

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

ORGANIZADORES

MARCELO FABIANO GOMES BORIOLLO RAY BRAGA ROMERO REIGSON ALVES DIAS
RENATA SILVA DINIZ THYAGO HENRIQUE NEVES DA SILVA FILHO

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA

CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

ORGANIZADORES

MARCELO FABIANO GOMES BORIOLLO RAY BRAGA ROMERO REIGSON ALVES DIAS
RENATA SILVA DINIZ THYAGO HENRIQUE NEVES DA SILVA FILHO

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Capa

Reigson Alves Dias

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaió – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
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^a Dr^a Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenología & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Prof. Me. Marcos Roberto Gregolin – Agência de Desenvolvimento Regional do Extremo Oeste do Paraná
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Dr. Sullivan Pereira Dantas – Prefeitura Municipal de Fortaleza
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Universidade Estadual do Ceará
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Genética médica aplicada à prática clínica

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Flávia Roberta Barão
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os autores
Organizadores: Marcelo Fabiano Gomes Boriollo
Ray Braga Romero
Reigson Alves Dias
Renata Silva Diniz
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 Genética médica aplicada à prática clínica / Organizadores Marcelo Fabiano Gomes Boriollo, Ray Braga Romero, Reigson Alves Dias, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Outros organizadores
Renata Silva Diniz
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-306-1
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.061211907>

1. Genética. 2. Vitiligo. 3. Síndromes. I. Boriollo, Marcelo Fabiano Gomes. II. Romero, Ray Braga. III. Dias, Reigson Alves. IV. Título.

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

PREFÁCIO

Caro leitor,

Desde o primeiro contato com a disciplina de genética médica na faculdade de medicina, e me sinto na liberdade de falar em nome da maioria dos estudantes, senti que todo aquele conteúdo era algo muito distante da nossa prática cotidiana e que podia ser facilmente negligenciado sem grandes prejuízos para nossa formação.

Bom, não tinha como eu estar mais enganado. “Genética médica aplicada à prática clínica” veio para mostrar o quão o infinito universo microscópico da genética está presente na prática médica.

Para facilitar a didática e a organização das ideias, essa obra foi cuidadosamente dividida em 29 capítulos, sendo cada um deles uma abordagem minuciosa sobre uma patologia genética selecionada segundo critérios de gravidade, importância e raridade. O leitor terá a oportunidade de aprender e mergulhar em cada uma dessas doenças seguindo uma estrutura proposta para facilitar o máximo possível a transmissão do saber, sendo os tópicos abordados: (1) introdução, (2) etiologia e alterações genéticas, (3) epidemiologia, (4) alterações clínicas, (5) diagnóstico, (6) tratamento e prognóstico e por último (7) complicações.

Para finalizar e, finalmente, darmos continuidade, não poderia deixar passar em branco a minha gratidão pela oportunidade de coordenar os trabalhos da Liga de Genética Médica da Unifenas, que tão calorosamente me acolheu desde o primeiro ano da faculdade e que confiou a mim a missão de concretizar os projetos que antes estavam apenas no papel. Deixo registrado aqui, em nome de todos os nossos membros, nossos mais sinceros agradecimentos aos orientadores e coorientadores: Marcelo Gomes Boriollo, Alessandra dos Santos Danziger Silvério, Alessandra Cristina Pupin Silvério, Fiorita Gonzales Lopes Mundim, Danielly Beraldo dos Santos Silva e Gérsika Bitencourt Santos que estiveram durante todo o processo de escrita, nos auxiliando e nos ensinando nessa jornada. Sou igualmente grato às amigadas que fiz com os mais de 30 estudantes que colaboraram para a realização desse trabalho, certamente posso afirmar que saí maior do que entrei e que o aprendizado que obtive irei levar para o resto da vida.

Atenciosamente.

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANEMIA DE FANCONI

Lucas Sardinha Barreto
Victor Leone de Andrade
Letícia Lima Santos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias
Ana Carla de Oliveira Domingos Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119071>

CAPÍTULO 2..... 7

ANEMIA FALCIFORME

Eduarda de Melo Morando Amaral
Anita Regina Couto
Flávia de Lima Franco
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Idari Francisco de Oliveira Netto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119072>

CAPÍTULO 3..... 23

CÂNCER DE MAMA

Iago Ribeiro Lemes
Mayra Lima De Carvalho
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Luísa Lima Pereira Dos Santos
Amanda Mendes Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119073>

CAPÍTULO 4..... 42

CRIPTORQUIDIA

Isabella Miranda Esteves Orsi
Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca
Gabrielli Naiara Vieira Miranda
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Beatriz Mendes Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119074>

CAPÍTULO 5.....57

DALTONISMO

Bruno Corte Bueno de Oliveira
Isadora Leticia Ribeiro Melo
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Marcelo Fabiano Gomes Boriollo
Luan Almeida Gomes Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119075>

CAPÍTULO 6.....65

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Anne Karoline Pires de Jesus
Letícia Benevenuto
Ariany Oliveira Silva
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Igor Caldeira Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119076>

CAPÍTULO 7.....81

DOENÇA DE ALZHEIMER

Carlos Alexandre Bezerra Júnior
Annita Maria de Oliveira Fagundes
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Thiago Calandria Obeid
Gabrielle Vasconcelos Silva Santana

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119077>

CAPÍTULO 8.....93

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria
Diego Vilela Amaral
Gabielli Naiara Vieira Miranda
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Dayana Bomfim Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119078>

CAPÍTULO 9.....102

DOENÇA DE CROHN

Rafaela Alves Pelizzaro
Ray Braga Romero
Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119079>

CAPÍTULO 10..... 113

DOENÇA DE HUNTINGTON

Wesley Ramires de Souza Liberato
Luiza D'Ottaviano Cobos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Igor Candido Viana Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190710>

CAPÍTULO 11..... 120

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Matheus Paravizo Lello Santos
Sérgio Antônio Murad Neto
Daniel Francisco Pereira de Assis
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Álvaro Guimarães Souza Filho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190711>

CAPÍTULO 12..... 130

DOENÇA DE WILSON

Gabriel Franco Bastos
Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Lívia Santos Vilela
Fernanda Akemi Cavalcanti Ura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190712>

CAPÍTULO 13..... 139

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Ariany Oliveira Silva
Letícia Lima Santos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias
Victoria Lage Mendes Junqueira de Barros
Marcelo Fabiano Gomes Boriollo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190713>

CAPÍTULO 14..... 152

FIBROSE CÍSTICA

João Pedro Tavares da Silva
Nathália Cangussu de Castro
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Ana Elisa Sandes Barbosa
Anamaria Guanaes Rodrigues Paixão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190714>

CAPÍTULO 15..... 166

GENITÁLIA AMBÍGUA

Lucas Sardinha Barreto
Victor Leone de Andrade
Flávia de Lima Franco
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Gabriel de Souza Jeremias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190715>

CAPÍTULO 16..... 175

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Bruno Corte Bueno de Oliveira
Isadora Letícia Ribeiro Melo
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Suelen Paula Gobatto
Sara Maria dos Santos Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190716>

CAPÍTULO 17..... 188

VITILIGO

Isabella Miranda Esteves Orsi
Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Márlon Gomes de Resende

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190717>

CAPÍTULO 18..... 199

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

Livia Bagodi Missura
Francisco Soares Silva Junior
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Louise Madalena Siquara Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190718>

CAPÍTULO 19.....209

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria
Diego Vilela Amaral
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Heitor dos Santos Leão
Gustavo da Silva Nogueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190719>

CAPÍTULO 20.....223

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos
Victória Toledo Silva
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Layla Nayse de Oliveira
Rodrigo Vasconcelos Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190720>

CAPÍTULO 21.....237

PÉ TORTO CONGÊNITO

Anita Regina Couto Carvalho de Santana
Eduarda de Melo Morando Amaral
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Gustavo Henrique de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190721>

CAPÍTULO 22.....249

RETOCOLITE ULCERATIVA

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos
Victória Toledo Silva
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Leandro Urquiza Marques Alves da Silva
Érika Marquezan Assumpção

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190722>

CAPÍTULO 23.....259

SÍNDROME DE DOWN

Renata Silva Diniz
Anne Karoline Pires de Jesus
Emanuela Mendes Junqueira de Barros
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Julia Oliveira Moreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190723>

CAPÍTULO 24.....274

SÍNDROME DE EDWARDS

Matheus Paravizo Lello Santos
Sérgio Antônio Murad Neto
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Julia Cerutti Branco
Fernanda Cristina de Abreu Mendes Claudino

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190724>

CAPÍTULO 25.....283

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Pollyana Rodrigues Reis
Sofia de Paiva Memento Machado
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Iury Lucas Oliveira Pires

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190725>

CAPÍTULO 26.....292

SÍNDROME DE PATAU

Letícia Benevenuti
Rafaela Alves Pelizzaro
Ray Braga Romero
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Giovanna Vasconcelos do Carmo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190726>

CAPÍTULO 27.....300

SÍNDROME DE TURNER

Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes
Iago Ribeiro Lemes
Gabriel Franco Bastos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Flavyo Augustho Moraes Leite

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190727>

CAPÍTULO 28.....311

SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

Wesley Ramires de Souza Liberato
André Marcilio Rodrigues
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Brunna Camargo dos Santos

Guilherme dos Santos Fontes Macedo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190728>

CAPÍTULO 29.....322

TALASSEMIAS

Renata Silva Diniz

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Yago Hiroshi Takemoto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190729>

SOBRE OS ORGANIZADORES334

Data de aceite: 19/05/2021

Bruno Corte Bueno de Oliveira

Isadora Letícia Ribeiro Melo

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Suelen Paula Gobatto

Sara Maria dos Santos Oliveira

INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária foi descrita pela primeira vez em 1865 por Trosseau. Alguns anos depois, Vom Recklingh Ausen descreveu essa condição como “HEMOCROMATOSE” (do grego, haima: sangue e chromatós: cor) após observar depósito de ferro em vários órgãos na autópsia de pacientes portadores de cirrose hepática.¹³

O ferro exerce papel fundamental nos processos fisiológicos do corpo humano, desempenhando função importante no metabolismo energético celular. A maior parte deste elemento fica ligado ao grupo heme da hemoglobina, tendo como principal função a oxigenação dos tecidos.³

O corpo humano, fisiologicamente, não é capaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo quando em níveis elevados. Logo, o aumento progressivo desse elemento levará, impreterivelmente, à condição patológica de sobrecarga de ferro.³

O termo hemocromatose se refere às doenças que cursam com aumento progressivo dos estoques de ferro, ocasionando na deposição do elemento em órgãos como coração, fígado, pâncreas e outros. Pode, assim, gerar complicações graves como insuficiência cardíaca, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.¹⁰

A sobrecarga de ferro pode ser dividida em primária e secundária. A primária, que será abordada neste capítulo, corresponde à hemocromatose hereditária (HH), a qual consiste em um aumento inapropriado da absorção de ferro, geralmente associada ao gene HFE. A sobrecarga secundária ocorre por consequência de doenças que necessitam de múltiplas transfusões de hemácias, como beta-talassemia maior e anemia falciforme.⁹

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O equilíbrio do ferro no organismo acontece através da regulação da aquisição, reciclagem e excreção. A aquisição ocorre por meio da dieta comum, com cerca de 14mg de ferro diário, sendo absorvido em torno de 1-2mg para manutenção do equilíbrio corporal. A reciclagem ocorre através do uso unidirecional de ferro nos glóbulos vermelhos senescentes para a medula óssea eritróide. Há também o ciclo do ferro dos hepatócitos para o sangue, seguindo as necessidades diárias desse metal. Por fim, a homeostase da absorção do ferro pelo jejuno superior, local de armazenamento, em relação a sua perda diária, ocorre através da descamação celular dos enterócitos, em torno de 1-2mg/dia.⁷

A ferroportina promove o efluxo de ferro

nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos, do interior dessas células para a corrente sanguínea, após sua absorção. Na corrente sanguínea, o ferro se liga à transferrina que possibilita a sua transferência aos locais que o necessitam, como a medula óssea. A proteína responsável por regular a disponibilidade de ferro no organismo é a hepcidina, produzida no fígado, encarregada de desativar a ferroportina. Conseqüentemente, ao inibir a ferroportina não há liberação do ferro na corrente sanguínea, sendo este processo coordenado de acordo com as necessidades do organismo⁵ (Figura 16,1).

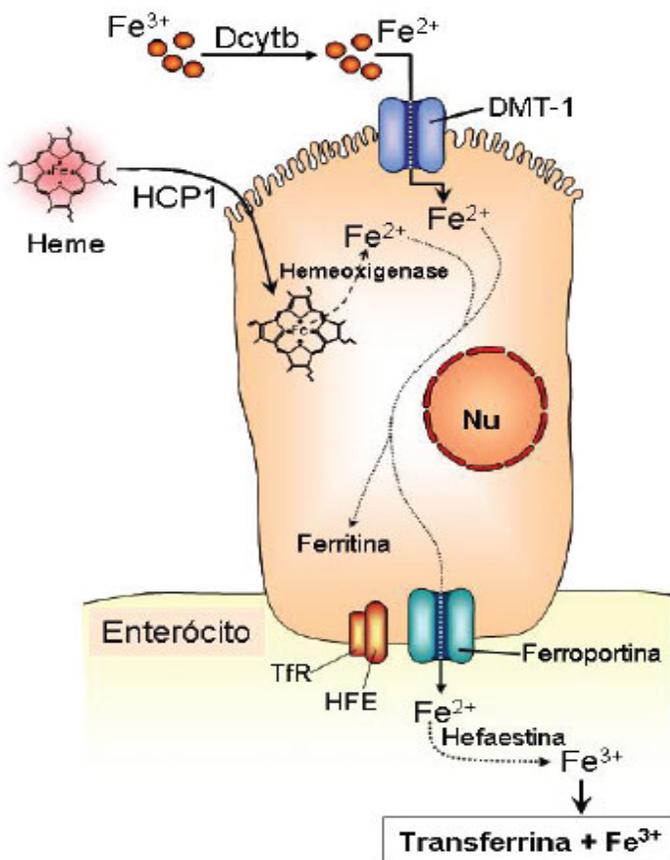


Fig. 16.1: a figura representa o enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferredoxina; DMT-1: transportador de metal divalente-1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor da transferrina. O ferro é reduzido de sua forma inorgânica (Fe^{3+}) à sua forma orgânica (Fe^{2+}) pela ferredoxina. O ferro em seu estado reduzido é internalizado pela proteína DMT-1 no enterócito. Além disso, o ferro pode ser proveniente do grupo heme catabolizado pela destruição das hemácias no baço. Esta forma do ferro é internalizada no enterócito pela proteína HCP-1. No interior da célula intestinal, o Fe^{2+} é armazenado na forma de ferritina. Quando o organismo necessita de ferro, este é liberado para a corrente sanguínea através da ferroportina devido a ligação da transferrina ao enterócito. No sangue, o Fe^{2+} é oxidado em Fe^{3+} e, assim, liga-se à transferrina para ser transportado às células e tecidos que necessitam.¹²

As altas concentrações de ferro nas células e tecidos levam a formação de radicais livres que podem promover danos ao DNA e morte celular, com remodelação e fibrose tecidual.⁵

Na hemocromatose há diversos distúrbios que alteram a produção e/ou ativação da hepcidina, levando ao aumento da captação intestinal de ferro. O tipo mais comum é a alteração do gene HFE promovendo uma diminuição plasmática de hepcidina. Outro tipo de mutação é a do gene TFR2, gene da transferrina, causando uma forma mais grave de hemocromatose hereditária. As formas juvenis estão relacionadas a uma mutação nos genes da hemojuvelina (HJV), principal responsável pela ativação da hepcidina em situações de sobrecarga de ferro. Assim, quando há deficiência de HJV, há níveis baixos de hepcidina.^{4,5}

A hemocromatose pode ser classificada em tipos 1, 2A, 2B, 3 (causados por mutações nos genes HFE, HFE2, HAMP e TFR2, respectivamente e relacionados com a hepcidina), e o tipo 4 com mutações nos genes da ferroportina promovendo resistência à hepcidina (quadro 16,1).⁷

Hemocromatose tipo 1: é o tipo mais comum desta patologia, sendo uma alteração autossômica dominante do gene HFE no cromossomo 6p. Caracteriza-se por uma maioria de pacientes com mutação p.Cys282Tyr (C282Y) em homozigose no gene HFE.⁷ Outras mutações também podem ocorrer como His63Asp (H63D) e Ser65Cys (S65C) do gene HFE, tendo a possibilidade de causar sobrecarga de ferro quando encontrados em heterozigosidade.⁴ Apenas uma proporção de pessoas homozigotas para esse tipo de mutação desenvolve sintomas da hemocromatose. Alguns fatores externos como o teor de ferro da dieta, consumo de álcool e ingestão de suplementos estão envolvidos na expressão desses genes e sua penetração, configurando uma atenuação ou não no fenótipo dessa patologia. Outros fatores como sexo e idade também influenciam na penetrância desses genes, sendo moderada em mulheres na pré-menopausa e mais elevada na pós-menopausa. Nos homens essa intensidade é mais acentuada comparado as mulheres.^{4,5,7}

Hemocromatose tipo 2A e 2B: são formas mais raras da doença e são causadas por mutações como a Gly 320Val no éxon 4 do gene HFE2 ou HJV (genes da hemojuvelina), sendo uma herança autossômica recessiva. Outro gene que pode ser mutado é o HAMP, genes da hepcidina, conhecidos como hemocromatose juvenil. Ambas as formas de alterações possuem alta penetrância nas expressões dos genes, porém alguns relatos indicam que há modificadores, não bem estabelecidos, que intensificam as consequências dessas mutações.^{7,8}

Hemocromatose tipo 3: se deve as mutações no gene TFR2, gene do receptor de transferrina 2, sendo uma herança autossômica recessiva. É considerada como uma forma intermediária entre o tipo juvenil e de início no adulto. Os tipos mais graves de mutações nesse gene podem promover a hemocromatose juvenil, aumentando os índices de ferro em crianças. Esse tipo de mutação apresenta alta penetrância e expressão variável do gene.^{7,8}

Hemocromatose tipo 4: Ocorre por meio de mutações no gene SLC40A1, sendo uma herança autossômica dominante, que resulta em manifestações atípicas, considerada como a doença da ferroportina. Esta molécula apresenta um ganho de função que leva a uma resistência à hepcidina, dificultando a ligação entre hepcidina e ferroportina. Promove,

portanto, uma exportação excessiva de ferro, causando um aumento da ferritina sérica e sobrecarga de ferro nos tecidos, gerando toxicidade nas células.^{4,7}

Outros tipos de expressões gênicas que codificam reguladores endógenos da hepcidina, mas não estão relacionados ao gene HFE, seriam: a proteína morfogenética 6 (BMP6) ou as proteínas SMAD 6 e 7. No entanto, não há casos bem detalhados de hemocromatose hereditária associados a essas proteínas.⁸

A hemocromatose neonatal, uma forma grave da sobrecarga sistêmica de ferro, está relacionada à insuficiência hepática do recém-nascido. A maioria dos casos se dá pelo IgG materno que atravessa a placenta e age contra um antígeno do fígado fetal, ainda não identificado. Outras causas de lesão hepática fetal que podem se manifestar como hemocromatose neonatal são distúrbios mieloproliferativos fetais, algumas infecções virais e mutações em genes AKR1D1 e DGUOK76.⁴

Doença	Gene	Proteína
Hemocromatose tipo 1	HFE	HFE
Hemocromatose tipo 2A/2B	HFE2/HAMP	Hemojuvelina/Hepcidina
Hemocromatose tipo 3	TFR2	Receptos de transferrina 2
Hemocromatose tipo 4	SLC40A1	Ferroportina
Doença da ferroportina	SLC40A1	Ferroportina

Quadro 16.1: distúrbios hereditários sistêmico do metabolismo do ferro.⁷

EPIDEMIOLOGIA

Hemocromatose é a doença genética mais comum na América do Norte. Os pacientes, na maioria das vezes, possuem ancestralidade do norte europeu e especula-se que os primeiros humanos com essa condição surgiram há 4000 a.C. na Europa central.^{1,9} Observa-se uma conexão com as populações Celtas, e os países europeus com maiores prevalências são Irlanda, França e Dinamarca.^{1,3}

Existem especulações de que em períodos como na peste bubônica no continente europeu, pacientes com sobrecarga de ferro podem ter obtido uma vantagem biológica e maior sobrevivência. Portadores de hemocromatose que não possuem cirrose tem uma grande chance de sobrevivência e fertilidade, logo, a prevalência se mantém alta em povos caucasianos.¹

A migração europeia na América do Norte, Austrália e África do Sul levou ao grande aumento da incidência de hemocromatose nessas áreas.¹

A mutação C282Y do gene HFE é mais frequente em populações caucasianas do noroeste da Europa, América do Norte, Nova Zelândia e Austrália.³

A mutação C282Y do gene HFE é menos frequente em brasileiros se comparada a caucasianos do norte da Europa. Já a frequência alélica da mutação H63D do gene HFE

parece ser semelhante entre essas duas populações.³

O alelo Y da mutação C282Y no gene HFE tem uma distribuição heterogênea no Brasil e é raro na região norte. Nessa região foram encontrados 5 portadores de genótipos heterozigotos para a mutação C282Y no gene HFE em 400 portadores de malária e 400 doadores de sangue. Já na região sudeste foram descritas frequências deste alelo entre 1,1% e 2,1% em doadores de sangue.³

No quadro 16.2 podem ser observadas as frequências alélicas das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE de cinco estudos brasileiros.³

Estudo, ano e local	Cor da pele	Frequência alélica (%)		
		Mutação C282Y	Mutação H63D	Mutação S65C
Agostinho et al. ⁽⁸⁾ , 1999 Campinas (*) (N=227)	B	(1,4)	(16,3)	
	P	(1,1)	(7,5)	NR
	M	(1,1)	(1,1)	
Calado et al. ⁽⁹⁾ , 2000 Ribeirão Preto (N=320)	B+P+M	(2,2)	(14,3)	NR
Pereira et al. ⁽¹⁰⁾ , 2001 São Paulo (N=395)	B	(3,7)	(20,3)	
	P	(0,5)	(6,4)	NR
	M	(0,7)	(13,0)	
Oliveira et al. ⁽¹¹⁾ , 2003 São Paulo (N=148)	B	(1,4)	(8,6)	(0,6)
	P	(0,0)	(2,4)	(0,3)
Terada et al. ⁽¹²⁾ , 2009 São Paulo (N=542)	NR	(2,1)	(13,6)	(0,6)

N=número de participantes em cada estudo; B=branco; P=preto; M=mulato; NR=não realizado; (*) único trabalho que estudou um grupo indígena e não encontrou nenhum indivíduo com mutação C282Y ou H63D do gene HFE

Quadro 16.2: frequência alélica das mutações C282Y e H63D do gene HFE no Brasil³

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

O acúmulo de ferro nos órgãos parenquimatosos pode ser considerado como característica da hemocromatose hereditária.⁶ A maioria dos pacientes, em torno de 75%, são assintomáticos no momento do diagnóstico e não apresentam sintomas nas fases iniciais da doença. Com o aumento progressivo do ferro no organismo, entretanto, os pacientes podem se tornar sintomáticos. Desse modo, as alterações clínicas variam em relação ao momento do diagnóstico, se precoce ou tardio, sendo mais observados após os 30 anos em homens e após a menopausa em mulheres.⁵

Os sintomas iniciais são inespecíficos podendo ser perda de peso, letargia, artralgia e astenia. Pode-se observar também outros sintomas com a evolução da doença, como

a pigmentação da pele, condrocalcinose, cirrose hepática, diabetes, hipogonadismo, hepatocarcinoma, cardiomiopatia, diminuição da libido e disfunção erétil (Figura 16.2).⁸



Fig.16. 2: a figura indica as principais alterações gerais provocadas pela hemocromatose hereditária.

O excesso de ferro, principalmente nos hepatócitos, é caracterizado pela elevação das enzimas hepáticas como AST e ALT. A alteração da concentração da ferritina sérica acima de 1000 ng/mL é um marcador de risco para o aumento de fibrose e/ou cirrose hepática grave. Se o tratamento com depleção de ferro não for realizado, este acúmulo pode evoluir com insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (Figura X,3).^{5,7}

Hereditary Haemochromatosis

Healthy Iron Overload

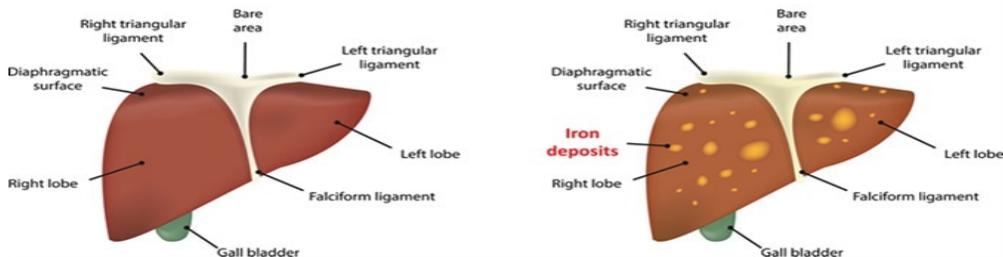


Fig. 16.3: a figura faz uma comparação entre um fígado saudável e um fígado com depósito de ferro.

O miocárdio é sensível ao acúmulo de ferro devido ao estresse oxidativo gerado. Logo, tem-se cardiomiopatia restritiva com disfunção diastólica precoce, podendo evoluir para cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca, junto às arritmias ventriculares nas formas mais graves da doença.^{5,7}

A artrite gerada pelo depósito de ferro inicia, na maioria das vezes, antes dos 30

anos. Acomete frequentemente as articulações dos dedos, especialmente a segunda e a terceira articulações metacarpofalângicas (Figura 16.4). Não há uma associação direta entre a sobrecarga de ferro e a ocorrência de artrite, outros fatores além do ferro em si podem estar envolvidos, como os fatores genéticos, ainda desconhecidos, associados à mutação C282Y.^{5,7} A frequência de osteopenia e osteoporose aumenta junto ao aumento da sobrecarga de ferro. Ainda não há uma elucidação exata da patogênese desse distúrbio, mas sabe-se que ambas ocorrem com frequência entre os pacientes com hemocromatose clínica, sendo a osteopenia mais comum em relação à osteoporose.⁵

O diabetes mellitus se desenvolve com a destruição das células beta pancreáticas devido ao excesso de ferro no organismo. Há uma resistência à insulina proporcionada pelos danos causados pelo ferro no fígado, associados a uma sensibilidade genética ou adquirida, promovendo o aumento das chances do desenvolvimento do diabetes. Inicialmente, esse tipo de diabetes não depende de insulina, porém, com o aumento da sobrecarga de ferro, este paciente passa a ser insulino dependente. A gravidade do diabetes depende do diagnóstico e do início da terapêutica específica para hemocromatose.⁵

As células hipofisárias também estão susceptíveis ao acúmulo de ferro, o que altera as funções das células endócrinas. As células gonadotrópicas são as primeiras a serem acometidas promovendo um hipogonadismo secundário. Nas mulheres há uma diminuição da libido e amenorreia, além de uma provável infertilidade. Já nos homens, há uma diminuição na produção de testosterona, ademais à diminuição da espermatogênese que gera redução da libido e disfunção erétil. Concomitante a essas alterações, o hipogonadismo aumenta o risco do desenvolvimento de osteoporose.^{5,7} O ferro pode acumular, também, na glândula tireoide, promovendo um hipotireoidismo clínico e subclínico em pacientes com hemocromatose clínica.⁵

A associação entre o depósito de ferro na pele e o estímulo à produção de melanina pelos melanócitos podem resultar em um aumento na pigmentação da pele em situações avançadas de hemocromatose clínica (Figura 16.1). A aparência bronzeada em excesso acompanhada do diabetes mellitus, em pacientes com hemocromatose avançada, era conhecido como “diabetes de bronze”.⁵



Fig. 16.4: representação de artrites na 2° e 3° falanges, bem como a alteração pigmentar da pele. HAMILTON, Hemocromatose.

Apresentação clínica de acordo com os subtipos de hemocromatose:

- A apresentação clínica da hemocromatose tipo 1, na maioria das vezes, é assintomática ou com manifestações inespecíficas e leves, como: fadiga, artralgias e hepatomegalia. Os danos nos órgãos são menos frequentes e acometem mais os homens, em torno de 25-60%, e menos comuns nas mulheres, torno de 5%. As sintomatologias mais comuns são fibrose ou cirrose hepática, diabetes e artropatias e menos recorrente cardiopatia e hipogonadismo.⁷ A cirrose acomete mais pacientes homocigotos C282Y, especialmente quando os níveis da ferritina sérica estão em torno de 1000 microgramas/L. Além disso, outra característica bem definida nesse tipo de mutação é a artropatia de segunda e terceira articulação metacarpofalangeanas.²
- A hemocromatose tipo 2A e 2B, hemocromatose juvenil, também pode ser assintomática inicialmente, porém apresenta um início precoce dos sintomas com certo nível de gravidade. Geralmente, em torno dos 20 anos apresentam sobrecarga sistêmica de ferro com cardiopatia, hipogonadismo, diabetes e cirrose, sendo a primeira citada a principal causa de morte em pacientes não tratados. Essas características mostram a susceptibilidade dos miócitos, hipófise anterior e células beta pancreáticas à toxicidade do ferro e seu acúmulo nos jovens.^{7,8}
- No tipo 3, também pode-se ter uma apresentação clínica assintomática ou com sinais e sintomas inespecíficos nos estágios iniciais. Logo, a cirrose hepática, diabetes e hipogonadismo são os sintomas mais frequentes e, menos frequentes, a cardiomiopatia em adultos e jovens.⁷
- O tipo 4 tem sintomas semelhante ao tipo 1. No entanto, ele é caracterizado por uma transmissão e sobrecarga hepática e esplênica de ferro, especialmente nas células de Kupffer, refletindo em alterações bioquímicas como aumento da ferritina sérica.^{7,8}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da HH é realizado através da confirmação laboratorial da sobrecarga de ferro e da pesquisa genética de mutações do gene HFE³. Na prática, a maioria dos médicos utilizam uma combinação de informações genotípicas e fenotípicas para realização do diagnóstico.¹

Para confirmação de diagnóstico, são constatadas duas dosagens consecutivas de saturação de transferrina com valores acima de 45% e ferritina sérica acima de 200 ng/ml nas mulheres e 300 ng/ml nos homens, além da presença de homocigose da mutação C282Y – e, ocasionalmente, C282Y/ H63D.³

Os sintomas como astenia, impotência, artralgia, hepatomegalia, hiperpigmentação, diabetes e miocardiopatia estão associados aos níveis elevados de ferritina sérica.⁴ Dessa forma, a história clínica e o exame físico são fundamentais para avaliação do quadro.³

A biópsia hepática é um método invasivo que auxilia no diagnóstico e classificação

da sobrecarga de ferro. Esse método avalia a intensidade e a extensão do processo inflamatório, além de detectar presença de cirrose hepática. Ela é indicada para pacientes com sorologia reagente para hepatites B e C ou homozigotos para mutação C282Y maiores de 40 anos e/ou alanina transferase elevada e/ou FS > 1000 ng/mL.³

A ressonância nuclear magnética (Figura 16.5) ganhou importância recentemente por ser um método não invasivo que permite a quantificação indireta do conteúdo de ferro em diferentes órgãos, sendo, atualmente, o exame preferencial para acompanhamento e diagnóstico de pacientes com sobrecarga de ferro transfusional.³

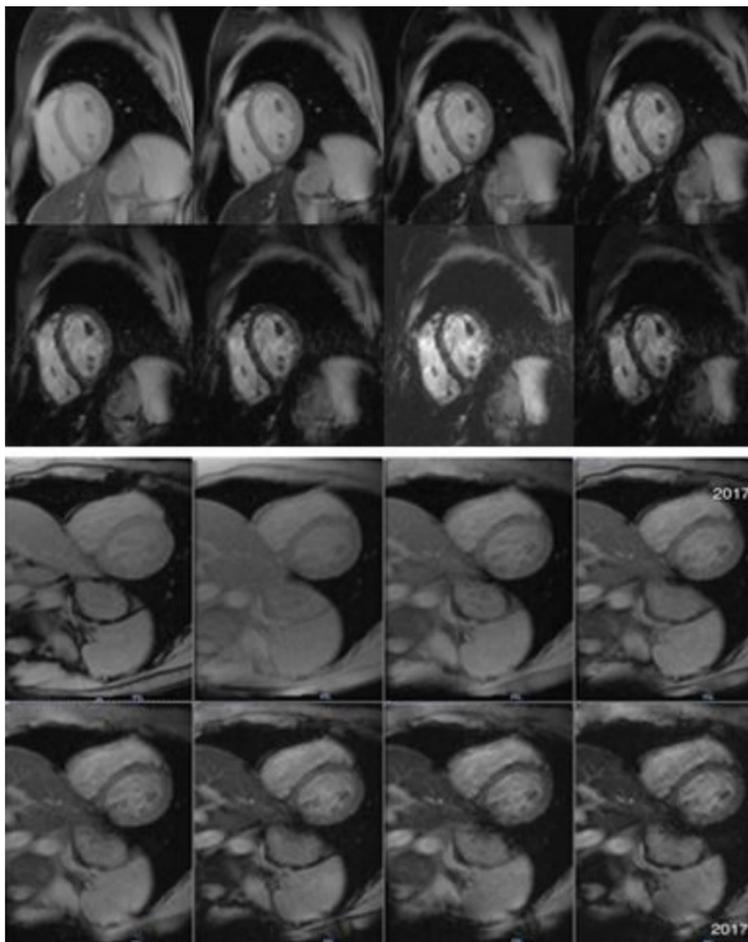


Fig. 16.5: Ressonância Nuclear Cardíaca pelo método T2: a primeira imagem mostra característica de depósito de ferro no miocárdio e a segunda imagem mostra melhora após tratamento.

No quadro 16.3 podemos observar as interpretações dos testes genéticos realizados no diagnóstico.¹

C282Y homozigoto	Padrão clássico. Observado em >90% dos pacientes. Sintomas variam de leves a intensos. Familiares tem 25% de chances de serem afetados.
C282Y/H63D – composto heterozigoto	Paciente com uma cópia da mutação major e uma minor. A maioria tem perfil do ferro normal. Uma pequena porcentagem tem sobrecarga moderada de ferro. Sobrecarga severa é observada em pacientes com outro fator de risco concomitante (alcoolismo, hepatite viral).
C282Y heterozigoto	Paciente com uma cópia da mutação major. Esse padrão é visto em 10% dos caucasianos e geralmente tem perfil do ferro normal.
H63D homozigoto	Paciente com duas cópias da mutação minor. Geralmente o perfil do ferro é normal. Uma pequena porcentagem tem sobrecarga moderada de ferro. Sobrecarga severa é observada em pacientes com outro fator de risco concomitante (alcoolismo, hepatite viral).
H63D heterozigoto	Paciente com uma cópia da mutação minor. Esse padrão é visto em cerca de 20% dos caucasianos e geralmente o perfil do ferro é normal. É tão comum na população que a presença de sobrecarga de ferro deve estar relacionada a outro fator de risco. Pode ser necessária biópsia hepática para determinar a causa.
Sem mutações no HFE	Existem outras doenças que causam sobrecarga de ferro associadas com mutações em outros genes (receptor de transferrina 2, ferroportina, hemojuvelina, hepcidina). Se houver sobrecarga de ferro sem mutação no HFE, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa de outros fatores de risco e uma biópsia hepática pode ser útil para determinar a causa do aumento de ferro.

Quadro 16.3: Interpretação dos testes genéticos para hemocromatose¹

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Para o tratamento da hemocromatose, o excesso de ferro no organismo deve ser eliminado artificialmente, podendo ser realizado através da remoção de sangue (flebotomia) ou através da terapia com quelantes de ferro como a deferoxamina, deferiprona e deferasiox. Alguns fatores devem ser considerados para a escolha da melhor terapêutica, como: a patogênese do acúmulo de ferro, a severidade da sobrecarga, a presença de lesões em órgãos, o estado clínico de cada paciente e o objetivo de remoção de ferro (visando prevenção, resgate ou manutenção da terapia) para evitar efeitos colaterais significativos como fadiga. Os pacientes que apresentam hemocromatose e anemia necessitam do uso de quelantes de ferro ou terapias específicas, como o uso de eritropoietina e transfusões de sangue, além de infusão de plasma ou apotransferrina em situações de atranferrinemia. Dessa forma, a anemia seria uma forma de definir o regime terapêutico de cada paciente.^{5,7}

A retirada de ferro, através da flebotomia ou aférese de eritrócitos (método terapêutico empregado desde 2.000 a.C pelos babilônicos), é a principal opção terapêutica de acordo com o local mais afetado e a gravidade desta sobrecarga. É um procedimento eficaz, de baixo custo e com poucos efeitos colaterais. Antes de iniciar o procedimento, deve-se

verificar os níveis habituais de hemoglobina. Se a mesma estiver em níveis inferiores a 120g/L, deve adiar o procedimento até que ocorra uma elevação do valor. Posteriormente, há necessidade de aumentar os intervalos entre as coletas de sangue ou colher em uma quantidade menor, em torno de 450 a 500mL, em cada procedimento.^{5,7}

A flebotomia inicia com a indução, fazendo a retirada de 300 a 500 mL de sangue em intervalos de 1 a 2 semanas, até os níveis de ferritina sérica ser inferior a 100 $\mu\text{g/L}$. Antes de cada procedimento de flebotomia, devem ser verificados os valores de hemoglobina e, após o término do procedimento, os valores de ferritina e transferrina. Além disso, deve-se investigar os valores de folato plasmático e cobalamina e, se necessário, administrar suplementos vitamínicos como ácido fólico e vitamina B12.^{5,7}

O tratamento de manutenção é feito por meio de 1 a 4 flebotomias por ano, para manter os níveis de ferritina em torno de 50 a 100 $\mu\text{g/L}$ e a saturação da transferrina menor que 60%, devendo sempre identificar os valores da saturação de hemoglobina, ferritina e transferrina antes do procedimento e 3 a 4 meses após a flebotomia. Em alguns países, pacientes com hemocromatose pré-clínica ou com sintomas leves e sem a doença crônica, são incorporados ao grupo de doadores de sangue, prevenindo a exacerbação da doença e auxiliando na necessidade de sangue.^{5,7}

Os pacientes idosos e com comorbidades que não toleram o processo de flebotomia padrão podem ter alterada a fase de indução, retirando uma quantidade inferior de sangue (menos de 450mL), além de prolongar os intervalos entre as flebotomias. Ademais, nesses pacientes, os valores de ferritina sérica aceitos são mais elevados, em torno de 200 a 400 $\mu\text{g/L}$, para evitar efeitos colaterais indesejáveis, como anemia e desconforto respiratório provocados pelo procedimento.^{5,7}

Outro método terapêutico plausível são os quelantes de ferro, que agem através da ligação desse medicamento ao ferro em excesso do organismo formando os quelatos, complexos hidrossolúveis, que são eliminados pela urina, meio mais comum de eliminação, ou pelas fezes. Esses medicamentos são usados quando há contraindicações de flebotomias, por exemplo, pacientes com sobrecarga de ferro e anemia, ou em situações mais graves que necessitam de terapia combinada. Os quelantes oferecidos atualmente são deferoxamina por via parenteral, deferiprona oral ou deferasirox oral. Esses medicamentos são utilizados objetivando a prevenção de sobrecarga, atingindo níveis inócuos de ferro no corpo, evitando, assim, danos ao organismo. São utilizados como forma de resgate em pacientes com altos níveis de ferro no corpo ou com disfunções orgânicas, e também para manutenção de níveis inofensivos de ferro no corpo, quando esses níveis forem alcançados. Todavia, o tratamento com agentes quelantes de ferro é menos eficaz que a flebotomia, podendo causar efeitos colaterais em pacientes submetidos a essa terapia.^{5,7}

Novos métodos terapêuticos também têm sido testados, como agonistas da hepcidina, na tentativa de combater a supressão da hepcidina, mas ainda não há comprovações de suas eficácias em ensaios clínicos.^{5,7}

Os pacientes com cirrose hepática e que apresentam mutações do gene HFE podem ser tratados com transplante hepático, já que o fígado transplantado, geralmente, possui genótipo HFE com produção normal de hepcidina. Além disso, pacientes com cardiomiopatia e alterações do gene HFE, também podem ser submetidos ao transplante,

neste caso, cardíaco ou implante de um coração artificial.⁵

Na hemocromatose neonatal, o tratamento com transfusões sanguíneas pós-natal e imunoglobulinas contra os IgG materno podem diminuir as necessidades de transplante hepático nos recém-nascidos. Além disso, pode ser administrado imunoglobulinas na mãe durante o período gestacional.⁴

A dieta de pacientes com hemocromatose deve apresentar um baixo teor dos níveis de ferro. Deve também ocorrer um equilíbrio entre os inibidores da absorção de ferro (como fitatos, polifenóis, inibidores da bomba de prótons, cálcio e magnésio) e potencializadores (como o álcool e a vitamina C) nas refeições. As alterações dietéticas contribuem com o tratamento do paciente, diminuindo a frequência com que os procedimentos de flebotomia sejam realizados.⁵

- Prognóstico:

Os níveis de ferritina sérica, no momento do diagnóstico, tem um significado importante para o prognóstico dos pacientes, uma vez que valores menores que 1000 microgramas/L possuem menores taxas de mortalidade do que valores superiores a 2000 microgramas/L. Além disso, homens homocigotos C282Y com níveis elevados de ferritina apresentam maior fadiga crônica, alterações hepáticas e artrite, quando comparados às pessoas sem esse tipo de mutação.⁵

Quanto mais precoce o diagnóstico e o tratamento da hemocromatose, maiores as chances de redução de morbimortalidade e remoção adequada do ferro, revertendo assim os sintomas, a deterioração da função dos órgãos e melhorando complicações como cardiomiopatia, regressão da fibrose hepática, cirrose hepática e fibrose pancreática em proporções significativas. Todavia, as artralguas e artrites geralmente persistem mesmo após o tratamento adequado.⁷ Pacientes que não são tratados de forma adequada tem menor taxa de sobrevivência em razão da cirrose, do carcinoma hepático, da cardiomiopatia e do diabetes mellitus.⁵

COMPLICAÇÕES

O excesso de ferro pode causar danos às células do organismo humano, principalmente por catalisar a produção de espécies reativas de oxigênio, excedendo a capacidade dos sistemas antioxidantes celulares. Essas espécies reativas causam peroxidação lipídica, oxidação de aminoácidos, fragmentação de proteínas e danos ao DNA.⁴

As principais complicações, quando a hemocromatose não é tratada de forma adequada, são insuficiência cardíaca, disfunção hipofisária, disfunção gonadal, diabetes mellitus, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, lesões articulares e outras.¹⁰

Além disso, o uso prolongado de deferoxamina no tratamento pode ocasionar em infecção por *Yersinia sp.*, lesões retinianas e lesão do nervo acústico.¹⁰

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, P. C.. “Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload”.

2. ALLEN, Katrina J. et al. **“Iron-overload–related disease in HFE hereditary hemochromatosis”**. New England Journal of Medicine, v. 358, n. 3, p. 221-230, 2008.
3. CASCADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. **“Visão atual da hemocromatose hereditária”**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v.32, n. 6, p. 469-475, 2010.
4. FLEMING, Robert E.; PONKA, Prem. **“Iron overload in human disease”**. New England Journal of Medicine, v. 366, n. 4, p. 348-359, 2012.
5. MILMAN, Nils Thorm et al. **“Diagnosis and treatment of genetic HFE-hemochromatosis: the Danish aspect”**. Gastroenterology research, v. 12, n. 5, p. 221, 2019.
6. PILLING, Luke C. et al. **“Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank”**. BMJ, v. 364, 2019.
7. PIPERNO, Alberto et al. **“Inherited iron overload disorders”**. Translational gastroenterology and hepatology, vol. 5 25. 5 Apr. 2020.
8. PORTO, Graça et al. **“EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH)”**. European Journal of Human Genetics, v. 24, n. 4, p. 479-495, 2016.
9. SANTOS, Paulo C. J. L. et al. **“Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária”**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v.31, n. 3, p. 192-202, 2009.
10. SOUZA, Aécio Flávio Meirelles de; CARVALHO-FILHO, Roberto J.; CHEBLI, Júlio Fonseca. **“Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura”**. Arq. Gastroenterol. São Paulo, v. 38, n. 3, p. 194-202, Sept. 2001.
11. YIN, Xin et al. **A case report of hereditary hemochromatosis caused by mutation of SLC40A1 gene**. Medicine, v. 98, n. 44, 2019.
12. GROTTTO, Helena ZW et al. **Iron Metabolism: An Overview On The Main Mechanisms Involved In Its Homeostasis [metabolismo Do Ferro: Uma Revisão Sobre Os Principais Mecanismos Envolvidos Em Sua Homeostase]**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008.
13. SOUSA, Aline P. **Hemocromatose Hereditária**. Academia de Ciências e Tecnologia – Instituto Naoum, 2016.
14. Yin X, Zhang Y, Gao H, Jin QL, Wen XY. **A case report of hereditary hemochromatosis caused by mutation of SLC40A1 gene**. Medicine (Baltimore). 2019 Nov;98(44):e17526.

SOBRE OS ORGANIZADORES

RENATA SILVA DINIZ - Acadêmica do quarto ano do curso de Medicina na UNIFENAS- Universidade José Rosário Vellano, campus Alfenas-MG. Foi presidente da Liga de Genética Médica no ano de 2020 e tesoureira da Liga de Neurologia e Neurocirurgia no ano de 2020. Membro efetivo da Liga de Genética Médica e de da Liga de Neurologia e Neurocirurgia. Monitora das disciplinas de Genética Geral, no ano de 2018, e de Neuroanatomia no ano de 2019.

THYAGO HENRIQUE NEVES DA SILVA FILHO - Discente do 10º período do curso de medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Foi monitor das disciplinas Anatomia I (2017/01) e Anatomia II (2017/02). Membro cofundador da Liga de Genética Médica, exerceu o cargo de vice-presidente na gestão de 2017 e de coordenador científico na gestão de 2018. Atuou como coordenador científico do Diretório Acadêmico Julieta Santos (D.A.J.S) em 2018/01. Desenvolveu atividades de pesquisas científica, na modalidade de iniciação científica (IC) nas áreas de Toxicologia e de Farmacologia no Laboratório de Farmacogenética e Biologia Molecular da UNIFENAS. Tem interesse e aptidão por áreas de estudos como: ciências neurológicas; gestão em saúde; economia da saúde; e integração de tecnologia e informação (TI) na área médica a exemplo da robótica, inteligência artificial (IA), nanomedicina e telemedicina.

RAY BRAGA ROMERO - Graduando em medicina na Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - Alfenas - Minas Gerais) desde 2019. Em 2020 foi coordenador científico da Liga Acadêmica de Genética Médica e presidente do Projeto Acompanhamento Social e Avaliação Clínica do Lar São Vicente de Paulo. Foi monitor de Neuroanatomia Funcional I também em 2020. Atualmente (2021) é presidente da Liga Acadêmica de Genética Médica, vice-presidente da Liga de Ortopedia, vice-presidente do Projeto Acompanhamento Social e Avaliação Clínica do Lar São Vicente de Paulo e vice-presidente do Projeto de Extensão Atenção aos Trabalhadores Braçais. Realiza pesquisas no âmbito da saúde primária, secundária e terciária - presentemente envolvido com pesquisa na linha de COVID-19.

REIGSON ALVES DIAS - Acadêmico do quinto ano do Curso de Medicina da Universidade José Rosário Vellano, campus Alfenas-MG. Fundador e presidente da Liga de Genética Médica (2017-2018). Atualmente, membro efetivo da liga de Genética Médica. Monitor de Genética Geral nos anos de 2017 e 2018, além de monitor de Semiologia Médica(2020). Co-fundador do COMAD (Congresso Médico Acadêmico da UNIFENAS - 2019) e presidente da II edição em 2020.

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA

CLÍNICA

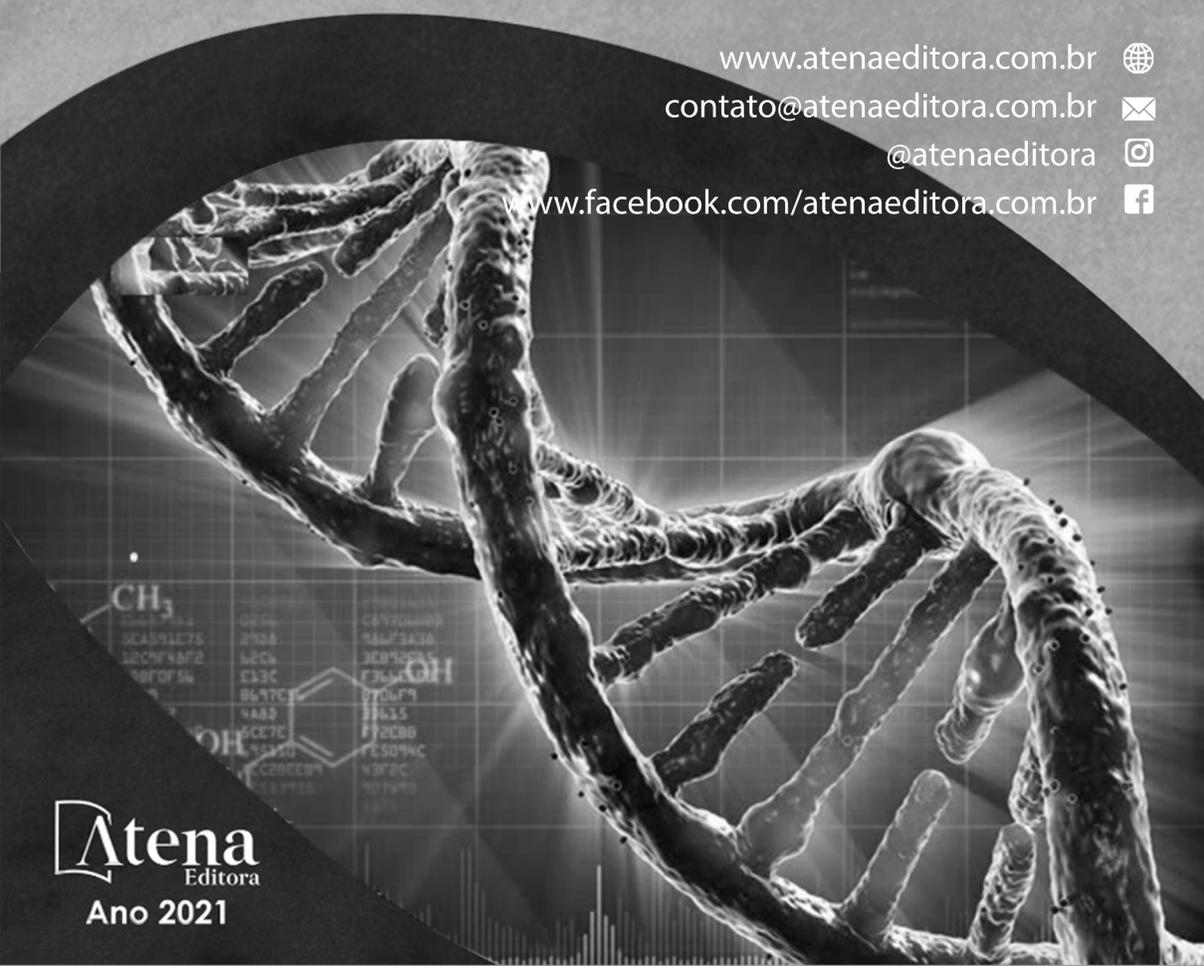
www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora
Ano 2021



GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA

CLÍNICA

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora
Ano 2021

