

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 Federacl 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
Prof^a Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Prof^a 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
Prof^a Dr^a 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
Prof^a 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
Prof^a Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Prof^a Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Dr. Sullivan Pereira Dantas – Prefeitura Municipal de Fortaleza
Prof^a Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Universidade Estadual do Ceará
Prof^a 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 Benevenuti
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

CAPÍTULO 18

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

Data de aceite: 19/05/2021

Livia Bagodi Missura

Francisco Soares Silva Junior

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Louise Madalena Siquara Gomes

INTRODUÇÃO

O hermafroditismo verdadeiro (HV) é uma rara condição definida por indivíduos que apresentam uma disfunção sexual em que possuem tecido ovariano e testicular (2). Essas pessoas podem apresentar ou não genitália ambígua. Na maior parte do mundo, o HV com ambiguidade genital varia de 2 a 1% entre acometidos por essa disfunção sexual.⁸

Ao retomar a mitologia, segundo a obra clássica de Ovídio – *Metamorfoses* –, Hermafrodito era filho de Hermes e Afrodite. Ao vê-lo banhando-se num lago, a ninfa Salmacis teria se apaixonado perdidamente pelo rapaz. Dominada pela luxúria e após várias tentativas de seduzi-lo, Salmacis atirou-se nas águas, levando Hermafrodito para as profundezas e pedindo aos deuses para que os unissem para sempre. Dessa união, resultou algo inesperado: um ser andrógino, com um corpo feminino e um pênis.¹

O primeiro relato foi publicado por Salen em 1899, e até os dias atuais pouco mais de 700 casos já foram publicados na literatura

médica. O cariótipo mais frequente descrito na literatura é o 46,XX, seguido por mosaicismo - uma variação no número de cromossomos nas células do corpo - ou quimerismo (presença de dois materiais genéticos diferentes). Já a gônada mais comumente encontrada é o ovotéstis, isto é, tecido gonadal masculino e feminino no mesmo indivíduo, mas não necessariamente na mesma gônada.^{3,5,8,17}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O processo de diferenciação sexual em humanos envolve uma variedade de genes que atuam desde a diferenciação da gônada em testículo ou ovário (determinação sexual) até a diferenciação dos genitais internos e externos, os quais também são bipotenciais em masculinos ou femininos nas primeiras semanas de vida intrauterina.^{6,9,14}

Esse processo como um todo é classicamente dividido em quatro etapas: a determinação do sexo cromossômico, que é estabelecida na fertilização; a diferenciação das gônadas em testículos ou em ovários; a diferenciação dos genitais internos e externos masculinos ou femininos, a partir de estruturas indiferenciadas presentes no embrião, que é dependente da presença ou ausência de testículos; e a diferenciação sexual secundária, que é a resposta de vários tecidos aos hormônios produzidos pelas gônadas para completar o fenótipo sexual.^{6,9,14}

O desenvolvimento do fenótipo masculino (incluindo descida testicular até a bolsa escrotal) requer a produção normal de hormônios

testiculares: HAM (hormônio anti-mülleriano) e andrógenos. Enquanto no sexo feminino, a ausência da produção desses hormônios determina a diferenciação sexual.⁶

O cromossomo Y sempre foi reconhecido como peça principal para determinação testicular a partir da sua região situada no braço curto (região 1 A1 com 35K). Essa porção, chamada SRY (*Sex-determining region on the Y chromosome*), contém uma região sinalizadora para gônada indiferenciada passar a ser testículo.⁶

No entanto, mesmo o SRY tendo o principal papel na determinação testicular, esse gene não esclarece totalmente o problema da determinação, uma vez que indica ser um processo muito mais complexo do que parece dado que o cromossomo X possui genes importantes, como o DAX-1, para esse processo de diferenciação.^{6,9,14}

A partir da formação testicular, as células de Sertoli secretam o hormônio anti-mülleriano (AMH) cujo papel entre 8 a 12 semanas de vida intrauterina é promover apoptose das células dos ductos de Müller e evitar que se diferenciam a fímbrias, tuba uterina, útero e terço proximal de vagina.⁹

Já a diferenciação das genitálias externa e interna no sexo masculino é um processo dependente totalmente da produção de hormônios sexuais pelo testículo, enquanto que no sexo feminino esse processo independe dos hormônios ovarianos. Neste complexo processo de diferenciação sexual, estão envolvidas muitas enzimas, hormônios e seus receptores e fatores de transcrição. Defeitos nos genes que codificam a síntese de quaisquer destas substâncias determinam o aparecimento das anomalias da diferenciação sexual.⁹

Os genitais externos, assim como as gônadas, também se desenvolvem de precursores comuns: o tubérculo genital, as pregas urogenitais, pregas lábio escrotais e o seio urogenital. No sexo masculino, a testosterona secretada pelos testículos é transformada periféricamente em di-hidrotestosterona (DHT), que age sobre os genitais externos indiferenciados, promovendo sua diferenciação em genitais externos masculinos. Sob a ação da di-hidrotestosterona, o tubérculo genital se diferencia em glândula do pênis, as pregas urogenitais em corpo do pênis, as pregas lábio escrotais em bolsa escrotal e o seio urogenital em próstata.⁶

Enquanto no sexo feminino, aparentemente sem ação hormonal conhecida, e mesmo na ausência de ovários, o tubérculo genital se diferencia em clitóris, as pregas genitais em pequenos lábios, as pregas lábio escrotais em grandes lábios e o seio urogenital na porção inferior da vagina.⁶

Atualmente, a etiologia e patogenia do hermafroditismo verdadeiro não aparece clara na literatura, porém as anormalidades dos cromossomos sexuais, os distúrbios endócrinos durante o desenvolvimento embrionário parecem estar relacionados com esse distúrbio.

Assim, em casos de HV há, no mesmo indivíduo, tecido testicular e tecido ovariano em qualquer combinação: ovário + testículo (forma lateral); ovário + ovotétstis ou testículo + ovotétstis (forma unilateral); ovotétstis bilaterais (forma bilateral). São classificados como portadores de sexo reverso para os pacientes nos quais o sexo genético, determinado pela presença ou ausência do cromossomo Y, não corresponde ao sexo gonadal.⁹

A gônada mais frequentemente encontrada, nesses casos, é o ovotétstis, seguida de ovário e testículo, sendo mais comum que as gônadas com predomínio de tecido testicular

ocorram no lado direito e aquelas com predomínio ovariano no lado esquerdo. A associação gonadal mais descrita na literatura é ovotéstis com ovário, seguida de dois ovotéstis e de ovário com testículo. Porém, muitos hermafroditas verdadeiros podem não apresentar ambiguidade da genitália externa.⁹

A maioria dos pacientes apresenta constituição cromossômica 46, XX (60% dos casos), e em apenas 10%, o cariótipo é homogêneo 46, XY ou há aberração estrutural do cromossomo Y. Mosaicismos variados ou quimeras (46, XX/46, XY) correspondem aos restantes 30% dos casos. A grande questão pendente refere-se a como é possível haver diferenciação testicular em um indivíduo com cariótipo 46, XX e diferenciação ovariana em um indivíduo 46, XY.⁸

Por fim, acredita-se que a explicação dessa anomalia viria da presença desse gene nos indivíduos 46, XX e de alguma alteração em sua função nos casos com cariótipo 46, XY. No entanto, 90% dos HV 46, XX não apresentam o gene *SRY* e são raríssimas as mutações desse gene levando a HV.⁸

A partir de estudos de biologia molecular nos ovotéstis, houve indicação da presença de mosaicismo com *SRY* normal e com mutação, levando a crer que há uma mutação pós-zigótica no *SRY* responsável pela formação desses ovotéstis. Segundo Becker, essa mutação consiste na duplicação invertida do braço curto do cromossomo Y e a parte proximal do braço longo em q11.222, associado com perdas do braço longo distal na banda q11.222.³

A figura 18.1 mostra a representação sistemática da anormalidade genética em casos de HV.

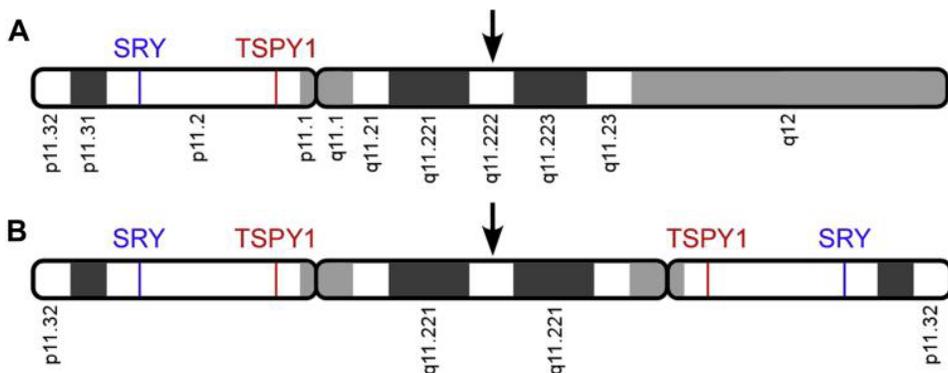


Fig. 18.1: (A) um ideograma normal do cromossomo Y; enquanto em (B) é indicado um ideograma com dissociação do cromossomo Y com a variação em q 11.222.³

Em estudos anteriores, foi relatado o envolvimento de alguns genes nesse distúrbio sexual. São eles gene *SRY* no cromossomo Yp11.2; gene *NR0B1* no cromossomo Xp21.3; gene *NR5A1* no cromossomo 9q33; gene *CBX2* no cromossomo 17 q 25; no gene *MAP3K1* no cromossomo 5q11.2. gene *DHH* no cromossomo 12q13; gene *AKR1C2* no cromossomo 10p15; no gene *ZFPM2* no cromossomo 8q23 e no gene *SOX9* no cromossomo 17q24.⁴

EPIDEMIOLOGIA

Os casos reportados de HV são distribuídos em todos os continentes, mas com frequências diferentes. No quadro 18.1, observamos que os números de casos são mais frequentes na África e na Europa, totalizando 59% dos casos contabilizados. Já na América do Sul e Austrália temos os menores índices de casos.¹²

Continent/country	Cases	Population (million)	PTH/ 100 million
Africa	96	564	17.0
Europe ^a	76	496	15.3
North America ^b	46	345	13.3
Australia	1	16	6.3
USSR	17	276	6.2
South America	12	330	3.6
Asia ^c	35	2853	1.2
Total	283		

^a Europe excluding USSR; ^b North America stands for USA, Canada, Mexico; ^c Asia excluding USSR

Quadro: 18.1: distribuição Geográfica dos 283 casos publicados de HV. A população dos continentes foi estimada entre 1980-1991.¹²

A partir dos dados encontrados na literatura, a desordem no desenvolvimento sexual estabelecida como hermafroditismo verdadeiro engloba menos de 10% de todas as desordens de desenvolvimento sexual e possui uma incidência de aproximadamente 1/100.000 nascidos vivos a partir dos dados coletados desde o primeiro relato até 2016.^{3,4}

De acordo com estudos é difícil estabelecer uma constituição singular cromossômica para os casos de Hermafroditismo Verdadeiro no Brasil e na América do sul por número baixo de casos reportados. Porém, como discutido pela literatura, a partir da análise dos casos de HV, 91 dos 283 eram pretos ou descendentes; e como o Brasil possui um grande número de pessoas pretas e descendentes africanos é esperado que haja uma incidência maior que relatada.^{10,12}

Ao analisar os 120 casos de hermafroditismo verdadeiro, 49 foram diagnosticados antes do 3º ano de vida; 10 casos entre 3-11 anos; 37 casos entre 11-18 anos e 24 casos após os 19 anos. Normalmente, o descobrimento recente ao nascimento desse distúrbio correlaciona-se com anomalias na genitália externa, e se não apresentar, pode vir a descobrir após alguma intercorrência médica. Vale ressaltar também que problemas de confusão de identidade sexual, discordância sexual e muitos distúrbios emocionais foram também descritos nesses casos.¹²

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

As alterações clínicas em pacientes com HV não são suficientes para o diferenciar de outras ambiguidades genitais. Entretanto, pequenas alterações externas na genitália são relatadas, a exemplo de uma genitália feminina aparentemente normal com um clitóris levemente maior e uma genitália masculina normal com a presença de hipospádia, criptorquidia e seio urogenital. Em relação às características sexuais secundárias, as mulheres com HV não apresentam características masculinas, já os homens, apresentam ginecomastia, pelos faciais e corporais escassos. Em mais de 100 casos foram relatados a presença de útero pouco desenvolvido quando gônadas laterais estavam presentes.^{5, 12}



Fig. 18.2: fenótipo ambíguo de homem diagnosticado com TV mostrando o desenvolvimento moderado de ginecomastia.¹⁵

Na histologia, o testículo foi descrito como sendo amarelo, suave, macio e brilhante, já o ovário tem aparência branca e consistência firme. O ovotéstis pode ter suas porções distinguidas macroscopicamente quando os tecidos ovariano e testicular estiverem presentes. Histologicamente, o tecido ovariano de hermafroditas verdadeiros costuma ser bem desenvolvido e de aparência normal, mesmo que fosse parte de um ovotéstis. Na maioria das vezes, folículos primordiais foram encontrados antes da puberdade e folículos em todos os estágios de desenvolvimento com sinais de ovulação a partir da puberdade. Em contraste, o tecido testicular era imaturo e histologicamente anormal em quase todos os testículos ou ovotéstis. Em pacientes jovens, a espermatogônia normal pode ser encontrada, no entanto, em pacientes com mais de 8 anos, predominou-se tecido disgenético sem espermatogônias.^{5, 12}

O sistema de classificação para as alterações da genitália externa em casos de HV baseia-se em 4 classes, como descrito abaixo no quadro 18.1 e ilustrado pela figura 18.3.

11, 13

Classificação	Alterações da Genitália Externa em casos de HV.
Classe I	Genitália feminina normal ou com o clitóris aumentado.
Classe II	Pregas labioescrotais não fusionadas, clitóris aumentado, uretra feminina e óstio vaginal separados, lábios menores presentes ou ausentes, gônadas podem ser palpáveis nas pregas labioescrotais;
Classe III	Pregas labioescrotais parcialmente fusionadas com provável fusão posteriormente, presença de falo com curvatura anormal, hipospádia na região do períneo ou ventral, óstio vaginal presente ou ausente, e as gônadas podem ser palpáveis nas pregas labioescrotais;
Classe IV	Pregas labioescrotais fusionadas, sem distinção de saco escrotal, pênis com curvatura anormal e hipospádia ventral, óstio vaginal presente ou ausente, e gônadas que podem ser palpadas nas pregas labioescrotais;
Classe V	Presença de saco escrotal, que pode ser hipospádico, pênis curto ou normal, curvatura anormal presente ou ausente, hipospádia na região ventral ou na região do períneo sem óstio vaginal, as gônadas podem não ser palpáveis no escroto;
Classe VI	Genitália masculina, pênis pequeno ou normal, curvatura anormal pode estar presente, assim como uma uretra normal ou hipospádica, as gônadas podem não ser palpáveis no escroto

Quadro 18.2: classificação da genitália externa.^{11, 13}

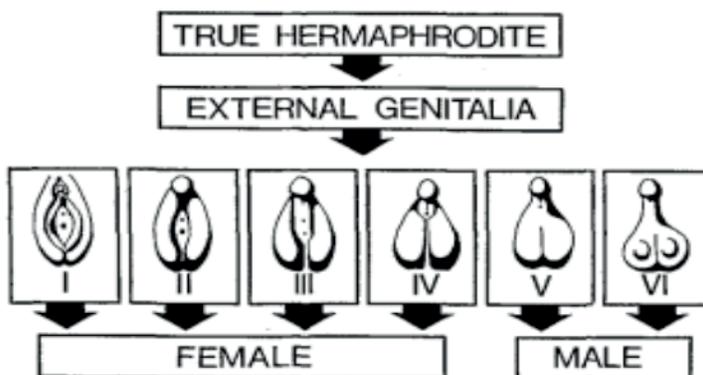


Fig. 18.3: atribuição de gênero e classificação da genitália externa.¹³

DIAGNÓSTICO

Ao exame físico, destaca-se a avaliação da genitália externa, gônadas e posicionamento do meato uretral. Na avaliação das gônadas, deve-se avaliar a localização, tamanho e consistência das mesmas. Gônadas palpáveis em bolsa labioescrotal são testículos ou ovotéstis. A ausência de gônadas palpáveis deixa O pseudo-hermafroditismo ou HV como hipóteses diagnósticas mais prováveis. Quanto à consistência, a palpação de um polo mais macio e um mais rígido pode levantar a suspeita de tecido ovariano e

testicular presentes, caracterizando diagnóstico de HV. O exame do posicionamento uretral se torna importante para a escolha da conduta a ser tomada quanto ao sexo de criação.¹⁷

O diagnóstico histopatológico de HV depende da identificação da presença de tecido ovariano, com folículos ou corpora albicantia, juntamente com a presença de tecido testicular (caracterizada pela presença de túbulos seminíferos com ou sem espermatozoides) em um mesmo indivíduo ou numa mesma gônada (ovotéstis) ou em gônadas opostas, podendo ser classificado, de acordo com o tipo de gônada e sua localização, em: bilateral (30% dos casos), lateral e unilateral- mostrado na figura 18.4. Um HV bilateral ocorre quando há presença de tecidos ovariano e testicular presentes em uma mesma gônada (ovotéstis), em ambos os lados. No HV lateral (20% dos casos), tem-se o testículo de um lado e o ovário do outro, com o ovário sendo frequentemente encontrado do lado esquerdo. Já no HV Unilateral, o ovotéstis está presente em um lado e no outro tem-se um ovário ou testículo, ou uma glândula disgenética.^{5, 11, 15}

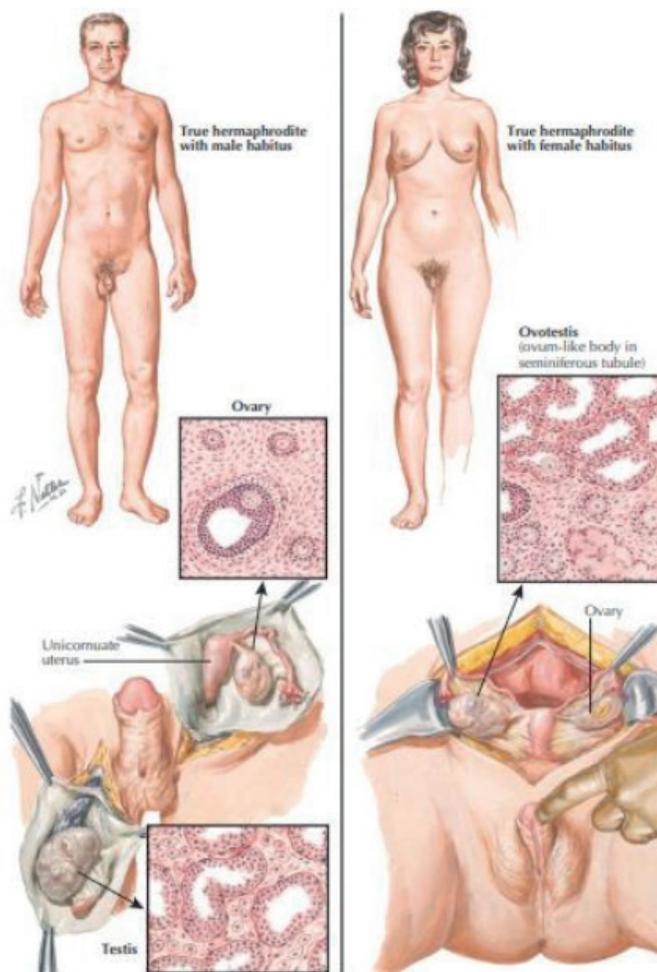


Fig.18.4: esquema de diferenciação de características histológicas para diagnóstico em casos de Hermafroditismo Verdadeiro.¹⁶

A respeito dos hormônios, pacientes com HV frequentemente apresentam valores normais de testosterona compatíveis com a presença de células de Leydig e hormônio anti-mulleriano detectável, compatível com células de Sertoli funcionais.^{5, 11, 17}

A laparoscopia e a laparotomia são processos realizados para avaliação da genitália interna, e também podem ser utilizadas para biópsia gonadal, na dependência da localização da gônada, com estudo anatomopatológico da gônada biopsiada.¹⁷

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento para pacientes com HV inclui uma equipe interdisciplinar, com abordagem holística do paciente e da família, escolhendo a conduta adequada de acordo com a faixa etária em que foi realizado o diagnóstico da capacidade funcional dos genitais internos e externos. A *Intersex Society of North American (ISNA)* recomenda que logo após o diagnóstico de HV, seja feita uma atribuição de gênero e também cirurgias clinicamente necessárias (defeitos uretrais), e que cirurgias para “correção” genital sejam realizadas apenas quando a criança amadurecer o suficiente para tomar decisões sobre seu próprio futuro.¹¹

Em pacientes com HV bilaterais (presença de ovotéstis), em que o ovotéstis possui uma clara demarcação entre o tecido testicular e ovariano, é possível realizar uma dissecação parcial da gônada, preservando o tecido gonadal apropriado para a criação sexual. Entretanto, em pacientes onde o ovotéstis é misturado, ou seja, o tecido testicular é completamente misturado ao ovariano, deve-se realizar a retirada completa do ovotéstis, pois além de possuir atividade hormonal discordante a qualquer sexo, possui elevado risco de malignidade.¹¹

Quanto ao prognóstico, alguns dados literários mostram que 50% a 75% dos casos desenvolveram-se psicologicamente e socialmente como pessoas do sexo masculino. Entretanto, atualmente já se sabe que pacientes com HV criados como sexo feminino possuem vantagens fisiológicas, pois se tem relatos que a maioria dos HV nascem com tecido ovariano, útero e vagina, resultando em uma alta chance de fertilidade. Além disso, por possuírem uma alta porcentagem de órgãos internos e externos funcionais, há maior facilidade na reconstrução de um sistema geniturinário que funcione corretamente.¹¹

Em contraste, os HV homens possuem pouca ou nenhuma chance de fertilidade, pois seus órgãos sexuais são insuficientes, além de possuírem risco de malignidade do tecido testicular disgenético. Estudos recentes mostram que 80% dos casos possuía órgãos femininos sexuais e reprodutivos adequados, o que facilitaria ambas fertilidade e função sexual.¹¹

COMPLICAÇÕES

Pacientes HV diagnosticados tardiamente possuem de 3% a 4% de chances de desenvolver gonadoblastoma ou germinoma no tecido gonadal testicular. Isso pode ocorrer em pacientes que possuem uma porção testicular do ovotéstis disgenética que não foi removida precocemente, resultando em um desenvolvimento anormal da

gônada e consequente aumento no risco de desenvolver tumores. A fim de se evitar tal complicação, pacientes HV XX, criados como homens e com diagnóstico precoce, devem ser gonadectomizados, com colocação de prótese testicular e reposição hormonal na puberdade.^{5, 11}

REFERÊNCIAS

1. ANDROUTSOS, George et al. **Hermaphroditism in Greek and Roman antiquity**. International Journal of Endocrinology and Metabolism, Institute of History of Medicine, University Claude Bernard, Lyon, France, v. 5, n. 3, p. 214-217, 26 jul. 2020.
2. Battiston, F. G., Rampazzo, B., Ferreira, G. A. F., Caregnatto, N., & Zilli, D. C.. **O QUE É HERMAFRODITISMO HUMANO?**. Anuário Pesquisa E Extensão Unoesc Xanxerê, 2, e13281. 2017.
3. Becker, R. E., & Akhavan, A.. **Prophylactic Bilateral Gonadectomy for Ovotesticular Disorder of Sex Development in a Patient With Mosaic 45,X/46,X, idic(Y)q11.222 Karyotype**. Urology case reports, 5, 13–16. 2016.
4. Chen, Chun-Qiao MDa,b; Liu, Zheng PhDc; Lu, Yu-Song MDa; Pan, Min MDa; Huang, Hui MDa,b,□ **True hermaphroditism with dysgerminoma**, Medicine: May 29, 2020 - Volume 99 - Issue 22 - p e20472.
5. **Diretriz Hermafroditismo Verdadeiro: Diagnóstico e Tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: AMB e CRM, 2004.** 8 p.
6. DAMIANI, Durval et al. **Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 45, n. 1, p. 37-47, Feb. 2001.
7. Damiani, D., Fellous, M., McElreavey, K., Barbaux, S., Barreto, E. S. A., Dichtchekian, V., & Setian, N.. **True hermaphroditism: clinical aspects and molecular studies in 16 cases**. European Journal of Endocrinology. 1997.
8. DAMIANI, Durval et al . **Hermafroditismo verdadeiro: experiência com 36 casos**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 49, n. 1, p. 71-78, Feb. 2005.
9. DOMENICE, Sorahia et al. **Aspectos Moleculares da Determinação e Diferenciação Sexual**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 46, n. 4, p. 433-443, Aug. 2002.
10. Guerra Jr., G., Palandi de Mello, M., Godoy Assumpção, J., Morcillo, A. M., Valente de Lemos Marini, S. H., Paiva E. Silva, R. B., ... Maciel-Guerra, A. T.. **True Hermaphrodites in the Southeastern Region of Brazil: A Different Cytogenetic and Gonadal Profile**. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 11(4). 1998.
11. HEIER, Jodie. **A Review of Anatomical Presentation and Treatment in True Hermaphroditism**. Best Integrated Writing, v. 1, n. 1, p. 12, 2014.
12. Krob, G., Braun, A., & Kuhnle, U.. **True hermaphroditism: Geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology**. European Journal of Pediatrics, 153(1). 1994.
13. Luks, F. I., Hansbrough, F., Klotz, D. H., Kottmeier, P. K., & Tolete-Velcek, F.. **Early gender assignment in true hermaphroditism**. Journal of Pediatric Surgery, 23(12), 1122–1126. 1988.
14. MELO, Maricilda Palandi de; ASSUMPÇÃO, Juliana de G; HACKEL, Christine. **Genes Envolvidos**

na **Determinação e Diferenciação do Sexo**. Arq Bras Endocrinol Metab, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 14-25, 17 nov. 2004.

15. Pires, C. R., De Moura Poli, A. H., Zanforlin Filho, S. M., Mattar, R., Moron, A. F., & Debs Diniz, A. L.. **True hermaphroditism-the importance of ultrasonic assessment**. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, *26(1)*, 86–88. 2005.

16. SMITH, Roger P.; TUREK, Paul J.; NETTER, Frank H.; MACHADO, Carlos A. G. **The Netter Collection Of Medical Illustrations: Reproductive System**. 2. ed. [S. l.]: Elsevier, 2016. 305 p. v. 1. ISBN 9780702070358.

17. Van Niekerk WA. **True hermaphroditism: an analytic review with a report of 3 new cases**. Am J Obstet Gynecol 1976;126:890-907.

18. Yordam, N., Alikasifoglu, A., Kandemir, N., Caglar, M., & Balci, S.. **True Hermaphroditism: Clinical Features, Genetic Variants and Gonadal Histology**. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2001.

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

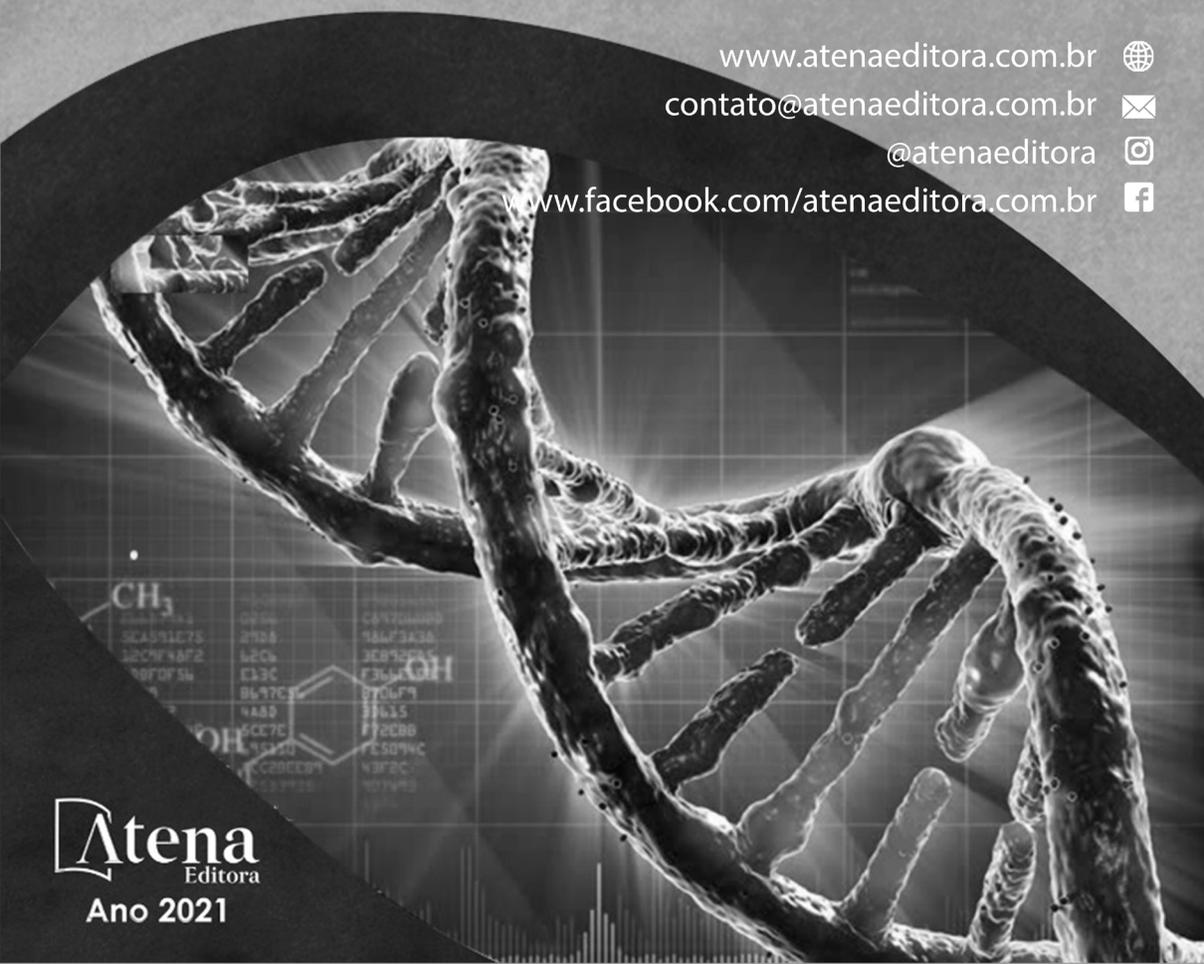
www.atenaeditora.com.br 

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

