

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

Matheus Paravizo Lello Santos

Sérgio Antônio Murad Neto

Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Álvaro Guimarães Souza Filho

INTRODUÇÃO

No ano de 1926, em uma das ilhas Aland, dentro do arquipélago do mar Báltico, um médico finlandês chamado Erik von Willebrand descreveu os primeiros casos de uma patologia hemorrágica herdada, a qual nomeou como doença de Von Willebrand (VWD). Ele acreditava que a causa subjacente desse sangramento era uma disfunção plaquetária grave associada à anormalidade da parede do vaso e, essa condição recebeu o nome de pseudo-hemofilia hereditária. Hoje, é sabido que a família que obteve assistência por Erik, foi afetada pela VWD tipo 3 e que o fenótipo de sangramento grave foi consequência da ausência da proteína adesiva pró-coagulante, fator de von Willebrand (VWF).¹

A VWD é considerada a doença hereditária hemorrágica mais comum no mundo, juntamente com as hemofilias A e B, por alterarem os fatores de coagulação. Existem três tipos mais importantes de variações dessa condição.^{2,8}

A doença de von Willebrand (VWD) é um distúrbio hemorrágico herdado que

resulta de uma deficiência ou disfunção do fator de von Willebrand (VWF), uma grande proteína plasmática multimérica que funciona na hemostasia primária e secundária. Esse fator promove a adesão plaquetária nas lesões presentes no vaso através de seus locais de ligação ao colágeno e glicoproteína plaquetária Ib α . Além disso, o VWF também protege o fator VIII da proteína de coagulação circulante (FVIII).^{11,13,16}

Diferente da hemofilia, a patologia de von Willebrand tem caráter autossômico dominante na maioria dos pacientes e, possui classicamente tempo de sangramento alargado com número de plaquetas normais. Contudo, a maioria dos casos apresenta-se de forma branda. Devido à sua complexidade, seu diagnóstico costuma ser difícil e trabalhoso, pois somente alguns testes podem estar anormais, fazendo com que a investigação laboratorial exija um conjunto de determinações que avaliem quantitativamente e funcionalmente o FVW e o FVIII.^{16,17,21,24,33,36,37}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A patologia molecular dessa condição representa uma gama de mecanismos genéticos, alguns dos quais agora estão muito bem caracterizados e outros que ainda estão sob investigação, como o locus e regulação do gene desencadeante pela manifestação do fator de Von Willebrand.^{2,42,43}

A doença de von Willebrand ocorre devido à mutação no gene que codifica o VFW, que está localizado no braço curto do cromossomo

12. Essa enfermidade é caracterizada por deficiência na qualidade ou quantidade do fator de Von Willebrand. Esse fator é uma glicoproteína plasmática multimérica grande que medeia a adesão plaquetária à matriz subendotelial e atua como portadora do fator VIII de coagulação. Ademais, desempenha no plasma um papel fundamental na hemostasia primária.^{8,17,24,33}

A síndrome de Von Willebrand pode ocorrer raramente em associação com uma variedade de condições, incluindo neoplasias sólidas e hematológicas, distúrbios autoimunes e cardiovasculares. De tal modo, desde 1967, quando o primeiro caso foi descrito, muitos pesquisadores relataram a associação entre VWD (doença de Von Willebrand), AVWS (síndrome de Von Willebrand adquirida) e angiodisplasias.^{36,37,38,41,42}

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Von Willebrand tem seus níveis reduzidos de VWF relatados em até 1% da população. No entanto, a prevalência da patologia sintomática é muito menor, com estimativas em torno de 1 em 1000 (0,1%). O Subcomitê Científico e de Normalização da VWF (SSC) da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), direcionou a classificação da VWD em três tipos: Tipo 1, que é uma deficiência quantitativa parcial da VWF; tipo 2, que possui deficiências qualitativas do VWF; e tipo 3, representada pela deficiência praticamente completa do VWF. Além disso, o tipo 2 é ainda classificado em quatro subtipos, sendo tipo 2A, 2B, 2M e 2N, dependente da variante qualitativa presente. Sobretudo, o tipo 1 é o mais comum, representando aproximadamente 75% dos casos de VWD.^{30,31,33}

É o distúrbio hemorrágico mais comum em mulheres, obtendo uma prevalência estimada de 1,6 milhão nos Estados Unidos. Essa patologia tem como sintoma mais comum em mulheres, o sangramento menstrual intenso, ocorrendo em até 93% dos pacientes. De tal forma, o início de sangramento menstrual intenso na menarca é geralmente o primeiro sinal da doença de Von Willebrand.^{20,30,43,44,45}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com DVW podem apresentar sangramento da mucosa, incluindo epistaxe, menorragia (no sexo feminino), gengivorragia, hematomas fáceis, sangramento gastrointestinal, sangramento cirúrgico (particularmente envolvendo superfícies mucosas, como amigdalectomia ou extração do dente do siso) e, em casos raros, sangramento nas articulações. Dentre esses sintomas, a menorragia pode ser o único sintoma nas mulheres e acaba se iniciando principalmente na menarca, podendo ser incapacitante. Devido a influência da herança, a maioria dos pacientes tem um histórico familiar de sintomas de sangramento, embora possam variar entre os membros da família afetados.^{16,17,20,23}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e a classificação da Doença de Von Willebrand são imprescindíveis

para que o tratamento e aconselhamento genético sejam realizados da maneira correta. Ademais, devido à sua variada apresentação clínica, é de extrema importância a realização de diagnósticos diferenciais.^{6, 39}

A seguir será descrita e discutida uma sequência de passos para que essa doença seja de fato suspeitada e posteriormente diagnosticada. O primeiro passo envolve a avaliação do histórico de sangramento familiar e do paciente, como também o seu score (ferramenta que tem como resultado o possível grau e sítio do sangramento) para exclusão de outras causas, como tumores ou rompimento de vasos. Em geral, defeitos na homeostase (como no caso da DVW) estão ligados a múltiplos sítios de perda sanguínea e, ocorrem na maioria dos casos na região cutaneomucosa, seja na forma de epistaxe, sangramento gengival, no trato gastrointestinal e menorrágia. Além disso, aqueles pacientes que apresentaram perda sanguínea exacerbada durante cirurgias, extração dentária ou pós-traumática, merecem receber um screening de sua homeostase. De tal modo, quando a história familiar, história do paciente e/ou as características do sangramento indicarem um possível comprometimento da sua homeostase, exames laboratoriais devem ser realizados, dando início ao segundo passo do processo diagnóstico. Em princípio, a hemostasia primária deve ser avaliada pela contagem de plaquetas e pelo tempo de sangramento (TS) ou PFA-100™. A contagem de plaquetas estará reduzida apenas no tipo 2B da DVW e normal nos demais tipos, devido à uma mutação que favorece a capacidade de ligação do FVW a plaquetas, aumentando seu sequestro e resultando na trombocitopenia. Já o TS e o PFA-100™ estarão alargados na maioria dos casos. Ainda assim, a análise da hemostasia secundária é necessária para aumento da sensibilidade do diagnóstico.^{4, 6, 7, 12, 14, 27}

Para análise da hemostasia secundária, devem ser avaliados o tempo de trombroplastina parcial ativada (TTPa) e o tempo de protrombina (TP). Na DVW, em decorrência da diminuição do FVIII sérico, há um comprometimento na via intrínseca da coagulação, o que reflete em um TTPa alargado, mas sem alteração do TP, uma vez que ele representa a via extrínseca da cascata de coagulação. Portanto, nesse segundo passo, um aumento no TS, aliado a um TTPa alargado podem sugerir a DVW. Entretanto, casos com fenótipo mais brando da Doença podem passar despercebidos.⁶

Caso os passos anteriores estiverem em concordância com a DVW, se inicia o terceiro passo do processo diagnóstico. Essa fase inclui testes que determinam a quantidade de Fator Von Willebrand circulante, a atividade de ligação do FVW a plaquetas e a atividade do FVIII.²⁷

A quantidade de FVW circulante é medida pelo método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), a partir do número de antígeno FVW (VWF:Ag). Esse teste só é de fato conclusivo no diagnóstico da DVW tipo 3, onde há ausência do FVW (<0,03UI/mL). Dessa forma, apesar de estar diminuído nos tipos 1 e 2 da doença, esse teste necessita ser aliciado a clínica do paciente e outros exames para o diagnóstico mais preciso.³⁵

A atividade de ligação do FVW a plaquetas, pode ser medida pelo método ELISA por três ensaios diferentes, sendo eles: VWF:RCO, VWF:GPIbR e GPIbM. Entretanto, o primeiro deles, recentemente, se demonstrou com baixa sensibilidade e pouco preciso, enquanto os demais atenderam melhor esses critérios. Este exame tem por finalidade avaliar qualitativamente a ligação do FVW a glicoproteína Ib plaquetária, colágeno e FVIII.

Portanto, na DVW tipo 1, a menor quantidade de FVW circulante reflete em um valor da atividade de ligação do FVW diminuído proporcionalmente. No tipo 2, devido a alteração na qualidade do FVW, esse valor está reduzido (com exceção do tipo 2N, que estará normal). Por último, no tipo 3, devido à extrema redução do FVW, será indicado no exame uma atividade de ligação extremamente reduzida.²⁷

Agora sobre o terceiro exame (FVIII:C), é importante lembrar que o FVW é responsável por se ligar ao FVIII e aumentar a sua meia-vida. Logo, uma redução na quantidade do FVW (tipo 1 e 3 da DVW) ou uma redução na ligação do FVW ao FVIII (tipo 2 da DVW) ocasionariam a diminuição do FVIII circulante. Contudo, nos tipos 1 e 2 (com exceção do 2N, pela interrupção da função carreadora do FVW) o FVIII:C é variável, podendo ser normal ou reduzido. Já nos tipos 2N e 3, o FVIII:C está de fato reduzido.⁴⁰

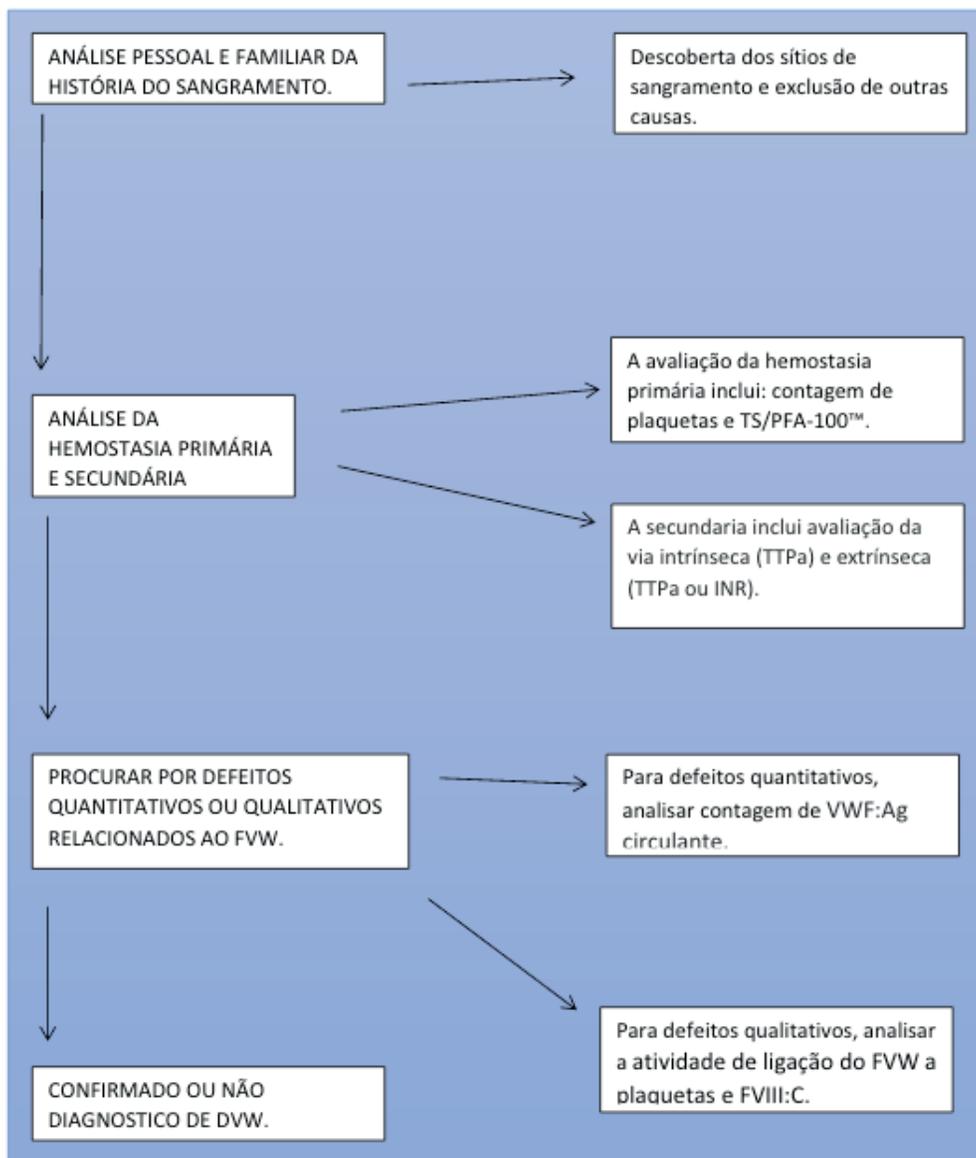
É importante destacar que, para diferenciação dos tipos 2A e 2M do 2B, o exame de agregação plaquetária induzida por risocistina (RIPA) pode ser realizado, de modo que, no subtipo 2B, ele estará aumentado devido ao aumento de função no receptor GPIb plaquetário, como citado anteriormente.⁶

A partir do resultado desses exames, a DVW pode ser excluída ou de fato confirmada. Caso confirmada, exames subsequentes para classifica-la quanto aos seus subtipos podem ser realizados.⁶

A seguir o quadro para esquema de passos até a conclusão do diagnóstico:

Tipo	TS	FVIII:C	VWF:Ag	VWF:RCo VWF:CB	Agregação com ristocetina	VWF:FVIII:B	Multímeros
1	↑/N	N/↓	↓	↓	N	N/↓	N
2A	↑	N/↓	↓/N	↓↓	↓/N	N	Anormal
2B	↑	N/↓	↓/N	↓↓/↓	↑↑	N	Anormal
2M	↑/N	N/↓	↓/N	↓/N	N/↓	N	N/Anormal
2N	N	↓↓	N/↓	N/↓	N	↓↓	N/Anormal
3	↑↑	↓↓	ND	ND	ND	↓↓	ND

Quadro 11.1: análise Laboratorial da Doença de Von Willebrand. N = valor normal, ↓ = valor abaixo do normal, ↑ = valor acima do normal, ND= não detectável



Quadro 11.2: esquema que visa ilustrar os passos a ser seguido para confirmação ou não do diagnóstico da Doença de Von Willebrand.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Na vigência de um sangramento no portador de DVW, em geral, há duas formas de controlar a perda sanguínea, sendo elas: administração de desmopressina sintética (DDAVP) e/ou concentrado de FVIII rico em múltímeros de FVW de alto peso molecular.³⁹

A partir disso, a DDAVP é descrita como medida de tratamento, uma vez que tem como mecanismo de ação, a capacidade de proporcionar a liberação dos estoques de

FVW presentes nas células endoteliais, elevando os níveis séricos dessa molécula e amenizando a perda sanguínea do paciente. É importante destacar que a DDAVP pode ser dada por aproximadamente três dias apenas, de modo que, quando ultrapassado esse período, pode ocorrer taquifilaxia, que seria a diminuição da resposta ao medicamento uma vez que o tecido-alvo se torna cada vez menos sensível às concentrações constantes do mesmo. Em contrapartida, o concentrado de FVIII agiria de maneira direta na coagulação, suprimindo momentaneamente o déficit natural do paciente desse fator.³⁹

Novos métodos e fármacos têm surgido nos últimos anos para o tratamento da DVW. A seguir, serão descritas as recomendações da Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) de 2016 na vigência de sangramento.²⁶

Nos pacientes portadores da DVW tipo 1 deve ser administrada a DDAVP por via endovenosa ou spray nasal para o sangramento, com a sua resposta máxima ao medicamento documentada. Contudo, nos casos de cirurgia, trauma (ou outras causas de sangramento acentuado), ou mesmo se a DDAVP não surtir efeito suficiente, o concentrado de FVIII rico em multímeros de FVW de alto peso molecular deve ser administrado.²⁶

Pacientes portadores dos subtipos 2A, 2M e 2N também devem se submeter ao mesmo tratamento anterior, caso demonstrem ser responsivos ao DDAVP.²⁶

Já aqueles classificados como subtipo 2B e tipo 3, como também os demais subtipos que não se demonstrarem responsivos ao DDAVP, devem ser tratados pela administração de concentrado de FVIII (rico em multímeros de alto peso molecular do FVW). O subtipo 2B entra nessa linha de conduta devido a trombocitopenia característica do quadro, de modo que a liberação dos estoques de FVW não seria eficaz. Por fim, o tipo 3, pela extrema redução de seus estoques, também característica do quadro, a administração de FVW não levaria a melhora do quadro.²⁶

O tratamento adjuvante de escolha para sangramento cutaneomucoso é a administração oral ou endovenosa de agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido aminocapróico.²⁶

Além disso, caso seja necessário a realização de algum procedimento cirúrgico, um hematologista especialista em doenças hereditárias deve ser consultado. Nesses eventos, a conduta deve cobrir a possível necessidade de DDAVP (caso responsivo a desmopressina), reposição de fatores da cascata de coagulação, restrição ou substituição de fluidos e uso de medicamentos adjuvantes como o Amicar (ácido aminocapróico); que age impedindo a ligação do plasminogênio à fibrina e subsequente conversão à plasmina, assim inibindo a degradação da fibrina (fibrinólise).²⁶

A princípio, a maioria dos pacientes portadores da Doença de von Willebrand não irá se submeter ao atendimento médico devido sintomas oriundos da enfermidade. Isso ocorre devido fato de que grande parte dessas pessoas possuem o tipo 1 (75-85%), em seguida o tipo 2A (10-15%) e 2B (5%). De tal modo, a deficiência quantitativa ou qualitativa (tipo 1 e 2 respectivamente) de FVW, nesses casos, não ocorre suficientemente a ponto de ocasionar problemas na homeostase.³⁴

A sintomatologia que cursa com sangramento exacerbado só ocorre nos casos em que o paciente realiza um procedimento cirúrgico, ou em quadro de trauma, menstruação, extração dentária ou com a apresentação grave da doença. Entretanto, é importante

ressaltar que a ingestão de aspirina, outros anti-inflamatórios não esteroidais ou outros antiagregantes plaquetários também pode propiciar o sangramento.³⁴

Ademais, casos leves podem ocorrer em todos os tipos da doença, com exceção do tipo 3. De tal maneira, esse genótipo citado merece um maior destaque, uma vez que iniciado um episódio de sangramento sem o devido tratamento, a evolução para um desfecho fatal tem grande probabilidade de ocorrer. Neste genótipo, os locais mais comuns de sangramento são as articulações, tecidos moles e mucosa gastrointestinal, como também nas situações citadas no segundo parágrafo dessa sessão. Por fim, é importante destacar que a avaliação isolada dos sítios de sangramento não é capaz de diferenciar os tipos da doença.⁶

COMPLICAÇÕES

As complicações advêm de pacientes que desenvolveram sangramento refratário as medidas de tratamento anteriormente descritas. Nesse sentido, algumas condutas podem ser realizadas a fim de evitar maiores perdas volêmicas. Em princípio, é necessário revisar a posologia da terapia inicial instituída e posteriormente, considerar a possibilidade de que outras deficiências possam ter ocorrido durante o tratamento, como por exemplo a deficiência de vitamina K, deficiência de FVIII e trombocitopenia, que também demandam tratamento.¹⁹

Além disso, algumas outras terapias podem ser usadas no caso de complicações, como a administração de agentes antifibrinolíticos (já citado na sessão de tratamento) e agentes prohemostáticos (fator VII recombinante).¹⁹

Outra complicação que deve ser lembrada é de mulheres portadoras de DVW, que podem desenvolver hemorragia pós-parto.²⁶

Por último, em casos raros, pacientes portadores da DVW tipo 3 podem desenvolver aloanticorpos contra o FVW. Nesse caso, a administração de FVW como medida de tratamento pode levar a uma anafilaxia, de modo que, caso seja administrada, é importante ficar atento a sinais de alergia.¹⁵

REFERÊNCIAS

1 - ALLEN GC, ARMFIELD DR, BONTEMPO FA et al. **Adenotonsillectomy in children with von Willebrand disease.** Arch Otolaringol-Head Neck Surgery; v:125, p: 547-551. 1999.

2 - BOWMAN M, HOPMAN WM, RAPSON D, LILICRAP D, JAMES P. **The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice.** Thromb Haemost. v.8, p.213-216. 2010.

3 - BUDDE V, DREWKE E, MAINUCH K, SCHNEPPENHEIM R. Laboratory **Diagnosis of Congenital von Willebrand Disease.** Sem Thromb Haemost 28.v.2, p.173-189. 2002.

4 - BURNS, E; LAWRENCE, C. Bleeding time. **A guide to its diagnostic and clinical utility.** Archives of Pathology & Laboratory Medicine, [s. l.], p. 1219-1224, Novembro. 1989.

5 - CANIS, K., MCKINNON, T.A., NOWAK, A., HASLAM, S.M., PANICO, M., MORRIS, H.R., LAFFAN, M.A. & DELL, A. **Mapping the N-glycome of human von Willebrand factor.** The Biochemical Journal,

n.8, v.447, p.217–228. 2012.

6 - DE JONG, A; EIKENBOOM, J. **Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 449-460, 29, Dezembro. 2015.

7 - DEAN, J *et al.* **Von Willebrand disease in a pediatric-based population--comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay.** Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 401-409, 2000.

8 - FEDERICI, A.B., RAND, J.H.,BUCCIARELLI , P., BUDDE, U.Subcommittee on von Willebrand Factor. **Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry.** Thrombosis & Haemostasis, v.84, p.345–349. 2000.

9 - FRANCHINI, M. & LIPPI, G. **Acquired von Willebrand syndrome: an update.** American Journal of Hematology. v.82, p. 368–375. 2007.

10 - FRASER IS. **Menorrhagia—a pragmatic approach to the understanding of causes and the need for investigations.** Br J Obstet Gynaecol. v.101 p.3–7. 1994.

11 - GARCIA, A. A. **Caracterização clínica, laboratorial e molecular da doença de von Willebrand.** 2005. Tese (Doutorado) –Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2005.

12 - HAYWARD, C *et al.* **Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 312-319, 13 jan. 2006.

13 - HIGHAM, J. M.; O'BRIEN, P. M. S.; SHAW, R. W. **Assessment of visual blood loss using a pictorial chart.** Br J Oabst Gynecol, [S.l.], v. 97, p. 734-739, 1990.

14 - JAMES, Andra. **Von Willebrand disease.** Obstetrical & Gynecological Survey, [s. l.], v. 66, p. 136-145, 2006.

15 - JAMES, Paula; LILLICRAP, David; MANNUCCI, Pier. **Alloantibodies in von Willebrand disease.** Blood, [s. l.], p. 636-640, 1 ago. 2013.

16 - JANSSEN, C. A. H.; SCHOLTEN, P. C.; HEINTZ APM. **A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss.** Obst Gynecol, [S.l.], v. 85, p. 977-982, 1995.

17 - KESSLER CM. **Deficiência dos Fatores da Coagulação, em: Goldman L, Bennett JC.** Cecil Tratado de Medicina Interna, 21ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; p: 1116-1125. 2001.

18 - KOTNIK, Faganel *et al.* **Von Willebrand factor alloantibodies in type 3 von Willebrand disease.** Blood Coagulation & Fibrinolysis, [s. l.], v. 31, p. 77-79, 26 set. 2019.

19 - LAFFAN, Mike *et al.* **The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology.** British Journal of Haematology, [s. l.], p. 453-465, 12 ago. 2014.

20 - LEE, C. A. **Women and von Willebrand disease.** Haemophilia, [S.l.], v. 5, p. 38-45, 1999.

21 - LENTING, P.J.,CHRISTOPHE, O.D. & DENIS, C.V. **von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends.** Blood, n:138. v:1.p: 2019–2028. 2015.

22 - LIU, L., WANG, X., LIN, Z. & WU , H. **Elevated plasma levels of VWF:Ag in hyperthyroidism are mediated through beta-adrenergic receptors.** Endocrine Research, v.19, p.123–133. 1993.

23 - LORENZI TF. **Patologia da Hemostasia, em: D'amico E, Daniel MM, Silveira PAA.** Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica, 3ª Ed, Rio de Janeiro, Medsi; p:477-552. 2003.

24 - MANNUCCI, P.M., PARETI, F.I., HOLMBERG, L., NILSSON, I.M. & RUGGERI, Z.M. **Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand's disease.** Journal of Laboratory & Clinical Medicine. v.88, p.662–671. 1976.

25 - MAKRIS, M. **Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease.** Thrombosis Research. n.1, v.118, p.13–17. 2006.

26 - MEDICAL AND SCIENTIFIC ADVISORY COUNCIL (New York, NY). National Hemophilia Foundation. **MASAC RECOMMENDATIONS REGARDING THE TREATMENT OF VON WILLEBRAND DISEASE.** National Hemophilia Foundation, New York, NY, p. 196-197, 3 nov. 2016.

27 - MURDOCK, P *et al.* **Von Willebrand factor activity detected in a monoclonal antibody-based ELISA: an alternative to the ristocetin cofactor platelet agglutination assay for diagnostic use.** Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 1272-1277, 1997.

28 - POTTINGER, B.E., READ, R.C., PALEOLOG, E.M., HIGGINS, P.G. & PEARSON, J.D. **Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man.** Thrombosis Research, n.5, v.53, p.387–394. 1989.

29 - QUICK, A.J. **Telangiectasia: its relationship to the Minot-von Willebrand syndrome.** American Journal of Medical Science. v.254, p.585. 1967.

30 - RAGNI MV, BONTEMPO FA, HASSETT AC. **Von Willebrand disease and bleeding in women.** Haemophilia. n.6, v.5, p.313–322.1999.

31 - RAPAPORT SI. **Distúrbios Hemorrágicos, em: Bondy PK, Junior PVD, Douglas RG et al.** Manual Merk de Medicina, 16ª Ed, São Paulo, Roca, p.1183-1207. 1992.

32 - RODEGHIRO F, CASTAMAN G, DINI E. **Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease.** Blood., v.69, p.454-459. 1987.

33 - RUGGERI ZM, MENDOLICCHIO GL. **Adhesion mechanisms in platelet function.** Circ Res; v.100,p.1673–85. 2007.

34 - SADLER, J *et al.* **Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease.** Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 160-174, 2000.

35 - SADLER, J *et al.* **Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, [s. l.], p. 2103-2114, 2 ago. 2006.

36 - SADLER JE, BUDDÉ U, EIKENBOOME JC, et al. **Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor.** J Thromb Haemost. ;n:4, v:1. P:2103-2114. 2006.

37 - SADLER JE. **Biochemistry and genetics of von Willebrand factor.** Annu Rev Biochem ; n:67, vol:3 p:395–424.1998.

38 - SADLER JE. **New concepts in von Willebrand disease.** Annu Rev Med ; v:56: p:173–91. 2005.

39 - SHARMA, Ruchika; FLOOD, Veronica. **Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease.** American Society of Hematology, [s. l.], p. 2386-2391, 30 nov. 2017.

40 - SOOD, S. **Similarity in joint function limitation in Type 3 von Willebrand's disease and moderate haemophilia A.** Haemophilia, [s. l.], p. 595-601, 28 mar. 2013.

41 - **Von Willebrand disease in women.** Committee Opinion No. 580. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. Edição:73 p122:136. 2013.

42 - Wagner DD. **Cell biology of von Willebrand factor**. Annu Rev Cell Biol ; v:6 .p:217–46. 1990.

43 - WARKENTIN, T.E., MOORE, J.C., ANAND, S.S., LONN, E.M. & MORGAN, D.G. **Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome**. Transfusion Medicine Reviews. v. 17. p. 272–286. 2003.

44 - WERNER EJ, BROXSON EH, TUCKER EL, GIROUX DS. **Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study**. J Pediatr. n.1, v.123, p.893-898. 1993.

45 - WILLEBRAND, Von E.A. **Hereditär pseudohefili**. Finska Lakaresällskapets Handlingar, LXVII, P:87–112. 1926.

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

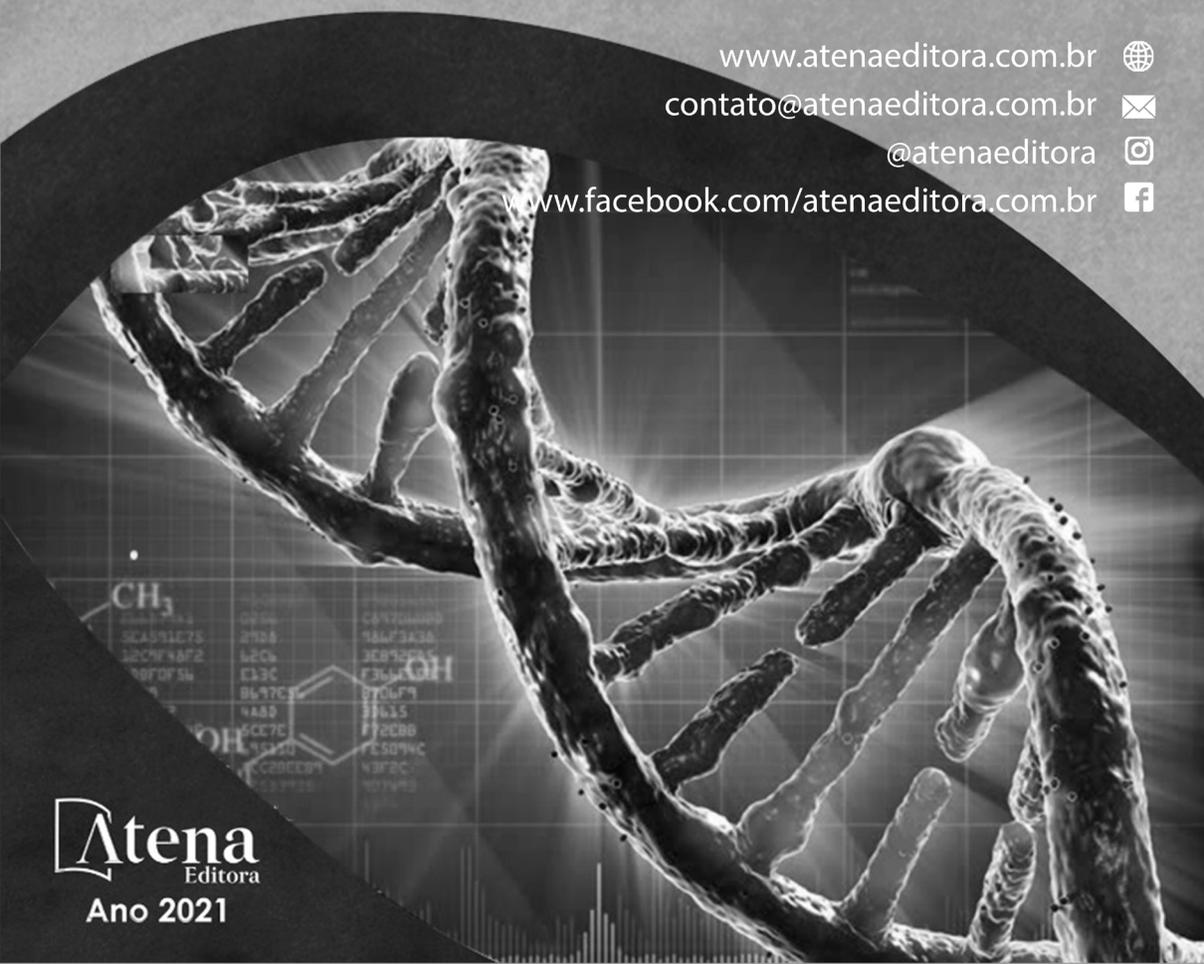
www.atenaeditora.com.br 

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

