40919270926	
CAPÍTULO 27	178
USO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA COM PRESSÃO POSITIVA NA INSUFICIÊNCIA RESPIRATORIA EM CRIANÇAS	
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	
Hisla Silva do Nascimento	
Hylda Mara Cruz de Moraes	
Adaysla Vieira Silva	
Lorena Lacerda Freire	
Dayslan Ranne Oliveira Mourão	
Hudson Francisco Silva Sales	
Edilberto da Silva Lima	
Francilene Vieira da Silva	
Ediney Rodrigues Leal	
Erika Layne Gomes Leal	
Amanda Josefa de Moura Sousa	
Tiago Percy Alcântara de Moraes	
Rayssa Caroline da Conceição Lima	
Gabriela da Costa Sousa	
DOI 10.22533/at.ed.40919270927	
CAPÍTULO 28	188
UTILIZAÇÃO DE TRÊS MEDIDAS LINEARES NA BASE DO CRÂNIO COM RELAÇÃO À ESTIMATIVA DO SEXO E IDADE	
Jasmim Maia Mehlem	
Beatriz Paraizo Dantas Braz	
Elisandra de Carvalho Nascimento	
Erasmio de Almeida Júnior	
DOI 10.22533/at.ed.40919270928	
CAPÍTULO 29	196
EFEITOS DA TERAPIA DO RISO: UMA REVISÃO DE LITERATURA	
Débora Caixeta Amâncio	
Fernanda Campos D'Avila	
Lais Moreira Borges Araujo	
Natália de Fátima Gonçalves Amancio	
DOI 10.22533/at.ed.40919270929	
SOBRE O ORGANIZADOR	204
ÍNDICE REMISSIVO	205

RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO E AVANÇOS TERAPÊUTICOS PARA A FENILCETONÚRIA

Isabela de Carvalho Patuço

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul,
Três Lagoas - MS

Maisa de Souza Costa

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul,
Três Lagoas – MS

Isabelly Costa Machado

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul,
Três Lagoas – MS

Pâmella Ribeiro Pereira

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul,
Três Lagoas - MS

Jaqueline Lorrainy Marques Romanosque

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul,
Três Lagoas – MS

Edis Belini Júnior

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul,
Três Lagoas - MS

RESUMO: A Fenilcetonúria (PKU) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene da fenilalanina hidroxilase (PAH), em que há deposição excessiva de fenilalanina nos líquidos corporais, acarretando danos neurológicos graves se não tratada precocemente. Diante do número de mutações presentes no gene da PAH e a influência sobre o fenótipo da PKU, avaliou-se os avanços terapêuticos frente às relações genótipo-fenótipo e como respondem ao tratamento

proposto. Foi realizada uma revisão integrativa com o uso dos repositórios Pubmed e Scielo com os descritores “Fenilcetonúria”, “genética” “mutação” e “terapia”. Foram selecionados 15 artigos envolvendo pesquisas em humanos nos últimos cinco anos. Desses, observou-se que as variantes 1066-11G>A, 782G>A, 870T>G, 1222C>T, 676C>A do gene PAH foram responsivas à terapia com tetra-hidrobiopterina (BH4), já a variante IVS10-11G>A deste gene não respondeu ao tratamento. Outra variante observada foi a 661C>T do gene dihidropteridina redutase quinoide (QDPR), envolvido na reciclagem do BH4, a terapêutica empregada foi a restrição de Phe somado ao BH4, L-dopa/ carbidopa, 5HTP (5-hidroxitriptofano) e ácido fólico, apresentando um padrão de resposta positiva. Também foi constatada que a variante 259C>T do gene 6-piruvoyltetrahydropterina sintase (PTPS), precursor do BH4, apresentou uma resposta divergente quando associado BH4, L-dopa e 5-HTP. Assim, têm-se visado o desenvolvimento de novas terapêuticas como chaperonas e tecnologias genômicas, dentre elas evidenciam-se nucleases de dedo de zinco, ativadores transcricionais como nucleases efetoras (TALENs) e repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas (CRISPR). Desse modo, se conclui que há diferenças nas respostas terapêuticas devido às variações genotípicas-

fenotípicas de cada paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Fenilcetonúria; Genética; Mutação; Terapia.

GENOTYPE-PHENOTYPE RELATIONS AND THERAPEUTIC ADVANCES FOR PHENYLKETONURIA

ABSTRACT: Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the phenylalanine hydroxylase gene (PAH), in which there is excessive deposition of phenylalanine in body fluids, causing severe neurological damage if not treated early. Given the number of mutations present in the PAH gene and the influence on the PKU phenotype, we evaluated the therapeutic advances regarding the genotype-phenotype relationships and how the mutations influence the response to pharmacological treatment of PKU. An integrative review was performed using the Pubmed and Scielo repositories with the descriptors “Phenylketonuria”, “genetics”, “mutation” and “therapy”. We selected 15 articles involving research in humans in the last five years. Of these, it was observed that the PAH gene variants 1066-11G> A, 782G> A, 870T> G, 1222C> T, 676C> A were responsive to tetrahydrobiopterin (BH4) therapy, whereas variant IVS10-11G > A of this gene did not respond to treatment with BH4. Another variant observed was a 661C> T in the quinoid dihydropteridine reductase gene (QDPR), involved in the recycling of BH4, in which the therapy employed was *Phe* restriction added to BH4, L-dopa/carbidopa, 5HTP (5-hydroxytryptophan) and folic acid, presenting a positive response the treatment of PKU. It was also found that the 259C> T variant of the 6H pyruvoyltetrahydropterin synthase gene (PTPS), precursor of BH4, showed a divergent response when associated with BH4, L-dopa and 5-HTP. Thus, the development of new therapies have been pursued such as chaperones and genomic technologies, such as zinc finger nucleases, transcriptional activators such as effector nucleases (TALENs) and short grouped and regularly interspersed palindromic repetitions (CRISPR). Thereby, there are differences in therapeutic responses due to the genotypic-phenotypic variations of each patient.

KEYWORDS: Phenylketonuria; Genetics; Mutation; Therapy.

1 | INTRODUÇÃO

A Fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética autossômica recessiva, causada por mutações no gene da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH), a qual em indivíduos não portadores de PKU, desempenha a função de converter fenilalanina (Phe) em tirosina (Tyr), utilizando o BH4 (tetra-hidrobiopterina ou sapropterina) como cofator da reação, juntamente com ferro e oxigênio molecular (PAN *et al.*, 2016). O BH4 também é utilizado na síntese de tirosina pelas enzimas tirosina hidroxilase e a triptofano hidroxilase (HAN, 2017). Assim, nesta patologia há uma deposição excessiva de fenilalanina nos líquidos corporais o que acarreta danos neurológicos severos e irreversíveis se não diagnosticada logo nas primeiras semanas de vida,

por meio da triagem neonatal. Deste modo, ela configura a doença mais comum de erros congênitos (KLAASSEN *et al.*, 2018; GONZÁLEZ, 2018).

No momento, há mais de 900 mutações registradas no banco de dados BioPKU responsáveis por esta doença (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA *et al.*, 2016). Mais da metade dessas mutações são do tipo missense e as demais dividem-se entre mutações nonsense, no sítio de splicing, pequenas deleções ou inserções intra-exônicas. Esta heterogeneidade das mutações somada a extensa variedade de grupos étnicos e geográficos promovem uma diversidade alélica, responsável pelos diferentes fenótipos (TRUNZO *et al.*, 2015). Os portadores que apresentam essas variações genéticas de dois alelos nulos concomitantes desenvolvem a clássica PKU (cPKU), ao passo que aqueles com atividade enzimática reduzida manifestam a PKU leve (mPKU) ou a hiperfenilalaninemia leve (mHP) (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA *et al.*, 2016).

Por muito tempo, o tratamento somente com restrição da dieta foi eficaz devido ao fato da Phe constituir-se em um aminoácido essencial (JAFFE, 2017). Porém, observaram-se efeitos secundários à essa dieta restritiva em proteínas, como retardo do crescimento, redução da densidade mineral óssea, desnutrição e sutis déficits neurológicos. Devido a isso, fizeram-se necessários novos tratamentos (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA *et al.*, 2016). Uma das abordagens terapêuticas mais comuns é a com BH4, pois aproximadamente 25% dos pacientes com PKU tem seus níveis de Phe regulados com o uso deste cofator. A resposta a esta terapia é multifatorial, varia de acordo com o genótipo apresentado, estado metabólico e concentração do cofator. Sendo assim, têm sido desenvolvidas novas terapias no tratamento da PKU, como a terapia gênica, que repara diretamente as variações no gene da PAH, com a possibilidade de levar a cura (PAN *et al.*, 2016); terapia farmacológica e arranjos moleculares, com o intuito de reduzir os níveis de Phe no sangue (JAFFE, 2017). Desta maneira, objetiva-se estudar os avanços terapêuticos de acordo com as relações genótipo-fenótipo, e como estas implicam na responsividade ao tratamento proposto.

2 | METODOLOGIA

A revisão bibliográfica integrativa foi realizada em três bancos de dados (Pubmed e Scielo) por meio dos descritores: fenilcetonúrias, genética, mutação e terapia. Utilizou-se os filtros: últimos cinco anos e realizados em humanos. Dos 20 artigos (inglês, português e espanhol) selecionados, após a leitura seletiva desses resumos, considerou-se somente os artigos relacionados com a temática abordada, reduzindo-se para 15 periódicos.

3 | DISCUSSÃO

O acúmulo tóxico de Phe é provocado por vários motivos, sendo a deficiência de PAH a mais prevalente (98%) ou por falhas no BH4 com menor incidência (2%) (LU *et al.*, 2014). Assim, cada paciente necessita de um tratamento individual que varia de acordo com a relação genótipo-fenótipo, o que implica em diferentes classificações de PKU. Observou-se que na PKU clássica a mutação mais recorrente na Espanha foi a c.1066-11G>A, enquanto que na PKU leve-moderada foram as c.1162G>A e c.782G>A (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA *et al.*, 2016). Uma das primeiras opções terapêuticas para pacientes com PKU baseava-se na restrição de alimentos com Phe, deste modo, havia a necessidade de suplementação com aminoácidos dificultando a adesão dos pacientes. Como alternativa a esta dieta pouco maleável, desenvolveu-se a terapia com BH4 (Sapropterina, 6R-BH4), sendo vastamente empregada nos últimos dez anos (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA *et al.*, 2015).

Tal tratamento atua com o intuito de elevar a atividade enzimática da proteína multimérica PAH por meio de diversos processos, como estabilização do dímero/tetrâmero de PAH, regulação positiva da expressão gênica e estabilização do RNAm (JEANNESSON-THIVISOL *et al.*, 2015). Esta abordagem terapêutica evidenciou uma melhora do prognóstico reduzindo a flutuação dos níveis de Phe no sangue e a perda mineral óssea, bem como uma melhora da qualidade de vida. (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA *et al.*, 2015). Todavia, nem todos os pacientes são responsivos a este tratamento, pois há diferentes tipos de mutações existentes e interação entre os alelos (JEANNESSON-THIVISOL *et al.*, 2015). Devido a isso, faz-se necessário utilizar testes de carregamento 6R-BH4, para reconhecer os possíveis respondedores (ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA *et al.*, 2015).

De forma geral, quando o paciente possui dois alelos responsivos, há uma propensão de se apresentar uma resposta favorável à terapia com BH4. Em contrapartida, nos casos em que há dois alelos irresponsivos a tendência é a não-resposta ao BH4 (JEANNESSON-THIVISOL *et al.*, 2015). Segundo o autor Danecka *et al.* (2015), em estudo investigativo genotípico, notou-se que a mutação c.782G>A não respondeu adequadamente à terapia com BH4, enquanto que a mutação c.1222C>T foi responsiva ao tratamento. Ademais, a elevação dos níveis de BH4, a ponto de atingir a atividade máxima, provocou a manifestação da mutação c.1066-11G>A. Ao mesmo tempo, outros genótipos necessitam da administração de uma dose maior de BH4 para alcançar a função enzimática ideal. Acrescentando-se também a isto, alguns genótipos mutados não condiziam com os fenótipos clínicos apresentados (c.143T>C, c.194T>C, c.898G>T). Além disso, outro ponto observado é a influência negativa do estresse oxidativo e dos fatores ambientais na quantidade de BH4 e, conseqüentemente, na gravidade da PKU.

Uma outra mutação que leva ao desenvolvimento da PKU é o déficit de um dos precursores do BH4, sendo eles a guanosina 50-trifosfato ciclo-hidrolase I (GTPCH),

6-piruvoyl-tetrahydropterina sintase (PTPS), pterina-4-carbinolamina desidratase (PCD) e diidropteridina redutase (DHPR) que são encarregadas pela produção e renovação deste cofator. Dentre elas, a de PTPS é a mais comum (cerca de 59% internacionalmente) e sua manifestação é facultativa no período neonatal. De acordo com o estudo, em análise de mutações genéticas foram observadas sete do tipo missense (c.259C>T, c.272A>G, c.317C>T, c.286G>A, c. 155A>G, c.63C>G e c.379C>T), das quais a c.259C>T se destacou. Grande parte dos indivíduos analisados com essa deficiência foi tratada com a combinação BH4, L-dopa e 5-HTP, contudo, a resposta terapêutica mostrou-se divergente. Nesse contexto, o marcador mais eficiente segundo o autor para reconhecer este tipo de deficiência seria o nível de biopterina na urina (HAN *et al.*, 2015).

De acordo com Sato *et al.* (2014), pode ocorrer uma deficiência severa de BH4 por falha em outro precursor, guanossina trifosfato cicloidrolidona I (GTPCH), pois seu gene GCH1 encontra-se mutado. Nesse contexto, há cinco alterações do gene GCH1 relatadas na literatura, dentre elas c.328C>T (exon 1),c.551G>A (exon 5),c.638>C (exon 6), c.631A>G (exon 6) e c.633G>A (exon 6). Apesar disso, no estudo foi evidenciado uma nova mutação pontual (c.703C>T) e mesmo com a pesquisa realizada não foram constatadas relações genótípicas-fenótípicas. Este distúrbio genético recém descoberto acarreta um quadro de hiperfenilalaninemia (HPA), redução da biossíntese de dopamina e serotonina, dificuldades de alimentação, hipotonia e distonia. Após o tratamento de reposição com BH4 e L-dopa/carbidopa, 5-hidroxitriptofano (5-HTP) iniciado no período neonatal, houve uma sutil melhora das manifestações clínicas, sobretudo na disfunção neurológica. Verificou-se também que o exame ideal para a determinação da dose adequada destes fármacos é a amostragem do líquido cefalorraquidiano, porém na prática médica não é muito usado por ser um procedimento dificultoso e invasivo. Dessa forma, um outro marcador menos agressivo para ajustar a quantidade dessas substâncias terapêuticas é a taxa de prolactina sérica, que é mais sensível e pré-sintomática.

Em outra análise, feita na China, foram identificadas novas mutações no gene QDPR, onde encontrou-se nove alterações do tipo missense e uma deleção. Frente a isso quatro se destacaram por não terem relatos na literatura, das quais pode-se citar: c.388G> A, c.fu59G> T, c.257T> A e c.523GC> AG; e as seguintes já tinham sido citadas por outros: c.661C>T c.508G>A. Tal gene anômalo leva a deficiência na síntese da enzima DHPR, o que é de grande relevância visto que ela é precursora de BH4. Deste modo, o estudo abordou a dificuldade de correlacionar o genótipo-fenótipo com essas mutações identificadas. (LU *et al.*, 2014).

Foi descrita a pouco tempo uma nova mutação grave na Sérvia, a PAH c.676C>A, cujo fenótipo é variável de acordo com a zigose, sendo melhor pressuposto quando o genótipo é homocigoto ou hemizigoto funcional, pois neles o fenótipo condiz com a expressão de apenas uma mutação. Nesta alteração há a troca de glutamina pela lisina na posição 226. A correta disposição deste aminoácido é importante

para a conformação proteica ideal da Phe, pois em outras mutações (c.678G>C e c.667_674dup8) onde há essa mesma substituição também ocorre o desenvolvimento de patologias. Neste estudo, foi verificada a resposta de c.676C>A para o Sepiapterina, precursor intracelular da produção de BH4. Para este fim, analisou-se as células de hepatoma humano in vitro e notou-se que tal troca implica no dobramento de proteínas anormais e/ou provoca a destruição acentuada da proteína PAH. Neste contexto, concluiu-se que a terapia com a BH4 não é eficaz (KLAASSEN *et al.*, 2018). Em uma segunda pesquisa, realizada na China, descrita por Zhang *et al.* (2018) a alteração c.60+5G>T no éxon 7 do gene PAH promove mudanças na sequência codificadora de arginina interferindo também na estrutura e funcionalidade do PAH. A mutação deste aminoácido em pacientes com PKU representa alta incidência em países como Japão, Coréia, China, Eslováquia e Itália, sob a forma de variantes como c.721C>T, c.60+5G>T, c.912+1G>A, c.755G>C, c.122C>T e c.896T->G, o que indica a influência ambiental e geográfica sob a genética.

Outra investigação averiguada em modelo celular sobre a c.676C>A foi o perfil de responsividade ao BH4, visto que ele age como uma chaperona molecular para a PAH com a função de proteção e/ou reconstrução da estrutura proteica. Além disso, em aproximadamente 70% dos pacientes, o genótipo contribui para a diminuição de diagnósticos equivocados. No entanto, constatou-se que a administração de BH4 foi variável de acordo com o genótipo apresentado pelo paciente, mostrando que a proteína alterada é demasiadamente instável (KLAASSEN *et al.*, 2018).

Trunzo *et al.*, 2015, relatou uma elevada heterogeneidade de mutações de PKU na Itália. Seu espectro mutacional revelou 33 mutações sendo a IVS10-11G>A a mais recorrente e a c.870T>G a recém descrita, sendo ela uma mutação missense que está situada no éxon 8 do gene PAH. Suspeita-se que esse perfil mutacional é grave, pois quando associado com a mutação c.782G>A, já conhecida por apresentar uma baixa severidade, acarreta em um fenótipo de PKU leve. Tais relatos amplificam a epidemiologia molecular de mutações em PAH e reforça a diversidade gênica e terapêutica da fenilcetonúria.

Um avanço terapêutico promissor é o uso das chaperonas farmacológicas, as quais se conectam de forma específica e reversível à proteína com erro conformacional para estabilizar sua estrutura. Sabe-se que grande parte das mutações originam patologias relacionadas à Phe, que desencadeiam em proteínas mal dobradas que se degeneram intensamente resultando em redução da função enzimática. A terapia com o cofator natural da proteína (6R) -L-eritro-5,6,7,8- tetrahydrobiopterina mostrou-se ser bastante responsiva na pesquisa exposta e pode ser usada como coadjuvante farmacológico. No momento atual, por meio de ferramentas computacionais, têm-se dirigido às investigações na descoberta de cofatores similares com melhores características farmacocinéticas e também de homólogos não correspondentes ao substrato (GONZÁLEZ, 2018).

Diante das dificuldades apresentadas pelos tratamentos convencionais, a busca

pelo desenvolvimento de tecnologias que corrijam a variante da PAH foi estimulada. Exemplo disso, é a terapia genética para PKU que foi criada nas últimas duas décadas e configura-se atualmente como um relevante progresso terapêutico, que atua por meio do reparo dirigido por homologia após a inserção de quebras de fita dupla de DNA (DSBs) adjacentes à variante. Os DSBs se originam através de diversas tecnologias genômicas como as nucleases de dedo de zinco (ZFNs), ativadores transcricionais como nucleases efetoras (TALENs) e Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas (CRISPR) há pouco tempo elaborada (PAN *et al.*, 2016).

A técnica CRISPR/Cas9 consiste na junção de Cas9 inativo (dCas9) com a endonuclease FokI, representando assim um CRISPR modificado que objetiva reparar a variante mais frequente no gene da PAH c.1222C>T a fim de promover a cura de PKU. Ademais, tal tecnologia pode ser empregada com o intuito de propiciar maior precisão no tratamento de outras patologias metabólicas herdadas. Desse modo, constitui-se um mecanismo de defesa contra bacteriófagos que tem sido utilizada para mudanças específicas no genoma. Já os DSBs incitam a via de reparo do DNA, da junção de extremidades não homólogas (NHEJ) que leva a inativação do gene (nocaute) e das homólogas (HDR) que promove a troca na sequência do DSB reparando o gene. Para tal fim, o sistema FokI-dCas9 restitui com exatidão a eficácia da PAH. Vale ressaltar que investigações acerca da edição de genomas para reparo das variantes ainda estão em curso. Embora promissor, o sistema CRISPR/Cas9 apresenta limitações na geneterapia, como garantir que se alcance um alvo específico (PAN *et al.*, 2016).

A tabela 1 sintetiza as principais mutações encontradas na análise dos artigos selecionados para a revisão. Nela se destacam as variantes e os genes nas quais ocorrem, a frequência apresentada nos respectivos artigos, o fenótipo que caracterizam, a terapia utilizada e sua resposta frente à intervenção.

VARIANTE	GENE	F (%)	FENÓTIPO	TERAPIA/ RESPOSTA	REFERÊNCIA
1066-11G>A	PAH	9,73	PKU clássica	BH4 (+)	ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, Luis <i>et al.</i> , 2016.
782G>A	PAH	> 6	PKU leve-moderada	BH4 (+)	ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, Luis <i>et al.</i> , 2016.
IVS10-11G>A	PAH	12,1	PKU clássica	BH4 (-)	TRUNZO <i>et al.</i> , 2015
870T>G	PAH	1, 5	PKU leve	BH4 (+)	TRUNZO, Roberta <i>et al.</i> , 2015.
1222C>T	PAH	21	PKU leve	BH4 (+)	DANECKA, Marta K. <i>et al.</i> , 2015.

259C>T	PTPS	63	Sem correlação genotípica-fenotípica	BH4 + L-DOPA + 5HTP Divergente	HAN, 2015.
661C>T	QDPR	27,8	PKU grave	Restrição Phe + BH4 + L-DOPA/ CARBIDOPA + 5HTP + Ácido Fólico (+)	LU <i>et al.</i> , 2014.
676C>A	PAH	1,2	Variável de acordo com a zigose.	BH4 (+)	KLAASSEN <i>et al.</i> , 2018.
1222C>T (variante mais frequente)	PAH	-	PKU	Geneterapia Investigações em curso	PAN <i>et al.</i> , 2016.

Tabela 1. Mutações e as respostas as terapias farmacológicas

PAH: Fenilalanina hidroxilase; PTPS:6-Piuvol Tetrahydropterina Sintase; QDPR: Diidropteridina Redutase Quinoide; BH4:Tetrahydrobiopterina; L-Dopa: Levodopa; 5HTP: Serotonina; Phe: Fenilalanina; F: Frequência das variantes.

4 | CONCLUSÃO

Em suma, esta revisão exemplifica como as variações genotípicas-fenotípicas influenciam na conduta terapêutica, implicando em um tratamento individualizado. A priori observou-se que a dieta restritiva de Phe obtinha baixa adesão. Então desenvolveu-se o fármaco BH4 (Sapropterina, 6R-BH4), amplamente utilizado na última década. Entretanto, apesar da melhora do prognóstico o perfil de responsividade ao BH4 foi variável devido a heterogeneidade mutacional.

Dessa forma, viu-se a necessidade de buscar avanços terapêuticos para PKU, como o uso das chaperonas farmacológicas e da geneterapia. Esta última compreende uma alternativa promissora, dado que configura a possibilidade de cura por meio da técnica CRISPR/Cas9. No entanto, ainda há limitações na precisão do alvo genético e, por isso, faz-se necessário um campo de estudo investigativo amplo visto sua relevância para o prognóstico da fenilcetonúria.

REFERÊNCIAS

ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, Luis et al. **6R-tetrahydrobiopterin treated PKU patients below 4 years of age: Physical outcomes, nutrition and genotype.** *Molecular Genetics And Metabolism*, Philadelphia, v. 115, n. 1, p.10-16, maio 2015.

ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA, Luis et al. **Molecular epidemiology, genotype– phenotype correlation and BH4 responsiveness in Spanish patients with phenylketonuria.** *Journal Of Human Genetics*, v. 61, n. 8, p.731-744, 28 abr. 2016.

DANECKA, Marta K. et al. **Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria.** *Journal Of Medical Genetics*, London, v. 52, n. 3, p.175-185, 16 jan. 2015.

GONZÁLEZ, Belén Pérez. **Nuevos tratamientos en enfermedades neurometabólicas: la importancia de las chaperonas.** *Revista de Neurología*, Barcelona, v. 66, n. 02, p.43-53, 2018.

- HAN, Bingjuan et al. **Diagnosis, treatment and follow-up of patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Shandong province**, China. *Brain And Development*, Tóquio, v. 37, n. 6, p.592-598, jun. 2015.
- JAFFE, Eileen K.. **New protein structures provide an updated understanding of phenylketonuria**. *Molecular Genetics And Metabolism*, Philadelphia, v. 121, n. 4, p.289- 296, ago. 2017.
- JEANNESSON-THIVISOL, Elise et al. **Genotype-phenotype associations in French patients with phenylketonuria and importance of genotype for full assessment of tetrahydrobiopterin responsiveness**. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, London, v. 10, n. 1, p.1-22, dez. 2015.
- KLAASSEN, Kristel et al. **Functional Characterization of Novel Phenylalanine Hydroxylase p.Gln226Lys Mutation Revealed Its Non-responsiveness to Tetrahydrobiopterin Treatment in Hepatoma Cellular Model**. *Biochemical Genetics*, Switzerland, v. 56, n. 5, p.533-541, 13 abr. 2018.
- LU, De-yun et al. **QDPR gene mutation and clinical follow-up in Chinese patients with dihydropteridine reductase deficiency**. *World Journal Of Pediatrics*, Basingstoke, v. 10, n. 3, p.219-226, ago. 2014.
- PAN, Yi et al. **CRISPR RNA-guided FokI nucleases repair a PAH variant in a phenylketonuria model**. *Scientific Reports*, London, v. 6, n. 1, p.1-7, 27 out. 2016.
- SATO, Hiroki et al. **Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation**. *Brain And Development*, Tóquio, v. 36, n. 3, p.268-271, mar. 2014.
- SCHWADE, Jan-niclas et al. **When one disease is not enough: succinyl-CoA: 3- oxoacid coenzyme A transferase (SCOT) deficiency due to a novel mutation in OXCT1 in an infant with known phenylketonuria**. *Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism*, Berlin, v. 30, n. 10, p.1-4, 1 jan. 2017.
- TRUNZO, Roberta et al. **Phenylalanine hydroxylase deficiency in south Italy: Genotype-phenotype correlations, identification of a novel mutant PAH allele and prediction of BH4 responsiveness**. *Clinica Chimica Acta*, v. 450, p.51-55, out. 2015.
- VELA-AMIEVA, M. et al. **Phenylalanine hydroxylase deficiency in Mexico: genotype-phenotype correlations, BH4 responsiveness and evidence of a founder effect**. *Clinical Genetics*, v. 88, n. 1, p.62-67, 26 jul. 2014.
- ZHANG, Zhan et al. **Mutational spectrum of the phenylalanine hydroxylase gene in patients with phenylketonuria in the central region of China**. *Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation*, London, v. 78, n. 3, p.211-218, fev. 2018.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aleitamento materno 54, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 177

Artérias 147, 148, 149

Atenção primária à saúde 40, 78, 79

B

Bahia 21, 91, 92, 93, 98, 101, 102, 103

Bebidas alcoólicas/efeitos adversos 153

Benefícios 7, 8, 56, 60, 61, 62, 64, 179, 181, 184, 200, 201

Bifosfonatos 131, 133

Brasil 19, 21, 22, 24, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 63, 64, 65, 66, 67, 75, 76, 79, 89, 90, 91, 92, 99, 100, 103, 106, 110, 112, 113, 148, 156, 160, 162, 163, 168

C

Carcinoma Urotelial 127, 128, 129, 130

Comunicação 23, 24, 25, 26, 27, 28, 67, 97, 171, 202

Contaminação 48

Controle glicêmico 109, 110, 111, 112

Coração 8, 103, 147, 150, 151, 152

Cornual 137, 138, 139, 142

Corticosteroides 29, 30, 31, 36, 37, 38, 104

Crânios 188, 189, 190, 194

Creche 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76

Crianças 19, 20, 21, 47, 51, 55, 59, 61, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 111, 144, 145, 153, 155, 156, 158, 159, 162, 163, 164, 173, 174, 175, 176, 179, 181, 183, 185, 186, 187, 198, 199, 202

D

Determinantes de saúde 65, 67, 72, 73, 74

Diabetes Mellitus 61, 78, 79, 81, 82, 110

Diabetes Tipo 1 108, 109, 110, 111, 112

Diagnóstico precoce 41, 85, 116, 127, 130, 141

Doença potencialmente curável 127, 130

Doenças raras 16, 17, 20, 21

E

Ectópica 137, 138, 139, 141
Educação alimentar 173, 175
Enxerto autólogo 1
Epidemiologia 82, 102, 109, 110, 123
Esquistossomose 40, 41, 43, 44, 51, 52, 101, 102, 104, 105, 106, 107
Estadiamento 127, 128, 129, 130
Estratégia saúde da família 82, 84, 90
Estudantes de medicina 25, 167, 168

F

Febre de Chikungunya 92, 94, 95, 97, 99
Fenilcetonúria 118, 119, 123, 125
Ferramenta 23, 25, 26, 29, 38, 65, 74, 168, 194, 196, 201
Feto 153, 154, 155, 156, 157, 161
Flebografia 6, 7, 8, 9, 10
Flóculo cerebelar 143

G

Genética 17, 22, 118, 119, 120, 123, 124, 152, 153, 161, 204
Gestação heterotópica 137, 138, 139, 141

H

Hipertensão 9, 44, 78, 79, 81, 82, 84, 85, 86, 88, 89, 90, 103, 110
Humanização 23, 24, 25, 172, 199

I

Identificação humana 188, 194
Implante auditivo de tronco cerebral 143
Implante coclear 12, 13, 15
Infância 18, 19, 55, 61, 76, 109, 110, 162, 163, 173, 175, 185
Infectocontagiosas 40, 41, 42, 43, 51, 52
Inteligibilidade de fala 143

L

Lesão multiligamentar 1, 3
Leucemia mieloide crônica 113

M

Malefícios 7, 8
Medicina legal 188, 190, 193, 194
Mentoring 167, 168, 169, 170, 171, 172
Micrometástases 131, 132
Miocárdio 150, 152, 200
Mutação 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123

N

Neurofibromatose 12, 13, 15
Nó sinoatrial 147, 148
Nutrição 61, 63, 157, 158, 173, 176, 177

O

Osteossarcoma 131, 132, 133

P

Pediatria 55, 64, 160, 161, 162, 179, 186, 202
Percepção 14, 23, 25, 36, 54, 56, 62, 65, 67, 74, 76, 145, 169, 171, 173, 175
Perfil de permanência 40, 51
Perfil epidemiológico 33, 42, 83, 85, 86, 91, 92, 93, 99, 101, 104, 186
Plasma rico em plaquetas 29, 31, 36, 37
Prevalência 2, 40, 43, 55, 63, 64, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 96, 99, 101, 103, 106, 155, 156, 161, 167, 168
Processo saúde-doença 66, 96, 196, 197, 201
Prognóstico 121, 125, 130, 137, 138, 150, 151, 152
Promoção da saúde 52, 73, 75, 79, 82, 100, 112, 173, 174, 175
Puerperas 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 177

Q

Quimioterapia 131, 133, 134, 181, 182

R

Reabilitação 2, 12, 13, 14, 15, 31, 145, 146
Recém-nascido 60, 62, 153, 161
Relação médico-paciente 23, 24, 26, 27, 28
Remodelação ventricular 150, 152
Retorno ao esporte 1, 2

S

Salvador 21, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99

Saúde da criança 17, 70

Saúde mental 167, 169, 171

Saúde pública 6, 16, 40, 41, 42, 45, 51, 52, 63, 64, 75, 76, 87, 89, 98, 99, 100, 106, 107, 108, 153, 155, 161, 162, 163, 178, 187, 204

Schistosoma Mansoni 102

Síndrome alcoólica fetal 153, 155, 160, 161

Síndrome do impacto do manguito rotador 29, 37

Sistema Único de Saúde 25, 42, 75, 82, 84, 85, 93

T

Terapia 1, 6, 10, 21, 30, 31, 37, 82, 108, 112, 113, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 133, 135, 144, 159, 178, 180, 186, 187, 196, 197, 200, 201, 202, 203

Terapia do riso 196, 197, 200, 201, 202

Torácico 162, 163, 164

Transfixante 162, 163, 164, 165

Transtornos relacionados ao uso de álcool 153

Tratamento 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 72, 74, 78, 79, 80, 81, 82, 86, 92, 97, 101, 104, 106, 109, 110, 113, 114, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 124, 125, 127, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 141, 145, 152, 159, 179, 182, 183, 184, 196, 197

Trauma 159, 162, 163, 190

Trombose venosa profunda 6, 7, 8, 9, 10

V

Vírus Chikungunya 91, 92

Vitamina D 109, 110, 111, 112

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-640-9

