

# 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

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

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

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

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

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

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

#### **Linguística, Letras e Artes**

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

#### **Conselho Técnico científico**

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

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

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

## Genética médica aplicada à prática clínica

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

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Outros organizadores  
Renata Silva Diniz  
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

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

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

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

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

**RETICOLITE 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 ORGANIZADORES .....334**

Data de aceite: 19/05/2021

**Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria**

**Diego Vilela Amaral**

**Thyago Henrique Neves da Silva Filho**

**Heitor dos Santos Leão**

**Gustavo da Silva Nogueira**

### INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética majoritariamente de caráter autossômico dominante, existindo raros os casos recessivos. Consiste em uma alteração no metabolismo dos lipídios, resultando em elevados níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) no plasma. Estas características estão presentes desde o nascimento e, por isso, o risco de desenvolvimento de uma doença cardiovascular precocemente é alto. A HF pode expressar com apenas um alelo mutado, sendo a forma heterozigota, ou os dois alelos mutados, sendo a forma homozigota, acometendo igualmente ambos os sexos.<sup>6,4</sup>

O patologista Harbitz foi o primeiro a fazer observações sobre a doença, em meados do século XVIII, relatando casos de morte súbita em pacientes com xantomas, sintomas característicos de HF. Mas foi Müller, em 1938, que observou a associação entre hipercolesterolemia e xantoma somado a Doença Arterial Coronariana (DAC), sendo esses achados comuns em algumas

famílias e herdados como traço dominante. Brown e Goldstein, meio século depois, decifraram a complexa via da síntese endógena do colesterol e descobriram um defeito de internalização que ocorre com a LDL ligada ao seu receptor. Em 1983, esse gene foi clonado e denominado gene do receptor da lipoproteína de baixa densidade, ou gene LDLR em 1989, apresentando o maior número de mutações dentre os três conhecidos atualmente, sendo os outros dois, com menor frequência, o gene APOB (apolipoproteína B) e o gene PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9). O indivíduo que possui mutação funcional em um desses três genes tem o risco aumentado em 16 vezes de desenvolver doenças cardiovasculares precoces, quando comparado ao indivíduo com os mesmos níveis de LDL mas com ausência da mutação funcional.<sup>9,7,2</sup>

A HF é considerada pela OMS um problema de saúde mundial, com alta incidência de doença aterosclerótica precoce, reduzindo as expectativas de vida de homens e mulheres. Assim, a identificação e o tratamento antecipado dos portadores melhoram o seu prognóstico. Para a realização do diagnóstico, é feito uma investigação do histórico familiar e de DAC prematura, além de avaliação do perfil lipídico e teste genético, associados aos sinais clínicos como xantomas tendinosos, xantelasmas e arco corneal, resultante do depósito lipídico em tecidos extravasculares. O tratamento baseia-se em dietas alimentares, exercícios físicos e alguns medicamentos, sendo os principais utilizados os hipolipemiantes.<sup>5,2</sup>

## ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A hipercolesterolemia familiar pode manifestar como heterozigótica, em que as elevações na taxa de colesterol ocorrem cerca de 2 a 3 vezes mais do que a considerada normal, ou na forma homozigótica, que é mais rara, porém com as elevações do colesterol podendo ser de 5 a 6 vezes maior do que o esperado. Nesses casos, o indivíduo pode ser acometido por infarto agudo do miocárdio antes da segunda década de vida.<sup>1</sup>

As alterações genéticas que ocorrem na presença de HF alteram o metabolismo lipídico. Os lipídios são regulados no sangue e no local em que ocorre o processo de sua metabolização pelas lipoproteínas (figura 19.1), que são moléculas complexas constituídas por lipídios e proteínas, sendo uma de suas funções transportar colesterol no sangue. Dentre as lipoproteínas existentes, é interessante ressaltar a HDL (lipoproteína de alta densidade), a LDL (lipoproteína de baixa densidade) e VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade). O LDL-c circula na corrente sanguínea até que a apo B100 -uma apolipoproteína primária dessa lipoproteína de baixa densidade, produzida majoritariamente no fígado- interaja com o receptor de LDL (LDLR) da célula alvo e internalize a molécula para ser degradada por enzimas lisossomais, liberando o colesterol para o uso celular. Quando há elevada concentração sérica de LDL-c, a protease PCSK9 auxilia na retroalimentação negativa do LDLR, degradando esses receptores e reduzindo sua disponibilidade na superfície da célula. Esse mecanismo, portanto, consegue regular a captação de LDL-c.<sup>1,5</sup>

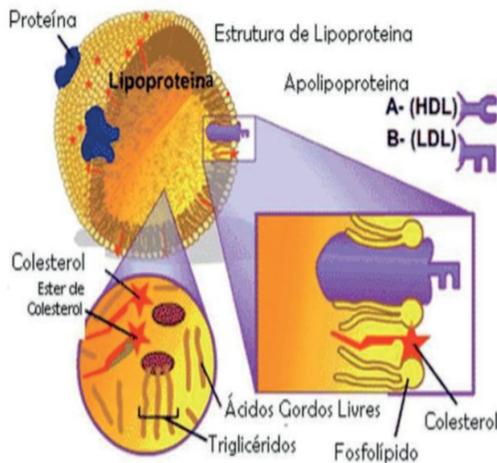


Fig.19.1: representação esquemática da estrutura de uma lipoproteína

Na presença de HF, esse mecanismo é alterado, pois ocorre mutações em genes específicos. As mutações no gene do receptor das lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) (figura 19.2) são as mais comuns (85-90% dos casos), sendo o gene situado no braço curto do cromossomo 19 (19p13.1-p13.3), possuindo 45 kilobases (kb), 18 exões e codifica uma glicoproteína de superfície celular, constituída por 860 aminoácidos (aa), chamada de LDLR (receptor de LDL), cuja função principal está associada a captação e degradação das LDL, permitindo a remoção desse colesterol do plasma. Nesses casos, são conhecidos

mais de 1600 tipos de mutações no gene em questão, mostrando a variedade existente. Na maioria desses acometimentos, o receptor se torna afuncional ou defeituoso, não exercendo sua função de maneira eficiente e, portanto, não há a internalização do LDL-c na célula, ocorrendo o aumento de sua concentração sérica.<sup>1,5,6,7</sup>

As diversas mutações estão distribuídas pelos vários domínios da proteína, resultando em diferentes alterações na função da mesma, por isso, estão divididas em cinco classes:<sup>6</sup>

- Classe 1: interrupções da sequência promotora e mutações *nonsense*, *frameshift* ou de *splicing*, que originam alelos nulos (proteína não é sintetizada);
- Classe 2 - mutações que ocorrem nas regiões de ligação com o ligante e regiões precursoras do fator de crescimento epidérmico (EGF), podendo reduzir ou inibir totalmente o transporte do LDLR do retículo endoplasmático até ao aparelho de Golgi;
- Classe 3 - Mutações que também afetam as regiões de ligação com ligante e regiões precursoras de EGF, mas que interferem na ligação do LDLR à superfície celular;
- Classe 4 - mutações dos domínios citoplasmáticos abrangendo ou não domínios membranares, inibindo a ligação dos LDLR à superfície celular;
- Classe 5 - mutações que inibem a libertação do LDLR dos endossomas, inibindo a sua reciclagem.

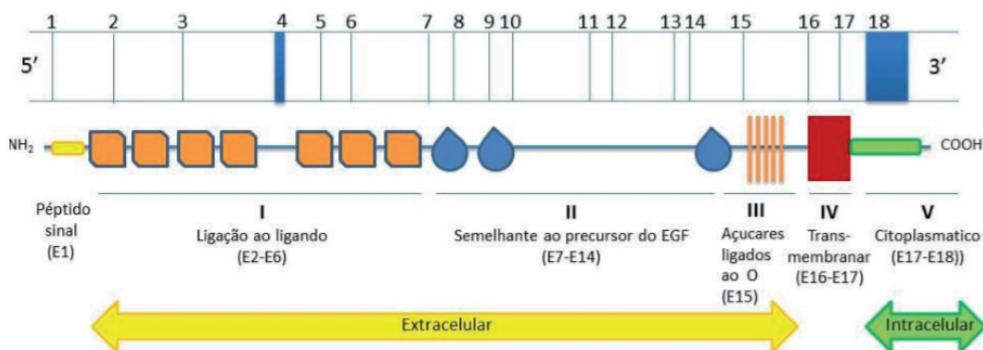


Fig.19.2: representação esquemática do gene LDLR (cromossoma 19) e respectiva proteína. Numeração 1 a 18-exões; NH<sub>2</sub>- grupo funcional amino; COOH- grupo funcional carboxilo; E- Exão; numeração romana I a V- domínios da proteína (839 aminoácidos).

Outro tipo de mutação menos frequente (5-8%), mas igualmente associada à HF, é a do gene da Apolipoproteína B (ApoB) (Figura 19.3). Esse gene está situado no braço curto do cromossomo 2 (2p24-p23), possuindo 29 exões, aproximadamente 43 kb e codifica duas

isoformas da apolipoproteína B, apoB-48 e apoB-100, sendo esta última a única ligante de LDL aos LDLR. Contudo, sua mutação resulta na dificuldade de ocorrer a ligação dessas lipoproteínas ao respectivo receptor, levando ao acúmulo no plasma.<sup>1,6</sup>

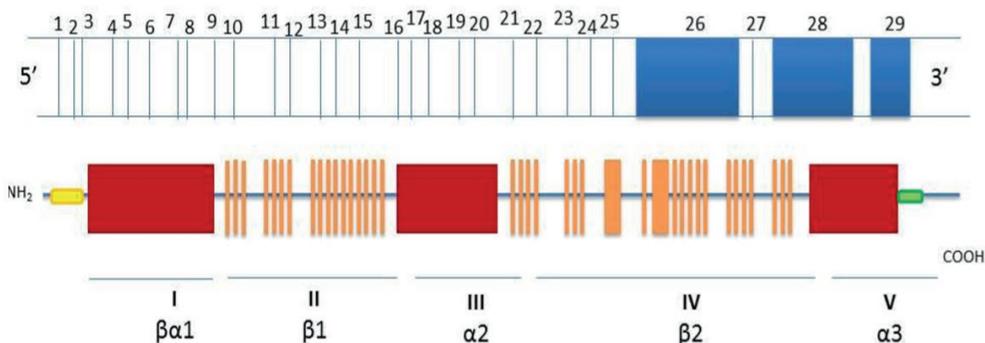


Fig.19.3: representação esquemática do gene APOB (cromossoma 2) e respectiva proteína. Numeração 1 a 29 – exões; NH<sub>2</sub>- grupo funcional amino; COOH- grupo funcional carbóxi; numeração romana I a V- domínios da proteína (4536 aminoácidos).

Nesses casos, origina-se proteínas ApoB alteradas e os indivíduos podem ser diagnosticados com deficiência familiar em Apolipoproteína B (FDB) (figura 19.4). Para essa deficiência, até então, foram descritas quatro mutações dispersas em dois exões, 26 e 29, sendo 26 o local de uma mutação pontual c.10580G>A (p.Arg3527Gln) a mais comum, correspondendo a substituição do aminoácido arginina por uma glutamina. Esta característica reduz em aproximadamente 32% a capacidade de ligação entre apoB-100 e LDLR. Portanto, semelhante ao caso anterior, ocorre igualmente um aumento nos níveis plasmático de colesterol LDL, porém o fenótipo de FDB não tem a penetrância dos alelos a 100% como no gene de LDLR, sendo assim, menos severo.<sup>6</sup>

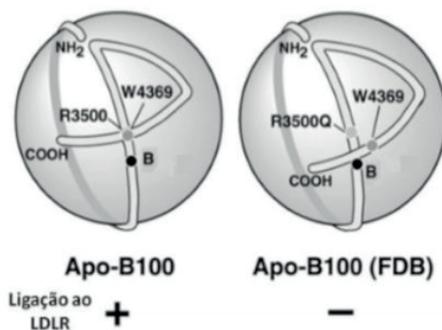


Fig.19.4: representação esquemática do mecanismo da deficiência familiar em apolipoproteína B (FDB). A ligação ao LDLR é feita pela interação de "B" com o receptor, e para tal, é necessária a interação entre arginina R3500 e o triptofano W4369. Quando existe uma mutação, como a R3500Q, dá-se uma alteração na conformação da proteína nomeadamente no C-terminal conduzindo a uma oclusão do local B, que, por sua vez, altera a sua capacidade de ligação ao LDLR

O gene da *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) (figura 19. 5), foi

associado à HF em 2003 e possui mutação com frequência de 1 a 2%. É situado no braço curto do cromossomo 1 (1p34.1-32), possui 12 exões, aproximadamente 25 kb e possui proteína codificada com 692 aminoácidos (aa). De elevada expressão nos rins, fígado e intestinos, essa proteína ainda parece ter funções a nível da homeostase do colesterol, por meio de regulação. Além disso, parece influenciar na quantidade de receptores LDL presentes na superfície celular, por meio de um mecanismo de ligação a um domínio chamado *Epidermal Growth Factor-Like Repeat A* (EGF-A) das LDLR, induzindo sua degradação.<sup>6,1,7</sup>

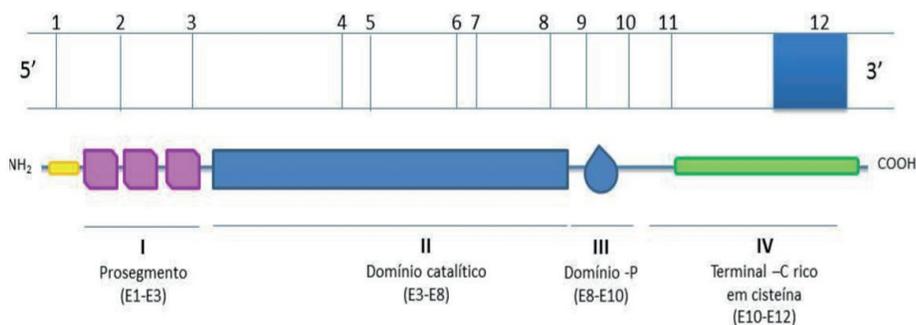


Fig.19.5: representação esquemática do gene PCSK9 (cromossoma 1) e respectiva proteína. Numeração 1 a 12 – exões; NH<sub>2</sub>- grupo funcional amino; COOH- grupo funcional carboxila; E- Exão; numeração romana I a IV – domínios da proteína (692 aminoácidos).

Com a mutação nesses genes, o fenótipo alterado pode originar um ganho de função (mutações *missense*), com os níveis de LDLR reduzidos por sua atuação, ou uma perda de função (mutações *nonsense*), em que os LDLR não são degradados, podendo levar à redução de níveis plasmáticos de colesterol. No entanto, os mecanismos de atuação do gene PCSK9 relacionados a hipercolesterolemia ainda não estão totalmente elucidados, apesar de que devido aos estudos funcionais já realizados, permitiu-se observar que as alterações descritas promoviam a degradação de LDLR e, conseqüentemente, o aumento dos níveis de LDL-C e colesterol total.<sup>6</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Primeiramente, para considerar a possibilidade diagnóstica da HF a concentração de LDL-c deve ser igual ou acima de 190 mg/dL em adultos. Os sinais clínicos apresentam certo grau de arco corneal, que ocorrem em 50% dos indivíduos com HF entre 31 e 35 anos, e grau completo em 50% dos portadores aos 50 anos. Outro achado é o espessamento dos tendões em 63%, tendo alterações na ecogenicidade desses em 90% dos acometidos e, por fim, xantomas são detectados em 68% daqueles que possuem mutações no gene LDLR.<sup>9</sup>

Cerca de 5 a 10% dos casos de DAC em indivíduos com menos de 55 anos é por consequência da HF. Em 50% dos homens heterozigóticos para a doença e 100%

daqueles com 70 anos, sem tratamento, desenvolverão a doença arterial. Nas mulheres heterozigóticas as porcentagens de manifestações de DAC são de 12% aos 50 anos e 74% aos 70 anos. Concluindo, cerca de 85% dos homens e 50% das mulheres com HF sofrerão algum evento cardiovascular antes dos 65 anos.<sup>9</sup>

A hipercolesterolemia familiar é uma das doenças hereditárias mais comuns entre a população em geral, a qual em sua forma heterozigótica a frequência é cerca de 1:500 indivíduos e as concentrações de colesterol situam-se entre 200 – 400mg/dl. Na maioria das populações europeias, contudo, alguns estudos referem a uma prevalência superior (entre 1/200 e 1/250). Em sua forma homozigótica esse número se altera consideravelmente, cerca de 1:1.000.000 de indivíduos afetados, mostrando o quanto é rara e, conseqüentemente, mais grave, com valores de LDL-c acima de 600mg/dl e podendo o risco de doenças cardiovasculares ser 100 vezes maior ao da população em geral.<sup>9,4,10</sup>

Estima-se que existam 10 milhões de pessoas portadoras de HF no mundo, no entanto, é mais prevalente em algumas populações, devido a um efeito “fundador”, que varia de acordo com a região, por exemplo, no Brasil consiste em uma endogomia que ocorreu entre integrantes de primeira geração. Regiões como África do Sul, Quebeque e Líbano possuem, respectivamente, frequências 1:100, 1:270 e 1:170 e, além dessas, a Finlândia também possui uma prevalência maior pelo mesmo efeito. Portugal, por sua vez, possui uma estimativa de 20 mil casos existentes, enquanto que no Brasil os dados de 2017 mostram números estimados entre 250.000 a 300.000 portadores da doença.<sup>8,4,9,5</sup>

Em relação as mutações, as que acometem o gene apoB são mais frequentes entre algumas das populações europeias, com números equivalentes a 1:300 a 1:700 na Europa Central, já o gene PCSK-9 não possui uma frequência estabelecida e não são comuns em nosso meio. Ademais, a estimativa é de que apenas 20% dos portadores de HF receberam efetivamente o diagnóstico e, além disso, apenas 10% destes são tratados adequadamente.<sup>9,4</sup>

## ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A forma heterozigótica da hipercolesterolemia familiar é mais frequente que a forma homozigótica. Na forma heterozigótica o colesterol total varia de 290-500 mg\dl e na forma homozigótica pode ultrapassar os 1000 mg\dl.<sup>4,7</sup>

Entre as principais características da doença, estão os constantes níveis elevados de colesterol total e colesterol LDL desde a infância e na sua forma homozigótica tende a apresentar problema cardiovascular já nessa fase da infância.<sup>4</sup>

Até agora observou-se o defeito em 3 genes que foram associados a hipercolesterolemia familiar sendo o primeiro e mais frequente (85-90% dos casos) o LDLR que é o responsável por codificar o receptor de LDL resultando nas funções reduzidas nesses receptores que não conseguem remover o LDL-c da circulação e como consequência as chances da formação de placa de atheroma aumentam consideravelmente, levando a um risco cardiovascular maior. O Segundo mais frequente (5-8%) é o defeito na APOB que é o gene que codifica a apolipoproteína B100 sendo ela responsável por transportar o colesterol LDL pelo corpo, podendo causar aterosclerose e futuro problema

cardíaco também. O menos frequente (1-2%) é o defeito no gene PCSK9 que é a pró-proteína convertase subutilisina\kexina tipo 9 que é capaz de inibir a reciclagem do LDLR e como consequência diminui o número de receptores e aumenta os níveis de LDL. <sup>3</sup>

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
Categoria de risco			
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Quadro 19.1: valores referenciais e de alvo terapêutico\* do perfil lipídico (adultos > 20 anos). <sup>9</sup>

\* Conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante; † colesterol total > 310 mg/dL há probabilidade de hipercolesterolemia familiar; ‡ Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante faz outra prescrição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas e deve ser considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório clínico.

## DIAGNÓSTICO

Na hipercolesterolemia familiar a identificação clínica é de extrema importância, porém, a confirmação definitiva da doença ocorre somente através do diagnóstico genético que é um teste que vai sequenciar a região codificadora do gene LDLR e de 'hot -spots' nos genes APOB e PCSK9. O aumento do colesterol total e do LDL-c vão estar elevados, mas o rastreamento universal e o rastreamento em cascata vão ser usados nesse caso para determinar se é ou não HF. Apesar de benéfico o teste genético não é obrigatório para dar o diagnóstico, pois em 60-70% dos casos é identificado uma mutação clinicamente caracterizada como HF, isso indica que pode existir outros genes que ainda não foram identificados. <sup>4,7</sup>

O rastreamento universal leva em conta indivíduos acima de 10 anos com o perfil lipídico analisado desde os 2 anos nas seguintes situações: histórico familiar de colesterol prematuro (homens <55 ou mulheres <65) e se na criança forem observados xantomas osteotendinosos (figuras 19.6 e figura 19.7), xantelasmas e arco corneano (Figura 19.8). Já o rastreamento em cascata ou rastreamento genético em cascata é usado quando diagnostica o caso-índice (primeiro caso da família a ser identificado como portador de HF) e, por isso, vai levar em consideração o perfil lipídico dos parentes de primeiro grau (pai, mãe, irmãos, filhos). As chances de identificar novos casos a partir desse em questão são de 50% em

parentes de primeiro grau, 25% em parentes de segundo grau e 12,5% em parentes de terceiro grau.<sup>9,4</sup>

Alguns meios para confirmar a hipótese diagnóstica estão sendo propostos para tentar uniformizar e formalizar o diagnóstico, como por exemplo, o *Dutch lipid clinic Network*. Neste é calculado uma pontuação baseada em dados da anamnese, exames físicos e laboratoriais. A pontuação vai determinar a probabilidade de um diagnóstico para hipercolesterolemia familiar, se o histórico/sintomas do paciente somarem mais que 8 pontos é certeza que o paciente tem HF, se ficar entre 6-8 é provável e se ficar entre 3-5 pontos é apenas possível. Também há outro meio de diagnóstico que é o de Simon-Broome, em que os indivíduos são classificados como 'possível' ou 'confirmado' através do seu histórico familiar, clínico, laboratorial e genético.<sup>9,4,3</sup>

O diagnóstico completo, portanto, é estabelecido por critérios clínicos e laboratoriais, devendo sempre levar em consideração a hipótese de hipercolesterolemia em pacientes com os níveis de LDL superiores a 190 mg/dL. Sua identificação precoce possibilita que o risco cardiovascular seja diminuído e para isso deve-se levar em consideração os hábitos de vida do indivíduo e sua saúde no geral, pois o aumento de LDL em sua corrente sanguínea na presença da doença é consequência de sua condição genética. Porém, os problemas cardiovasculares são causados principalmente por aterosclerose, e para isso acontecer tem que ter lesão em seus vasos sanguíneos para dar início a formação da placa de ateroma. Hábitos como tabagismo e problemas de saúde como a hipertensão, por exemplo, são fatores que lesionam os vasos sanguíneos possibilitando uma maior chance para que ocorra a formação dessas placas.<sup>3,7</sup>



Fig.19.6: xantoma no tendão de Aquiles em portador de HF homozigótica.<sup>9</sup>

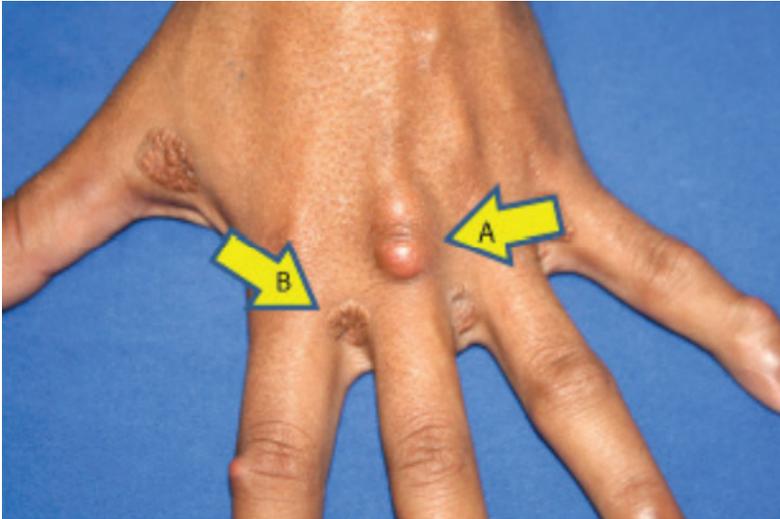


Fig.19.7: xantoma tendinoso (A) em região dorsal da mão e xantomas planares intertriginosos (B) em portador de HF homozigótica.<sup>9</sup>



Fig.19.8: arco corneano em portador de HF homozigótica.<sup>9</sup>

Critérios	Pontos
<b>História familiar</b>	
Familiar de 1º grau com doença coronária ou vascular prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos), ou	1
Familiar de 1º grau com C-LDL acima do percentil 95	1
Familiar de 1º grau com xantoma tendinoso ou arco corneano, ou	2
Criança com <18 anos e C-LDL > percentil 95	2
<b>História clínica</b>	
Doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	2
Doença cerebrovascular ou vascular periférica prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	1

<b>Exame físico</b>	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano antes dos 45 anos	4
<b>Níveis de c-LDL</b>	
> 325 mg/dL	8
251-324 mg/dL	5
191-250 mg/dL	3
155-190 mg/dL	1
<b>Análise de DNA</b>	
Mutação funcional do gene R-LDL, apoB ou PCSK9	8

**Quadro 19.2:** critérios de diagnóstico da HF de acordo com *Dutch Lipid Clinic Network*<sup>4</sup>

<b>Crítérios</b>	<b>Pontos</b>
<b>História familiar</b>	
Familiar de 1º grau com doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos) e/ou Familiar de 1º grau com C-LDL acima do percentil 95	1
Familiar de 1º grau com xantoma tendinoso e/ou Crianças com <18 anos e C-LDL > percentil 95	2
<b>História clínica</b>	
Doente com doença coronária prematura (homem <55 anos; mulher <60 anos)	2
Doente com doença vascular cerebral/ periférica	1
<b>Exame físico</b>	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano antes dos 45 anos	4
<b>Níveis de c-LDL</b>	
> 330 mg/dL	8
250-329 mg/dL	5
190-249 mg/dL	3
155-189 mg/dL	1

**Quadro 19.3:** critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com a *MedPed e OMS*  
Crítérios<sup>4</sup>

Os critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com Simon Brume são confirmados nas seguintes situações: <sup>4</sup>

Caso-índice: criança menor de 16 anos com CT > 200 mg/dL ou C-LDL > 120 mg/dL;

Caso-índice: adulto com CT > 290 mg/dL ou C-LDL > 190 mg/dL, e

b) Xantomas tendinosos no caso-índice ou familiar (pais, filhos, avós, irmãos, tios) ou

c) Evidência genética de mutação no gene R-LDL ou apoB

Os critérios clínicos de diagnóstico da HF de acordo com Simom Brume são considerados como possíveis nas seguintes situações: <sup>4</sup>

a) Caso-índice: criança menor de 16 anos com CT > 200 mg/dL ou C-LDL > 120 mg/dL;

Caso-índice: adulto com CT > 290 mg/dL ou C-LDL > 190 mg/dL, e

b) História familiar de enfarte do miocárdio antes dos 50 anos em avós e tios ou antes dos 60 anos nos pais, irmãos e filhos e/ou história familiar de níveis elevados de colesterol (>290 mg/dL) nos pais, irmãos ou filhos; ou CT > 290 mg/dL nos avós e/ou tios.

Critérios diagnósticos na hipercolesterolemia familiar (HF) homocigótica: <sup>9</sup>

1. Confirmação genética de dois alelos mutantes nos genes LDLR, APOB, PCSK9, ou no locus do gene LDLRAP1

2. LDL-c sem tratamento > 500 mg/dL ou LDL-c tratada > 300 mg/dL mais algum dos seguintes critérios: Xantomas cutâneos ou tendinosos antes dos 10 anos

3. Valores de LDL-c elevados consistente com HF heterocigótica em ambos os pais\*

*Os valores de LDL-c acima são apenas indicativos de HF homocigótica, mas devem-se considerar valores menores para o diagnóstico de homocigóticos, na presença de outros critérios. \* Exceto no caso de hipercolesterolemia autossômica recessiva. LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.*

## TRATAMENTO

Inicialmente, é baseado nas terapias nutricionais com o objetivo de diminuir alimentos ricos em lipídeos, uso de medicamentos e realização de exercícios físicos, podendo auxiliar no controle dos níveis de LDL.<sup>3,4</sup>

No tratamento medicamentoso, geralmente é utilizado as estatinas de alta potência como a Atorvastatina (10-80 mg) e Rosuvastatina (10-40 mg), que irão auxiliar na redução dos níveis de LDL. Estes inibem a formação de colesterol novo pois vão competir com a enzima HMG-coaA reductase que é a responsável por formar o colesterol, deste modo o colesterol não é constituído. Porém, o uso desses fármacos podem resultar em efeitos colaterais, que pode aparecer em semanas ou anos após o início do tratamento, como a inflamação de células musculares, causando dor ou fraqueza muscular, acompanhadas por um aumento de creatina quinase (CK) e em casos graves toxicidade hepática. Todavia, existem pacientes que são intolerantes à estatina, podendo o tratamento ser realizado através de hipolipemiantes como: Ezetimiba, Ácido nicotínico ou Colestiramina.<sup>3,4</sup>

A ezetimiba inibe a absorção do colesterol agindo nas microvilosidades dos enterócitos atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1, então o colesterol que vem da dieta não é absorvido, porém os nutrientes lipossolúveis não deixam de ser absorvidos. Mas como resposta o fígado aumenta a produção de LDL-R e como consequência tem o aumento de colesterol plasmático. Os efeitos adversos observados foram raros, mas aqueles que foram observados são a elevação moderada das enzimas hepáticas e mialgia,

por isso recomenda-se que ela não seja utilizada em casos de dislipidemia com doença hepática aguda. Ela é usada em dose única de 10 mg ao dia podendo ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação.<sup>4,9</sup>

A colestiramina é um tipo de resina que não sofre alteração pelas enzimas digestivas e vai se ligar aos ácidos dos sais biliares no intestino impedindo que eles entrem na circulação sanguínea, então conseqüentemente eles vão ser eliminados com as fezes e novos sais biliares vão ter que ser formados, e como para formar os sais biliares precisa de colesterol. Esse mecanismo faz com que o colesterol que está em excesso no sangue seja usado frequentemente, e em compensação vai ter uma diminuição de colesterol no interior do hepatócito e um aumento de LDL-R na membrana, diminuindo o CT na circulação sanguínea. Os efeitos adversos ocorreram em poucos casos, mas quando ocorreram foram: distúrbios gastrointestinais como flatulência, náuseas, obstipação, dispepsia. No Brasil ela é encontrada em envelopes de 4 g. A posologia inicial é de 4 g ao dia, podendo atingir, no máximo, 24 g ao dia. Posologias superiores a 16 g ao dia são dificilmente toleradas.<sup>4,9</sup>

O ácido nicotínico bloqueia a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo. Sendo a dose diária de 2 gramas diminuindo a síntese hepática de TG entre 20-40%, o LDL-c diminuindo entre 15-18% e o HDL-c aumenta em mais de 25%, porém observou-se que os seus efeitos secundários são: prurido, diarreia, dispepsia, dor abdominal, hepatotoxicidade, toxicidade muscular, hiperuricemia e *flushing*, sendo este último o efeito mais frequente relatado e que resulta na liberação de prostaglandinas, por causa desses efeitos o seu uso é limitado, e por isso um meio de contornar eles é iniciar com baixas doses ou tomar conjuntamente com as refeições. No início do tratamento, recomenda-se dose inicial de 500 mg ao dia com aumento gradual – em geral para 750 mg e, depois, para 1.000 mg, com intervalos de 4 semanas, buscando-se atingir 1 a 2 g diárias.<sup>4,9</sup>

Os Fibratos são medicamentos que interferem no metabolismo das lipoproteínas, diminuindo os triglicérides pois eles são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomas alfa e deste modo aumentam de forma moderada o HDL-c. Os efeitos colaterais geralmente são observados quando esses medicamentos são associados a estatinas pois eles interferem no catabolismo das estatinas causando rabdomiólise, neste caso, e outros efeitos como colelitíase, elevação das enzimas hepáticas, miopatia, aumento da creatinina e da homocisteína principalmente em pacientes com as seguintes condições: portadores de doença biliar; uso concomitante de anticoagulante oral, cuja posologia deve ser ajustada; pacientes com função renal diminuída.<sup>9,4</sup>

Recomendações	LDL-c dentro da meta e sem comorbidades* (%)	LDL-c acima da meta ou presença de comorbidades* (%)	Triglicérides		
			Limítrofe 150-199 mg/dL (%)	Elevado 200-499 mg/dL (%)	Muito elevado > 500 mg/dL (%)
Perda de peso	Manter peso saudável	5-10	Até 5	5-10	5-10
Carboidrato (%VCT)	50-60	45-60	50-60	50-55	20
Açúcares de adição (%VCT)	<10	<10	<10	5-10	20

Proteína (%VCT)	15	15	15	15-20	20
Gordura (%VCT)	25-35	25-35	25-35	30-35	30-35
Ácidos graxos trans (%VCT)	Excluir da dieta				
Ácidos graxos saturados (%VCT)	< 10	<7	<7	<5	<5
Ácidos graxos monoinsaturados (%VCT)	15	15	10-20	10-20	10-20
Ácidos graxos poli-insaturados (%VCT)	5-10	5-10	10-20	10-20	10-20
Ácidos graxos poli-insaturados (%VCT)			1,1-1,6		
EPA e DHA, g			0,5-1	1-2	
Fibras			25 g, sendo 6 g de fibra solúvel		

Quadro 19.4: recomendações dietéticas para o tratamento das dislipidemias <sup>9</sup>

\* Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, sobrepeso ou obesidade, circunferência da cintura aumentada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólica, intolerância a glicose ou aterosclerose significativa; † recomendação dietética na hipertrigliceridemia primária homozigótica: ver texto.145 LDL-c: colesterol

## COMPLICAÇÕES

Os hábitos de vida do indivíduo com HF vão interferir diretamente em seu quadro clínico, pois tabagismo, glicose alta, hipertensão são fatores que lesionam o endotélio do vaso sanguíneo. Como a condição genética dessa pessoa já faz ela ter um alto nível de LDL circulando, este LDL é mais suscetível à oxidação e transformações químicas, resultando em alta captação de LDL modificado por macrófagos, deflagrando mecanismos pró-aterogênicos, pois quando a parede do vaso sanguíneo é lesada ela manda sinais químicos onde monócitos e linfócitos T vão se aderir nela e depois eles vão captar o LDL que está na corrente sanguínea e formar depósitos de gordura formando a placa de ateroma podendo causar aterosclerose, doença arterial coronariana e doença arterial periférica.<sup>7</sup>

## REFERÊNCIAS

1. AMARAL, Sílvia Cristina Coelho do. **Caracterização clínica e molecular de um caso de hipercolesterolemia familiar**. 54 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 2014.
2. BOURBON, Mafalda. **Hipercolesterolemia Familiar: uma oportunidade para a medicina preventiva**. Revista Factores de Risco, n. 43, p. 90-92, 2017.
3. CUNHA, Ana Flavia Cassini; RIBEIRO, Iliana. **Hipercolesterolemia familiar: a importância do diagnóstico e tratamento precoces**. International Journal of Cardiovascular Sciences, v. 30, n 6, p. 550-553, 2017.

4. DUARTE, Raquel Alexandra Seabra. **Hipercolesterolemia Familiar: uma nova abordagem no tratamento**. 42 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) -Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto, 2017.
5. FRANÇA, Giovana Souza Machado; RAMOS, Nathália Cristina Vieira. **Hipercolesterolemia família: fator de risco para desenvolvimento de doença arterial coronariana**. 16 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) -Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário de Maringá- UniCesumar, Maringá, 2018.
6. LEITÃO, Flávia Raquel Gameiro. **Estudo bioquímico e molecular de famílias com hipercolesterolemia familiar**. 129 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente) -Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.
7. MEDEIROS, Ana Margarida et al. **Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar**. BiolSI – Biosystems & Integrative Sciences Institute. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal, n. 3, p. 15-18, 2017.
8. PEREIRA, Carolina et al. **Associação das doenças arterial periférica e cardiovascular na hipercolesterolemia familiar**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 103, n. 2, p. 118-123, 2014.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF)**. Arq Bras Cardiol. 2012;99(2 supl 2):1-44.
10. WENDLAND, Juliana Pinheiro. **Hipercolesterolemia Familiar e proposta de tratamento nutricional**. 32 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Nutrição)-Faculdade de Nutrição, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2009.

## 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

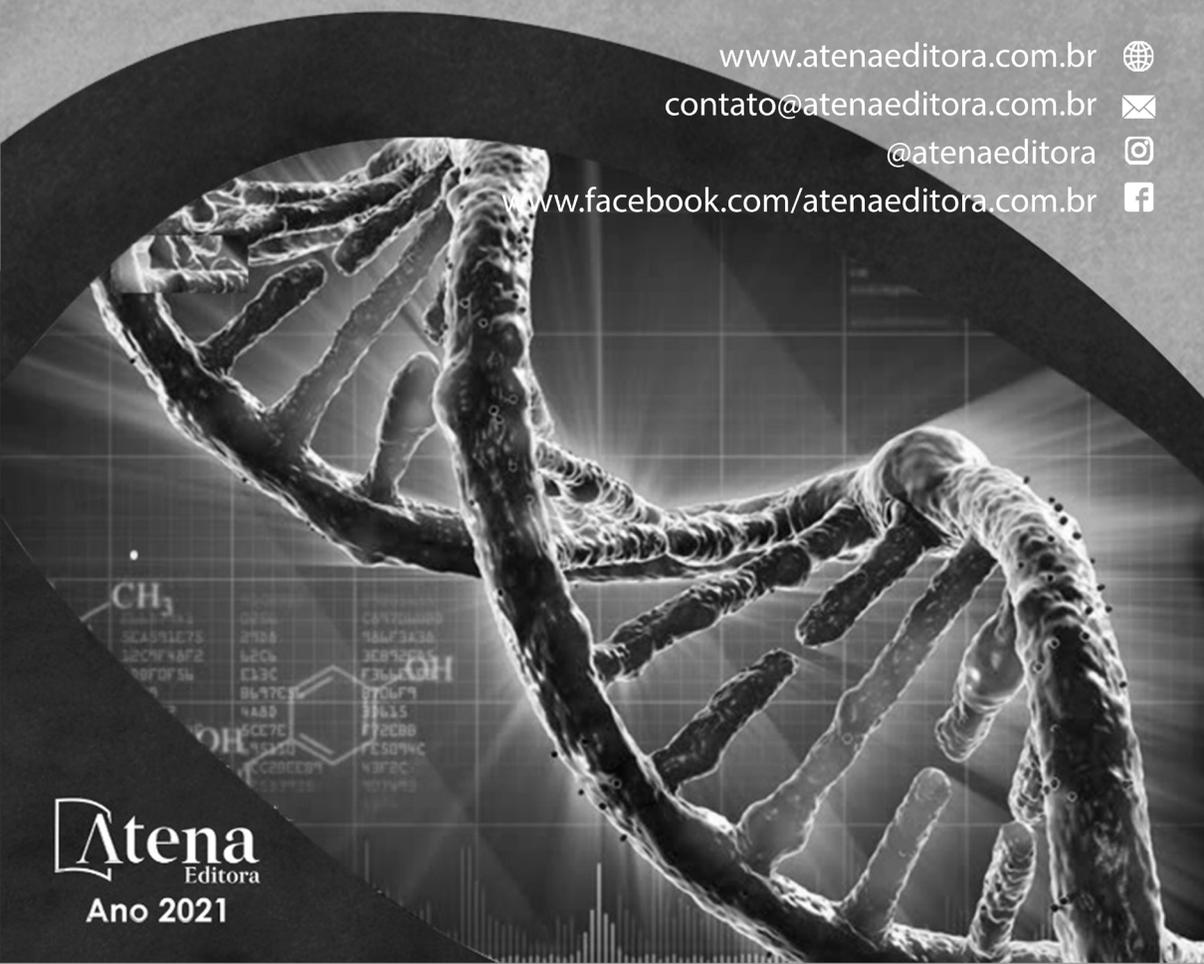
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

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

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021



# GENÉTICA MÉDICA

## APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

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

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021

