

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
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 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

Data de aceite: 19/05/2021

Renata Silva Diniz

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Yago Hiroshi Takemoto

INTRODUÇÃO

A talassemia é uma das doenças monogênicas mais comuns em todo mundo. É uma doença autossômica recessiva em que ocorre defeito na quantidade da produção de globina, que culmina em redução ou ausência das cadeias de globina. (5). Caso essa redução ocorra nas cadeias alfa, classifica-se como alfa talassemia; por outro lado, caso ocorra em cadeias beta, classifica-se como beta talassemia (5).

Tem sua prevalência principalmente localizada no subcontinente indiano, leste e sudeste da Ásia, além da África subsaariana (10). Entretanto, a hipótese é de que esse distúrbio teria sido originado nos Estados Unidos e não no mediterrâneo, pois a malária presente nessa última região poderia encobrir as características clínicas do distúrbio talassêmico, já que ela e a talassemia têm características semelhantes. Foi em 1925 que Dr. Cooley relatou o primeiro caso de beta talassemia, originando assim o nome “anemia de Cooley” para a beta talassemias

major (3)

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

As hemoglobinas são formadas pela parte heme e pela parte globina (*figura 29.1*). A molécula de globina é um tetrâmero formada por duas cadeias beta e duas cadeias alfa, o que determina a hemoglobina adulta (9).

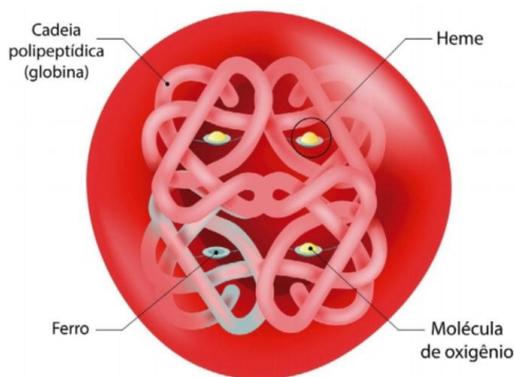


Fig.29.1: estrutura de uma hemoglobina normal

Entretanto, a produção das globinas muda a cada estágio de desenvolvimento. No estágio embrionário, existem as formas Hb Gower 1, Hb Gower 2 e Hb Portland. Com o tempo, essas hemoglobinas são substituídas pela hemoglobina fetal (Hb F), que se mantém presente nos 6 primeiros meses de vida. Após essa idade, a Hb F é substituída pela hemoglobina adulta (Hb A), a qual é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias beta, representando 97% das hemoglobinas no adulto. Dessa forma, no adulto, existe aproximadamente 97% de HbA1, 2%-3%

de HbA2 (composta por duas cadeias alfa e duas cadeias delta) e 1% de Hb F (composta por duas cadeias alfa e duas gama), esses valores estão demonstrados no quadro 29.1 (9).

Tipo de Hb	Porcentagem (%) no Adulto
HbA1	97
HbA2	2-3
HbF	1

Quadro 29.1: porcentagem dos tipos de hemoglobina no adulto.

Pacientes com β -talassemia possuem um acúmulo de cadeias alfa, já aqueles com alfa talassemia possuem acúmulo de cadeias beta. A gravidade da doença está relacionada ao grau de desequilíbrio entre as cadeias de globina (9).

Alfa talassemias (α -Talassemia)

São resultados de deleções de um ou mais genes alfa disposto no cromossomo 16 (figura 29.2), ocasionando acúmulo de cadeias beta. Sua classificação ocorre da seguinte forma (figura 29.3): o paciente pode ter apenas uma deleção ($\alpha\alpha/_{-}$); duas deleções, que podem ser heterozigotos ($\alpha\alpha/_{-}$) ou homozigotos ($_{-}/_{-}$); três deleções ($\alpha_{-}/_{-}$) ou quatro deleções ($_{-}/_{-}$). Esta última forma é chamada de Hemoglobina de Bart (9).

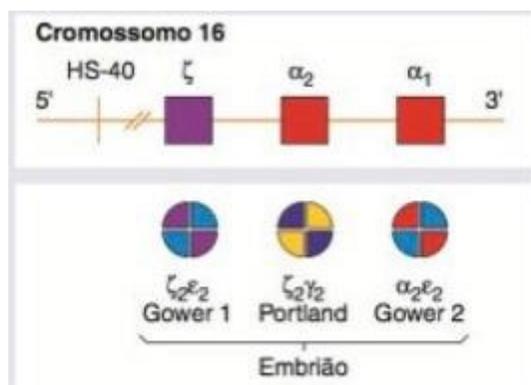


Fig.29.2: genes alfa dispostos no cromossomo 16

Possuem um espectro fenotípico bem amplo, podendo variar de formas assintomáticos até formas letais. A manifestação de sintomas críticos ocorre apenas quando existem 3 ou 4 deleções, provocando doença da Hb H ou Hidropsia fetal, respectivamente (9).

Talassemia Alfa

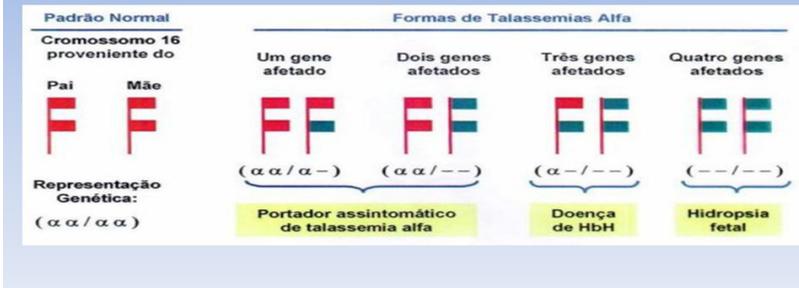


Fig.29.3: formas da talassemia alfa

Beta talassemias (β -Talassemia)

Ocorrem devido à diminuição da síntese de beta globinas, o que surge como consequência de mutações pontuais no gene da cadeia beta, presente no cromossomo 11 (figura 29.4) (9).

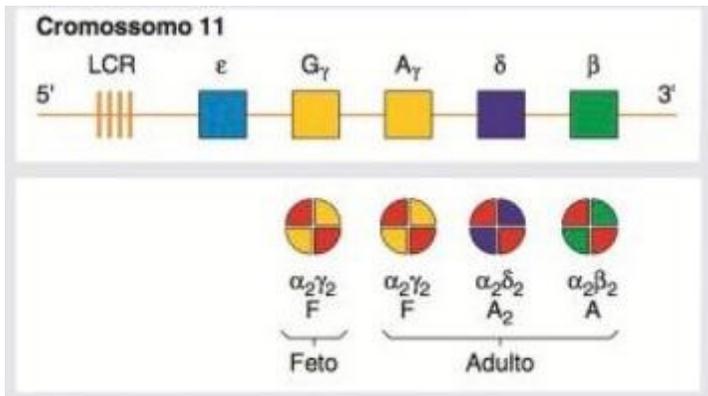


Fig.29.4: genes dispostos no cromossomo 11

Sua classificação ocorre da seguinte forma (figura 29.5): beta (+) para produção reduzida, e beta (0) para produção ausente. Assim, de acordo com as combinações desses genes, surgem variabilidades fenotípicas que são designadas como beta talassemia menor, composto por heterozigose de um gene de beta-globina não afetado e outro afetado, seja um beta (+), seja um beta (0); beta talassemia intermédia e maior, composto por beta (+) ou beta (0), seja em homozigose, seja em heterozigose. A diferenciação dessas variáveis não está no genótipo, mas sim na gravidade clínica da anemia. (9).

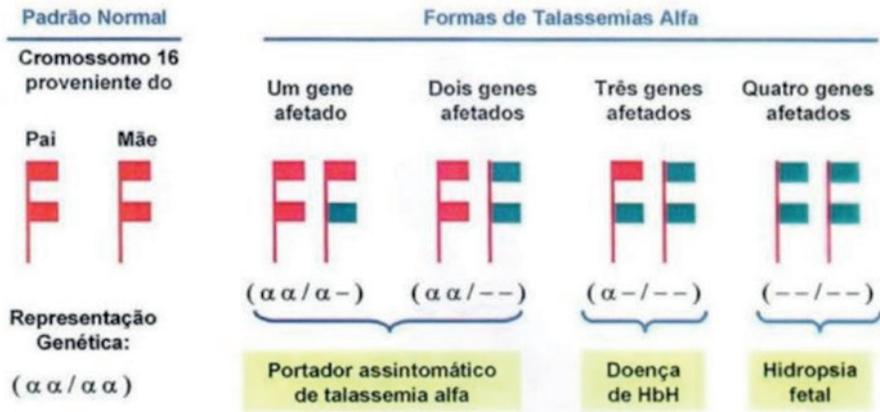


Fig.29.5: formas de Talassemia Beta

Dentre as alterações que ocorrem em pacientes com β -talassemia, destacam-se eritropoiese ineficaz, proliferação de precursores eritróides com expansão medular, colelitíase, anemia, defeitos no crescimento, nos órgãos e na função vascular, deformidades ósseas e baixa massa óssea, hematopoese extramedular, potencial protrombótico e sobrecarga de ferro (10).

A hipercoagulabilidade tende a ser mais grave em pacientes com β -talassemia do que em pacientes com α -talassemia. Nas α -talassemia, a hemólise periférica e a anemia crônica são as principais alterações. Já nos pacientes com β -talassemia, a eritropoiese ineficaz é a principal alteração (10).

EPIDEMIOLOGIA

As talassemias são prevalentes desde a África subsaariana até o subcontinente indiano e leste e sudeste da Ásia (figura 29.6) (10). Os pacientes dessa região com mutações talassêmicas obtiveram uma vantagem contra a malária por *Plasmodium falciparum*, pois há uma considerável sobreposição da prevalência de ambas condições (5).

Contudo, devido à migração, a talassemia adquiriu importância também em países desenvolvidos, como Estados Unidos e Canadá (10).

As formas mais graves das α -talassemias tem alta frequência em partes do Mediterrâneo e sudeste da Ásia. Já as α -talassemias ($\alpha\alpha/\alpha_0$) têm alta frequência no cinturão tropical da África subsaariana até o Oriente Leste; sul da Ásia e sudeste da Ásia (figura 29.6). (12).

As β -talassemia se espalham no cinturão tropical em variada frequência e cada mutação ocupa uma das regiões do cinturão tropical (figura 29.6). (12).

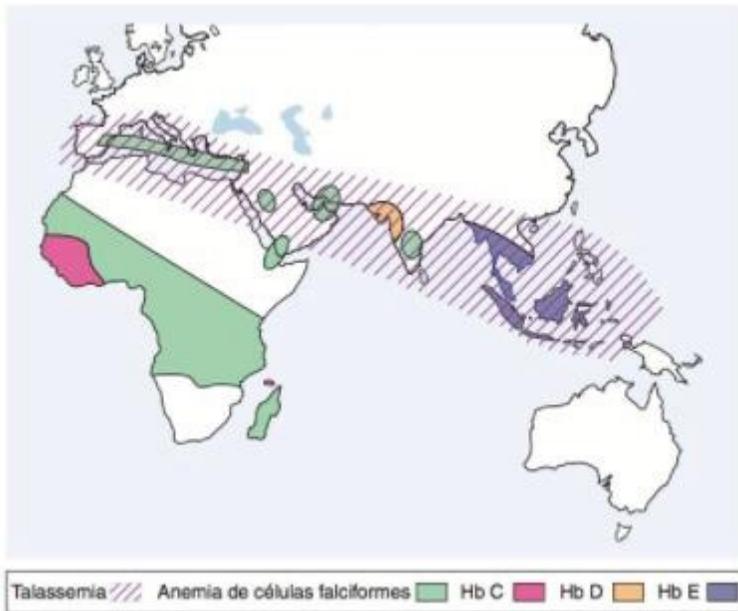


Fig.29.6: distribuição Mundial da Talassemia e outras hemoglobinopatias.

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A hidropsia fetal é a forma mais grave das alfa talassemias. O feto normalmente morre intraútero ou logo após nascimento, uma vez que essa condição é incompatível com a vida. Isso ocorre principalmente devido à presença da Hemoglobina de Bart, hemoglobina essa composta por quatro cadeias beta, isto é, caracterizada pela ausência total das cadeias alfa. Essa hemoglobina presente na hidropsia fetal não consegue liberar oxigênio para os tecidos, levando à hipóxia, anemia, icterícia, esplenomegalia, palidez, deformidades ósseas e até anomalias fetais (9).

Já pacientes portadores da forma HbH produzem 30% a menos da quantidade de globinas alfa. Sendo assim, essa forma apresenta uma clínica mais branda que a hidropsia fetal (9). A instabilidade dessa hemoglobina faz com que haja hemólise moderada, uma vez que as células vermelhas são destruídas precocemente devido à precipitação de Hb H (10).

Tanto a beta talassemia quanto a alfa talassemia têm alterações clínicas que variam dependem da gravidade provocada pela deleção (alfa talassemia) ou mutação (beta talassemia). Nas beta talassemia, a forma talassemia major é a que mais tem manifestações clínicas como a facie de esquilo (figura 29.7) e alteração radiológica com expansão medular (figura 29.8) (11).



Fig.29.7: manifestação clínica da beta talassemia major. Proeminência de osso frontal e parietal, crânio com bossas e maxilares aumentados.



Fig.29.8: alteração "fios de escova" em uma radiografia de crânio de um paciente com beta talassemia maior.

Nas beta talassemias, pacientes com o tipo beta talassemia major, quando não diagnosticados precocemente e tratados, podem apresentar anemia grave, diarreia, palidez,

irritabilidade, hepatoesplenomegalia, crises frequentes de febre, retardo de crescimento, icterícia, valgo genuíno, expansão de medula óssea, hipertrofia maxilar, deformidades ósseas longas. (11).

Já os pacientes com beta talassemia intermédia têm sintomas mais brandos, sem necessidade de hemotransfusão. Crianças a partir dos dois anos podem apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Nos adultos, esse tipo de beta talassemia pode provocar fadiga e palidez. Devido à hemólise de longa data, tanto os pacientes com beta talassemia major quanto intermedia podem apresentar doenças na vesícula biliar secundária a cálculos. (11).]

DIAGNOSTICO

O diagnóstico das talassemias depende de uma união entre diagnóstico clínico e laboratorial e da capacidade do médico em diferenciar os quadros de beta talassemia (talassemia menor e talassemia maior). (11)

A talassemia maior é caracterizada por pacientes com clínica de anemia grave, de aparecimento precoce e que requer transfusão sanguínea e quelação de ferro. Por outro lado, na talassemia menor o paciente apresenta exame físico normal, cursando com anemia leve e assintomática na maioria das vezes. Como esta última é uma condição em que o indivíduo é heterozigoto (apenas um gene beta ausente), esses pacientes não necessitam de transfusões. Os pacientes com talassemia intermediária apresentam manifestações clínicas intermediárias entre as duas formas anteriormente descritas, cuja gravidade pode variar e até mesmo necessitar de transfusões (11).

Clinicamente, pacientes com b-talassemias maior podem apresentar crises hemolíticas graves e cursar com esplenomegalia, baixo nível de hemoglobina, sintomas anêmicos e sinais de hemólise. Assim, recomenda-se acompanhar o paciente de 3 a 6 meses para avaliar a gravidade da clínica e definir a necessidade de transfusão e tratamento (11).

Diagnóstico clínico

Na alfa talassemia com genótipo homozigoto (presença de Hemoglobina de Bart), a anemia é grave e ocorre ainda intraútero, evoluindo para hidropsia fetal. Por conseguinte, os pacientes não sobrevivem sem transfusões sanguíneas uterinas e durante a vida (11).

Na beta talassemia, os pacientes apresentam a hemoglobina H. A anemia está presente desde o nascimento, sendo rotineiramente acompanhada por icterícia. Esses casos necessitam de transfusões sanguíneas regulares (11).

As primeiras manifestações clínicas da talassemia maior ocorrem após os 6 meses de vida, quando os genes da gama globina são fisiologicamente desligados para que a hemoglobina fetal possa ser substituída pela hemoglobina A. Contudo, como esses pacientes não possuem a hemoglobina A, ocorre o aparecimento da hemoglobina H, a qual forma uma hemácia diferente, que é detectada como tal pelo baço e sofre hemólise (11). No exame físico, são observados sinais de anemia e hemólise, como icterícia, palidez, irritabilidade, deficiência do crescimento, esplenomegalia e hepatomegalia, se não tratados esses pacientes podem apresentar eritropoiese extra medular e desenvolver alterações

ósseas (11).

Diagnóstico Laboratorial

Para o diagnóstico adequado das talassemias, é preciso analisar amostras de sangue, DNA e eletroforese de proteínas (10).

- **Índices de glóbulos vermelhos (VCM e hemoglobina)**

Para triagem de talassemias, utiliza-se o VCM (volume corpuscular médio). Quando este é inferior a 80 fL junto com o MCH (hemoglobina corpuscular média) inferior a 27 pg, define-se uma anemia microcítica e hipocrômica, chamando atenção para a hipótese diagnóstica de talassemia (11).

- **Interpretação de esfregação de sangue periférico**

A morfologia das hemácias talassêmicas é caracterizada por microcitose, hipocromia, anisocitose (variação do tamanho das células) e poiquilocitose (variação da forma das células). A anisopoiquilocitose resulta de uma morfologia anormal das hemácias que abrange esquizocitos, células em alvo, policromasia e eritroblastos (hemácias jovens na corrente sanguínea). O número de eritroblastos relaciona-se à gravidade da anemia, pois quanto mais grave a anemia, maior a hemólise, maior a esplenomegalia e mais células jovens a medula joga na corrente sanguínea (11).

- **Eletroforese**

A eletroforese difere os vários tipos hemoglobinas, pois elas se movem em diferentes velocidades no gel através de um campo elétrico (2). Assim, esse método permite identificar e quantificar qual tipo de hemoglobina está presente no sangue paciente.

TRATAMENTO

Talassemias dependentes de transfusão

Os pacientes que costumam precisar de transfusão sanguínea são aqueles com beta talassemia major - pois já que são homocigotos para a ausência do gene beta, desenvolvem anemia grave e apresentam hemoglobina H - e aqueles poucos sobreviventes da forma mais grave da alfa talassemia (hidropsia fetal). (11).

Talassemias não dependentes de transfusões

A necessidade de transfusão sanguínea é rara em pacientes portadores de beta talassemia menor. Os momentos que podem exigir transfusão nesses pacientes são aqueles que cursam com maior estresse fisiológico, como infecção e gravidez, e também quando existem complicações da doença. (11).

Terapia quelante

Atualmente existem três principais quelantes de ferro usados para tratar a sobrecarga de ferro livre: deferoxamina em injeção subcutânea ou intravenosa; deferiprona oral e deferasirox oral.

Esplenectomia

A esplenectomia funciona como alternativa ou como método adjuvante à transfusão. Pacientes com TDT (talassemia dependente de transfusão) geralmente não precisam passar pela retirada do baço, de forma que essa cirurgia é mais comum para NTDT (talassemia não dependentes de transfusão). Em muitos casos, essa medida é suficiente para melhorar a anemia leve e assim evitar as transfusões que podem ser necessárias nos momentos de estresse ou complicação (10).

A remoção do baço aumenta da coagulação sanguínea, pois diminui a eliminação de glóbulos vermelhos procoagulantes e ativadores de plaquetas. Assim, esses pacientes possuem de 4 a 5 vezes mais chance de evoluírem com trombose e hipertensão pulmonar (10).

Atualmente a retirada do baço é indicada para pacientes que não podem receber transfusão e terapia de quelação de ferro, bem como para pacientes com hiperesplenismo sintomático. Após a esplenectomia, é preciso usar vacinas, antibióticos e profilaxia com aspirina (10).

Transplante de células tronco

O transplante de células hematopoiéticas mutantes é a única terapêutica curativa da talassemia, pois corrige a eritropoiese ineficaz (10).

PROGNOSTICO

Quanto ao prognóstico, deve-se considerar que a talassemia é uma doença progressiva, a qual a gravidade aumenta conforme o paciente avança na idade. O tratamento eficaz melhora a expectativa e a qualidade de vida desses pacientes, além de diminuir o risco de complicações da talassemia. Em indivíduos com mais de 40 anos é necessário que se tenha atenção para as doenças cardiovasculares e para os cânceres que são comuns nesses pacientes (10).

COMPLICAÇÕES

As talassemias causam complicações sistêmicas decorrentes da eritropoiese ineficiente, hemólise, eritropoiese extra medular e sobrecarga de ferro livre (4).

Nas talassemias, há formação de cadeias instáveis de alfa globina e consequente formação de tetrâmeros, os quais sofrem morte prematura na medula por eritropoiese ineficiente e hemólise periférica. A hemólise crônica pode cursar com colelitíase por acúmulo de bilirrubina indireta do metabolismo da protoporfirina e efeitos no crescimento de órgãos e função vascular, além de causar hepatoesplenomegalia (10).

A sobrecarga de ferro livre na talassemia pode acontecer por fatores como a eritropoiese ineficaz que causa aumento da absorção do ferro mediada pelo aumento da hepcidina ou é secundária a transfusões regulares, esse ferro livre se acumula nos tecidos, causando toxicidade (10).

Complicações cardíacas

Insuficiência cardíaca

Os problemas cardíacos são os que mais levam os pacientes com TDT (talassemia dependente de transfusão) ao óbito. Os pacientes dependentes de transfusão têm sobrecarga cardíaca de ferro pela transfusão, enquanto nos pacientes com NTDT (talassemia não dependente de transfusão), o ferro acumula-se menos no coração e acumula-se mais no fígado (4).

Na TDT, o paciente pode evoluir com insuficiência cardíaca devido ao acúmulo de ferro nos miócitos, principalmente nos ventrículos. Além disso, o ferro livre pode afetar o funcionamento dos canais de cálcio e prejudicar a contração do miocárdio. Esses pacientes apresentam evolução típica de insuficiência cardíaca: dispneia, edema de membros inferiores e congestão hepática (4).

Outra causa de problemas cardíacos em pacientes com talassemia é a sobrecarga do coração causada pela anemia crônica, sendo esses indivíduos dependentes ou não de transfusão (4).

Arritmias

O ferro livre pode causar atrasos na condução elétrica do coração e bloqueios cardíacos. Como consequência, o paciente pode desenvolver atividade elétrica ectópica e assim necessitar de tratamento profilático com betabloqueadores (4).

Complicações hepáticas

Os problemas hepáticos nesses pacientes são multifatoriais, causados pela hepatite viral e pela sobrecarga de ferro. O ferro livre entra nas células hepáticas e gera espécies reativas de oxigênio que causam danos a proteínas de DNA, lipídios e organelas. Dessa forma, esses indivíduos podem cursar com fibrose hepática (4).

Complicações endócrinas

Hipogonadismo hipogonadotrópico (HH)

Hipogonadismo secundário é comum em TDT e é causado pelo depósito precoce de ferro na hipófise e nas gônadas e também pode ter relação com a anemia do lactente. Essas alterações se tornam mais evidente com a puberdade, quando os homens podem ter atraso na maturação sexual, redução da libido e disfunção erétil, além de ter a espermatogênese prejudicada e baixa contração de testosterona. As mulheres com HH não apresentam desenvolvimento puberal, isto é, cursam com ausência de características sexuais secundárias e baixas concentrações de hormônios sexuais. Essas pacientes

necessitam de terapia de reposição hormonal para evitar uma possível infertilidade (4).

Deficiência do hormônio do crescimento (GH)

A deficiência do GH pode ser vista em pacientes com talassemias e geralmente é concomitante à redução dos níveis de hormônios da hipófise (4).

Diabetes

O diabetes é encontrado em 20% a 30% dos indivíduos com talassemias e é causado pelo excesso de ferro livre. Os fatores de risco envolvem baixa adesão ao tratamento e início tardio da terapia com quelação de ferro. É importante ressaltar que o teste de padrão ouro para diabetes (hemoglobina glicada) não pode ser feito em pacientes portadores de hemoblobinopatias, pois neles há alterações no equilíbrio da hemoglobina, assim é necessário usar a dosagem da frutosemia (4).

Outras complicações

A anemia crônica da talassemia cursa com hemólise e expansão da medula óssea, pois as alterações genéticas que levam aos defeitos na hemoblobina cursam com uma eritropoiese ineficiente e para tentar compensar essa deficiência há o desenvolvimento de eritropoiese extramedular. A prevalência dessa complicação é mais comum em NTDT que em TDT (20% e 1%, respectivamente). (4).

REFERÊNCIAS

1. ANTUNES, SR. et al. **Hematologia Clínica**. Porto Alegre: Grupo A Educação S.A.,2019.P.1-233.
2. DEVANESAN, Sandhanasamy. **Diagnosis of thalassemia using fluorescence spectroscopy, auto-analyzer, and hemoglobin electrophoresis: A prospective study**. Journal of Infection and Public Health. Elsevier, v. 12, Número, p. 585-590, 2019
3. Khan I, Shaikh H. Cooley **Anemia**. [Updated 2020 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557522/>
4. MARCON, Alessia. **Clinical Complication and Their Management**. Hematology Oncology Clinics of North America; Elsevier, v. 32, Número, p. 223-236, 2017
5. METTANANDA, Sachith; HIGGS, Douglas R.. **Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia**. Hematology/oncology of North America, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 177-191, abr./2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.003>>. Acesso em: 17 mai. 2020.
6. MOSS, A. Victor Hoffbrand e Paul A.H. **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
7. M. Sirisena, C.S. Birman, A.J. McKibbin, K.J. O'Brien, Bilateral auditory ossicular expansions in a child with beta-thalassemia major: case report and literature review, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2018), doi: 10.1016/j.ijporl.2018.06.046.
8. NAOUM, P.C. Doenças dos Eritrócitos: Academia de Ciência & Tecnologia. São Paulo,2001.

9. SHANG, X; XU, X. **Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know.** Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, [S.l.], v. 39, n. 1, p. 3-15, fev./2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.012>>. Acesso em: 17 mai. 2020.
10. TAHER, Ali T; WEATHERALL, David J; CAPPELLINI, Maria Domenica. **Thalassaemia.** Lancet, [S.l.], v. 391, n. 10116, p. 155-167, jul./2017. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31822-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6)>. Acesso em: 17 mai. 2020.
11. VIPRAKASIT, Vip; EKWATTANAKIT, Supachai. **Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia.** Hematology/oncology clinics of North America, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 193-211, abr./2018. Disponível em: <<https://doi.org/doi:10.1016/j.hoc.2017.11.006>>. Acesso em: 17 mai. 2020.
12. WEATHERALL, David J.. **The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia.** Hematology/oncology of North America, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 165-175, abr./2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.008>>. Acesso em: 17 mai. 2020.
13. WILLIAMS, Thomas N; WEATHERALL, David J. **World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies:** subtítulo do artigo. Cold Spring Harbor Perspective in Medicine: subtítulo da revista, [S.l.], v. 2, n. 9, set./2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011692>.. Acesso em: 6 jun. 2020.

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

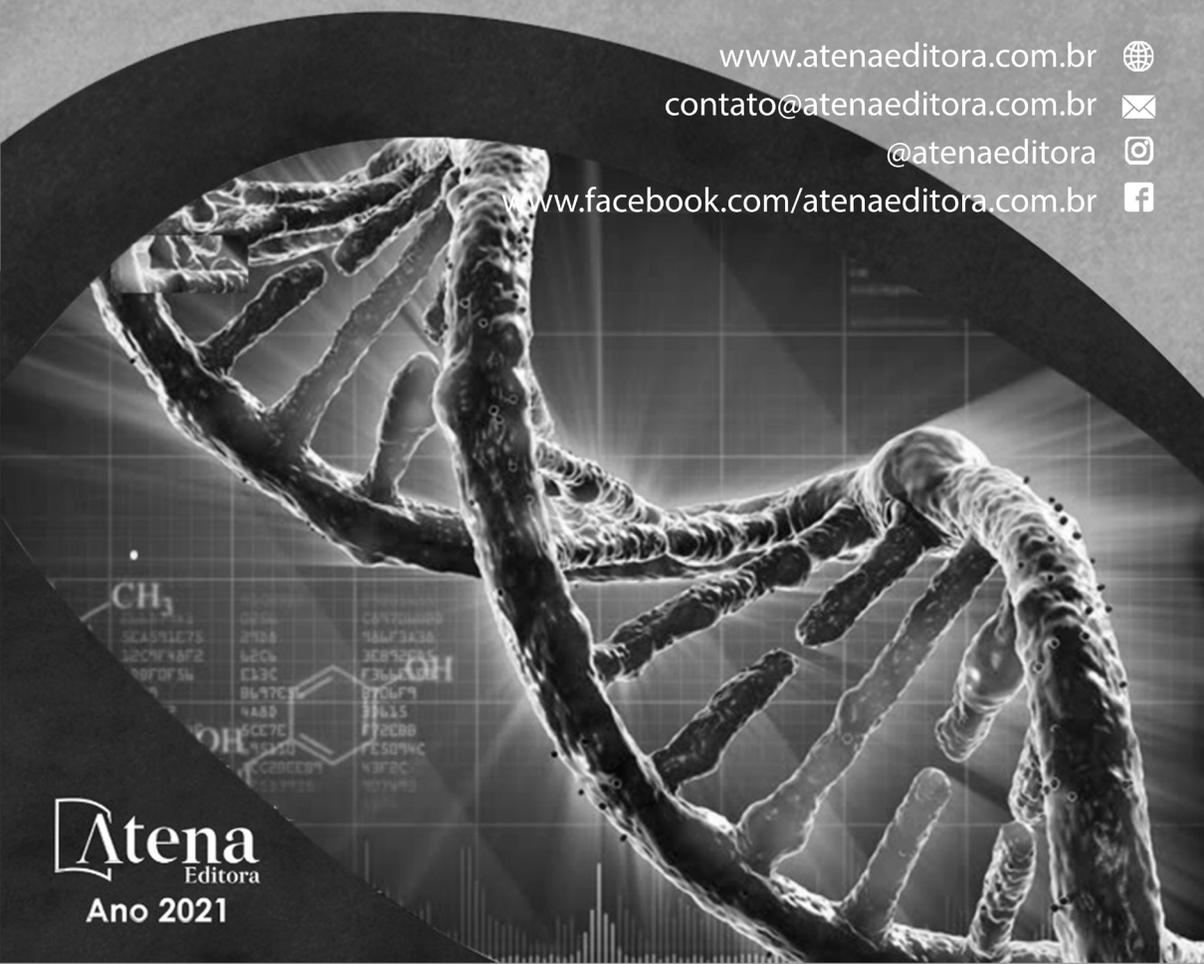
www.atenaeditora.com.br 

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

