

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

CAPÍTULO 20

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Data de aceite: 19/05/2021

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos

Victória Toledo Silva

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Layla Nayse de Oliveira

Rodrigo Vasconcelos Silva

INTRODUÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) ou também denominada de doença de Lobstein ou doença de Ekman-Lobstein ou doença de Vrolik envolve um distúrbio genético com múltiplas apresentações fenotípicas que têm em comum a fragilidade óssea (figura 20.1). A OI é conhecida popularmente como doença dos “Ossos de vidro” ou “Ossos de cristal”. A fragilidade óssea pode desencadear múltiplas alterações, como fraturas recorrentes que provocam dor e deformidades no indivíduo.^{7, 13, 30}



Fig. 20.1: indivíduo portador da osteogênese imperfeita.

Em 1849, o anatomista alemão Willem Vrolik fez uma observação acerca dos pacientes que apresentavam fraturas ao nascimento e subsequente óbito nos primeiros dias de vida devido a hemorragias torácicas e abdominais, denominando a doença Osteogênese Imperfeita. Posteriormente, o inglês Edward Latham Ormedod, em 1859, registrou um caso de transmissão congênita da patologia de uma mulher de 68 anos e 1 metro de altura. Em 1906, Looser, classificou a OI em: OI congênita, caracterizada pela presença de várias fraturas ao nascimento, (conhecida na época como doença de Vrolik) e OI tardia, que também é conhecida como doença de Lobstein, ou de Eckman-Lobstein, em que as fraturas aparecem depois do período perinatal.¹²

Existem pelo menos 19 classificações da OI na literatura, considerando as particularidades de cada apresentação e sendo diferenciadas conforme a sintomatologia e gravidade. A doença de Lobstein é marcada por 4 tipos principais, classificados de acordo com o panorama clínico e radiológico abordado pela classificação de Sillence. O tipo I ou osteogênese imperfeita clássica não deformada com esclera azul é a manifestação mais branda da OI. O tipo II ou osteogênese imperfeita perinatal letal apresenta a maior gravidade. O tipo III apresenta-se como uma deformação degenerativa não letal, com esclera normal e o Tipo IV é uma variável comum de OI com esclera também normal.¹³

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Forma estrutural e funcional da proteína colágeno

No organismo humano existe a síntese de mais de 20 tipos de colágenos distintos, haja vista que há mais de 20 genes envolvidos na expressão dessas moléculas. Esses genes são transcritos e traduzidos para produzir o colágeno, uma proteína fibrosa localizada na matriz extracelular. Apresenta diversas funções no corpo, como base estrutural para ossos e cartilagens, atribuindo forma e diversas propriedades para estas estruturas, tais como resistência à pressão, torção e tensão. O colágeno é constituído por 3 cadeias polipeptídicas entrelaçadas, semelhante a uma corda que, nos ossos cartilagosos, são heterofibrilas de colágeno tipo I e V (formando o arcabouço fibrilar ósseo) e os do tipo I, II e XI auxiliam na porção cartilaginosa. Desta forma, defeitos relacionados a qualquer processo da síntese colágena podem gerar doenças do tecido conjuntivo, como por exemplo, osteoporose, condrodisplasia e osteogênese imperfeita.^{6, 14, 18}

A estrutura do colágeno é altamente organizada, sendo constituída por tríplice hélice com 1,5 nm de diâmetro e 3 cadeias polipeptídicas (cadeias alfa) nas quais a unidade é formada por uma sequência repetitiva de 3 aminoácidos: glicina, prolina e hidroxiprolina, formando o polímero (Gly-X-Y)_n. Os grupos hidroxila da 4-hidroxiprolina são elementares, uma vez que determinam as ligações de hidrogênio intramoleculares, o que auxilia na estabilidade da estrutura. A glicina é um aminoácido que contém um hidrogênio e um grupamento R muito pequeno, propiciando a torção da molécula de colágeno. Por outro lado, o aminoácido prolina apresenta um grupamento R ciclizado, contribuindo na torção brusca da estrutura. Cada tipo de colágeno está distribuído em locais distintos, de acordo com as características do tecido conjuntivo. Os tipos da proteína são diferenciados pelo aminoácido presente na estrutura primária. As interrupções do polímero (Gly-X- Y)_n podem acarretar na flexibilização da tríplice.^{26, 30, 31}

Fisiopatologia da osteogênese imperfeita

A OI é uma herança autossômica dominante, é originada por mutações nos genes responsáveis pela codificação das cadeias alfa 1 e alfa 2 do colágeno do tipo 1. Além disso, pode surgir por mutação das proteínas associadas na modificação pós-tradução do colágeno no tipo 1.⁷

Estrutura fisiológica do colágeno tipo 1

O colágeno é uma das proteínas mais abundantes no organismo humano, desempenhando um papel estrutural. A conformação das moléculas de colágeno se altera de acordo com a característica dos tecidos conjuntivos, por exemplo, na matriz extracelular ou no humor vítreo do olho, encontra-se disperso em um gel, auxiliando no enrijecimento da estrutura. Nos tendões e ligamentos, as fibras de colágeno são paralelas, conferindo força a eles.^{18, 31}

O colágeno tipo 1 (figura 20.2) apresenta-se como uma proteína fibrosa de grande abundância no organismo e é constituído por uma tripla hélice heterotrimérica composta por duas cadeias polipeptídicas de pró-colágeno alfa 1 e uma de pró-colágeno alfa 2.

Essa proteína está distribuída principalmente nos ossos, tendões, ligamentos e na pele, conferindo diversas características, como resistência e elasticidade aos tecidos. ^{26, 30,31}

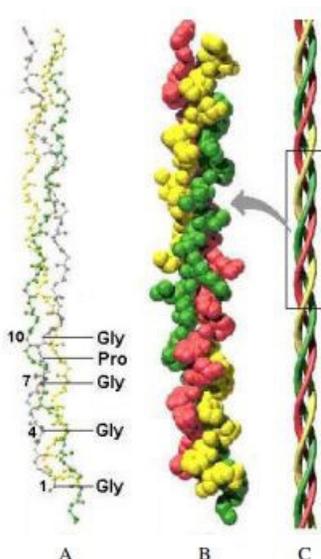


Fig. 20.2: estrutura da proteína fibrosa colágeno tipo I.

Osteogênese imperfeita (OI) TIPO I: diminuição quantitativa de colágeno

Em 80-90%, ocorrem mutações nos genes reguladores da síntese de colágeno COL1A1 ou COL1A2, localizados respectivamente, no cromossomo 17 e 7 (figura 20.3). Isso altera a transcrição e tradução das cadeias alfa 1 e beta 1 do colágeno I, implicando na redução da produção celular e diminuição quantitativa da biodisponibilidade do pró-colágeno tipo I, originando a doença. ^{18, 26, 30, 32}

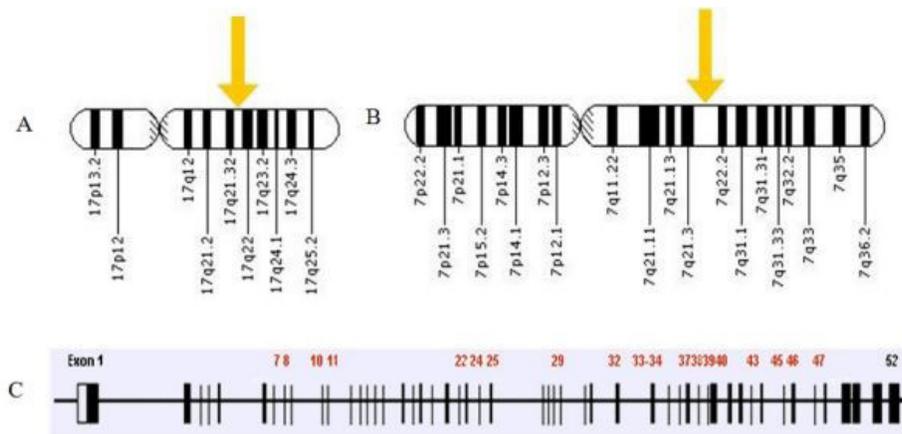


Fig. 20.3: localização dos genes COL1A1 e COL1A2 nos cromossomos.

A maioria dos casos da OI tipo 1 são causados por deleção total ou parcial do gene COL1A1, tornando o RNA mensageiro intraduzível. O gene COL1A1 possui 51 éxons e 18 Kb de extensão, e o gene COL1A2, apresenta 52 éxons e 38 Kb de extensão. Eles podem sofrer mutações *nonsense*, atribuindo a inserção de um códon denominado de parada na cadeia proteica, o que provoca diminuição da quantidade de colágeno I. Pode também ocorrer mutações *missense*, alterando o aminoácido e acarretando alterações estruturais nas cadeias formadoras do pró-colágeno tipo I.^{22, 27, 30}

Osteogênese imperfeita (OI) Tipos II, III e IV: diminuição qualitativa do colágeno.

As mutações relacionadas à sequência dos nucleotídeos do material genético determinam variações fenotípicas da doença (quadro 20.1), a partir da síntese de cadeias pró-alfa 1 e pró-alfa 2 anormais e consequente molécula de colágeno alterada.

Os fenótipos II, III e IV da OI apresentam uma alteração genética associada a tripla-hélice, isto é, substituições localizadas nessa estrutura. A conversão de uma glicina em um resíduo mais volumoso prejudica a estabilidade da molécula de colágeno. Nos tipos III e IV há substituições na cadeia pró-alfa 1 e o tipo II está associado a substituições da glicina por um resíduo carregado ou grande na cadeia pró-alfa 2.^{4, 27, 30}

Tipo	Gravidade clínica	Tipo de herança	Características Típicas	Mutações associadas	Lócus
Tipos clássicos de Sillence					
I	OI leve não deformante	Autossômica dominante	Estatura alta ou levemente baixa, esclera azulada, sem DI	Stop códon prematuro em COL1A1 , mutação em COL1A2	17q21.31-q22, 7q22.1 e possivelmente outros
II	Perinatal Letal	Autossômica dominante e raramente autossômico recessivo	Múltiplas fraturas nos ossos longos durante o nascimento, deformidades nítidas, esclera escura, ossos longos abaulados	Substituição de glicina em COL1A1 ou COL1A2 (IIA), mutação em CRTAP (IIB), ou mutações no domínio C-propeptídeo de COL1A1 (IIC)	IIA: 17q21.31-q22, 7q22.1 IIB: 3p24.1-p22 IIC: 17q21.31-q22
III	Deformidade grave	Autossômica dominante e raramente autossômico recessivo	Estatura baixa, face triangular, escoliose grave, esclera cinza, DI	Substituição de glicina em COL1A1 ou COL1A2 , mutação em BMP1	17q21.31-q22, 7q22.1, 8p21.3
IV	Deformidade moderada	Autossômica dominante	Baixa estatura, escoliose de leve a moderada, esclera cinza ou branca, DI	Substituição de glicina em COL1A1 ou COL1A2	17q21.31-q22, 7q22.1

Quadro 20.1: expressa os fenótipos associados a osteogênese imperfeita

Osteogênese imperfeita (OI) associada a outras mutações não relacionadas ao colágeno

Os fenótipos V, VI e VII são clinicamente definidos, mas não são causados por mutações no colágeno do tipo I. Cerca de 5% dos portadores de OI apresentam alterações no gene IFITM5 ou mutações bialélicas em genes codificadores de proteínas auxiliares. Os principais defeitos pós-traducionais são:

Alterações do IFITM5

O IFITM5 (proteína transmembranar induzida por Interferon 5) é um gene localizado no cromossomo 11, sintetizando uma proteína que exerce função nos osteoblastos (tanto de ossificação intramembranosa quanto endocondral), regulando seu desenvolvimento, facilitando a formação óssea e formação do colágeno. A mutação de ponto único na região não traduzida UTR5' deste gene foi descrita no desenvolvimento do tipo V da OI. ^{7, 27}

Defeitos FKBP10

O gene FKBP10 encontra-se no *locus* 17q21.2 codificando a proteína 10 de ligação ao FK506 pertencente à família peptidil-prolil cis/ trans isomerase do tipo FKBP. Essa proteína tem função no retículo endoplasmático, funcionando como acompanhante molecular, auxiliando no processo de dobragem do pró-colágeno tipo I. A mutação genética FKBP10 gera alteração da secreção do pró-colágeno tipo I. A OI tipo VI é uma herança autossômica recessiva relacionada à mutação FKBP10 e também à perda funcional do gene SERP1F1 o que aumenta o osteóide e a matriz não mineralizada. ^{7, 10, 16, 19, 20}

Defeito do complexo de 3 Prolil-Hidroxilação

O CRTAP tem localização cromossômica 3p22.3 traduz uma proteína da matriz extracelular que auxilia na constituição do complexo prolil-hidroxilação, relacionado a modificações pós-tradução durante a síntese da molécula de colágeno. Qualquer alteração genética nos constituintes desse complexo desencadeará um defeito do tipo I pós-traducional de colágeno, originando osteogênese tipo VII. ^{1, 30}

EPIDEMIOLOGIA

A osteogênese imperfeita é uma doença rara, com uma incidência aproximada de 1: 10 000- 20000 nascimentos, segundo a Associação Nacional de Osteogênese Perfeita (ANOI). As formas pouco sintomáticas geralmente são subdiagnosticadas. Estima-se que somente 0.008% da população mundial é afetada (aproximadamente meio milhão de doentes). Com exceção de dois grandes grupos tribais no Zimbabuê, a prevalência aparenta ser similar em todo o mundo. ^{7, 8, 23}

Em Portugal não há registros nacionais. São estimados 660 portadores atualmente diagnosticados e cerca de 100 doentes. ²³

A OI acomete o sexo masculino e feminino de forma similar, não tendo predileção por qualquer raça e a idade de aparecimento dos sintomas é variável. Um exemplo é de

pacientes com formas brandas da doença, que podem passar por toda a infância sem fraturas, apresentando-as apenas na adolescência, enquanto pacientes com formas mais graves podem apresentar fraturas intrauterinas.²³

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Durante o desenvolvimento embrionário, o colágeno é essencial para o funcionamento fisiológico do organismo humano, principalmente na sustentação do arcabouço ósseo. Os ossos são um tecido multifuncional, metabolicamente ativo, dinâmico e resistente, constituído por células heterogêneas em diferentes estágios de diferenciação, fibras de colágeno tipo I e minerais como hidroxiapatita. A osteogênese é um processo de formação óssea envolve osteoblastos, responsáveis por deposição de colágeno e promoção da mineralização, osteoclastos que atuam na remodelação e renovação do tecido ósseo e os osteócitos que têm função de manutenção da matriz (figura 20.4).^{3, 15, 17, 24}

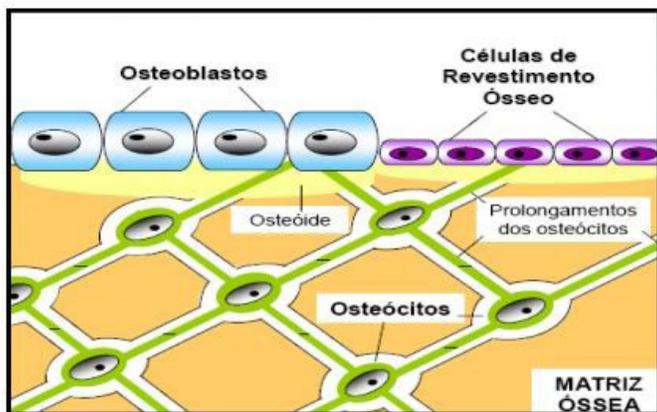


Fig. 20.4: representação da constituição da matriz óssea.

As alterações relacionadas à osteogênese estão associadas à disfunção celular e defeitos na matriz de colágeno. Portanto, a osteogênese imperfeita resulta de alterações genéticas que culminam com diminuição e modificação estrutural do colágeno tipo I, ou alterações de outros genes não ligados à codificação colágeno. Os doentes apresentam variabilidade fenotípica, clínica e de gravidade (quadro 20.2), relatadas na classificação de Sillence.^{3, 15, 33}

Tipo	Manifestações gerais	Manifestações específicas
I- OI de herança autossômica dominante com esclera azulada.	Fragilidade óssea variável, esclera azulada, surdez precoce, baixa estatura leve.	IA: dentes normais. IB e IC: dentinogênese imperfecta.
II- OI perinatal letal radiograficamente com fêmures sanfonados e costelas em rosário.	Fragilidade óssea extrema, morte perinatal.	IIA: ossos longos curtos e alargados com fraturas, costelas largas com fraturas. IIB: ossos longos curtos e alargados com fraturas, costelas com fraturas esparsas. IIC: ossos longos finos com fraturas, costelas finas.
III- OI progressivamente deformante com esclera normal.	Fragilidade óssea moderada a grave, escleras azuladas na infância.	Cifoescoliose precoce. Dentinogênese imperfecta pode estar presente.
IV- OI de herança autossômica dominante com esclera normal	Fragilidade óssea, deformidade dos ossos longos e coluna de grau moderado a grave, esclera branca, baixa estatura moderada a grave.	IVA: dentes normais. IVB: dentinogênese imperfecta.

Quadro 20.2: Variabilidade fenotípica e clínica presente na osteogênese imperfeita.

Classificação

• Tipo I

O tipo I da doença de Ekman-Lostein é a forma mais leve e mais comum da doença. Afeta cerca de 50% dos portadores, geralmente não evidenciada no nascimento. A transmissão ocorre através de mosaicismos ou surgir em membros familiares não afetados devido a uma mutação espontânea. Essas mutações acarretam na diminuição quantitativa do colágeno do tipo I com permanência normal de forma estrutural. A tríade clássica da OI tipo I é caracterizada por fraturas, escleróticas azuladas e perda auditiva.^{23,30}

A vulnerabilidade óssea pode contribuir para a ocorrência de fraturas na idade de deambulação ou mesmo em idade mais avançada provocadas por traumas mínimos no dia a dia. Podem haver luxações do ombro ou cotovelo, além de compressões sobre as vértebras centrais, evoluindo para dor crônica. Em relação ao crescimento da criança, a estatura da criança e o peso tendem a manter-se dentro dos valores médios ou, rapidamente, abaixo quando comparado aos membros familiares não afetados por essa doença. Porém, geralmente, o comprimento dos membros inferiores é desproporcionalmente mais encurtado.^{23,30}

• Tipo II

A OI tipo II (figura 20.5) caracteriza-se por uma forma mais severa e, normalmente com morte no período perinatal por complicações ocasionadas pela doença, como fraturas que culminam com insuficiência respiratória, além de hemorragias em sistema nervoso central. Os pacientes apresentam nanismo, escleróticas azuis, baixo peso, membros muito encurtados, tórax pequeno, micrognatismo e fraturas de crânio, ossos longos e vértebras no período intrauterino.^{23,30}



Fig. 20.5: representação do feto com osteogênese imperfeita letal.

- **Tipo III**

A OI tipo III ou OI tipo deformante progressiva é uma forma mais rigorosa da enfermidade, compatível com a vida, mas é frequente o óbito na infância até os primeiros anos da vida adulta devido a diversas complicações respiratórias e neurológicas. As características dos portadores são membros encurtados, tórax pequeno e em forma de barril, e calota craniana macia.^{23, 30}

- **Tipo IV**

A osteogênese imperfeita tipo IV é uma classe leve a moderada. As escleróticas são brancas, porém podem ser azuladas ao nascimento, desaparecendo na infância. As características clínicas são fraturas frequentes, osteoporose e graus diversificados de deformação dos ossos longos.^{23, 30}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos frequentes (quadro 20.3) e exames complementares. O histórico familiar é essencial para direcionar a hipótese diagnóstica. O exame físico inclui antropometria, com destaque para aferição do comprimento encefálico. Os principais exames complementares são raio X, ultrassonografia, densitometria do esqueleto e marcadores laboratoriais, do metabolismo ósseo: dosagem de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio e colágeno. Os achados radiológicos incluem calos ósseos ou deformidades ou fraturas, contribuindo para o diagnóstico diferencial da doença.

2, 11, 21

TIPO	EXPRESSIONE CLÍNICA	ASPECTOS CLÍNICOS TÍPICOS
I	Leve	Altura normal ou baixa estatura leve, esclera azulada, sem alterações dentárias.
II	Letal	Múltiplas e graves fraturas em costelas e ossos longos ao nascer, deformidades graves. Ossos achatados e hipodensos, esclera escura.
III	Grave	Baixa estatura acentuada, face triangular, escoliose grave, esclera acinzentada, DI.
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada, esclera branca ou acinzentada, DI.
V	Moderada	Baixa estatura leve a moderada, esclera normal, sem DI, deslocamento da cabeça do rádio, membrana interóssea mineralizada, calo ósseo hiperplásico.
VI	Moderada a grave	Baixa estatura moderada, escoliose, esclera normal, sem DI, excesso de osteoide e lamelas ósseas como escamas de peixe.
VII	Moderada	Baixa estatura leve, úmeros e fêmures curtos, coxa vara, esclera e dentes normais.
VIII	Grave/Letal	Baixa estatura grave, fragilidade óssea extrema, muito semelhante aos tipos II e III, mas com causa genética diversa.

Quadro 20.3: a relação dos aspectos clínicos com os tipos da osteogênese imperfeita.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A OI não tem cura, sendo o tratamento sintomático e com terapias multidisciplinares.²⁵

Tratamento não medicamentoso

O tratamento ortopédico associado à fisioterapia reduz a quantidade de fraturas, minimizam deformidades ósseas e da dor crônica, além de melhorar a mobilidade e aumentar a capacidade funcional. A equipe multidisciplinar, composta por enfermeiros, fisioterapeutas, pediatras, ortopedistas, endocrinologistas, nutricionistas e professores, fornece um suporte mais amplo e mais qualificado para o paciente, melhorando a qualidade de vida.^{8, 23}

Tratamento Medicamentoso

Os bisfosfonatos são os fármacos de escolha. São um grupo análogo sintético do pirofosfato inorgânico que engloba medicamentos caracterizados pela ligação fósforo-carbono-fósforo. O mecanismo de ação é a inibição da enzima farnesil difosfato sintase, enzima relacionada a diversas alterações citoesqueléticas e, posteriormente, na potente inibição da reabsorção óssea devido a diminuição da atividade dos osteoclastos e aumento da sua apoptose. Os primeiros registros desta terapêutica para OI datam de 1998, especificamente, mostrando benefícios. Esses fármacos são empregados na prática clínica para prevenir distúrbios relacionados ao tecido ósseo, como doença de Paget, osteoporose, síndromes paraneoplásicas, além da OI, uma vez que em altas doses, conseguem ativar a calcificação e inibir a reabsorção óssea.^{5, 8, 29}

O pamidronato dissódico via endovenosa é um bisfosfonato de segunda geração e foi o pioneiro no tratamento da osteogênese imperfeita. É preferível a via endovenosa que via oral devido à dificuldade de deglutição na faixa etária pediátrica. O pamidronato é o único inibidor natural da reabsorção óssea relacionada com o aumento da densidade mineral do tecido ósseo. Os fármacos mais utilizados, posologia e via de administração

são: alendronato comprimidos de 10 a 70mg via oral; pamidronato (quadro 20.4) frasco-ampola de 30, 60 e 90 mg; carbonato de cálcio associado ao colecalciferol comprimidos de 500mg+400UI ou 500mg + 200UI.^{5, 25, 34}

Idade (anos)	Doses	Frequência
Abaixo de 2	0,5 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 2 meses
2-3	0,75 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 3 meses
Acima de 3	1,0 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 4 meses

Quadro 20.4: Ilustração da administração pamidronato.

COMPLICAÇÕES

As principais complicações são auditivas, pulmonares, cardiovasculares, ortopédicas e neurológicas. Os portadores da doença necessitam de vigilância regular para minimizar as complicações e identificá-las mais precocemente.^{9,21}

Complicações Auditivas

A OI pode manifestar complicações auditivas (figura 20.6), independentemente do tipo fenotípico expressado ou da alteração genética. Isso porque todos os espectros da doença apresentam o defeito relacionado à condução ou à porção neurossensorial ou ainda, por ambos (misto). Pode culminar em perda funcional auditiva significativa, evidenciada em 50% dos pacientes acometidos por essa doença. Tal perda está associada à fixação do estribo ou fraturas relacionadas aos ramos do estribo ou a hipervascularização da mucosa, tratando-se do defeito da condução e atrofia das células ciliadas cocleares. Além disso, a perda neurossensorial pode encontrar-se relacionada a um desenvolvimento anormal de osso na cóclea e das estruturas adjacentes.^{21, 28}

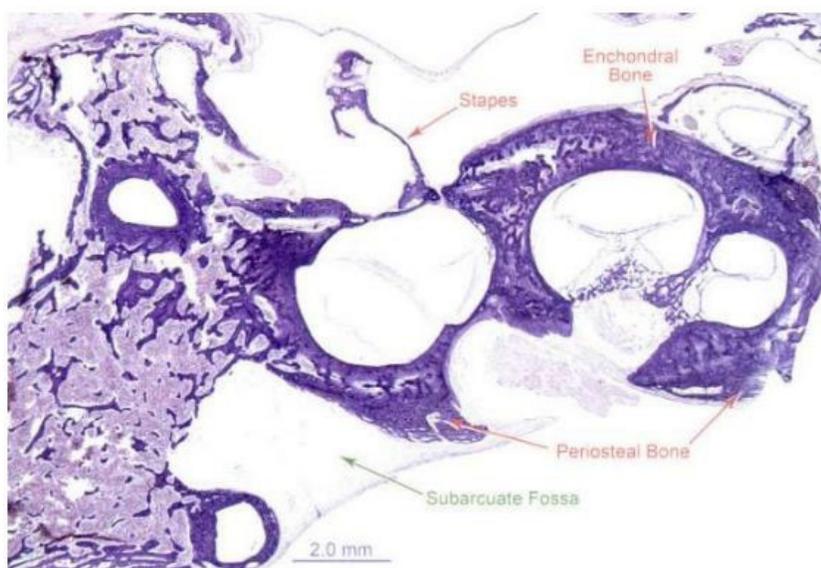


Fig. 20.6: representação da histologia referente a orelha de um paciente com OI.

Complicações pulmonares e cardiovasculares

As manifestações extra-esqueléticas respiratórias e cardiovasculares são as mais comuns, e associadas ao óbito, principalmente a insuficiência respiratória ou pneumonia. Os portadores têm deformidades na coluna vertebral (figura 20.7), colapso vertebral, alterações da caixa torácica como *pectus excavatum* ou *carinatum*, fraturas das costelas que agravam o quadro.²¹



Fig. 20.7: raio X representando um indivíduo com escoliose torácica.

Além dessas complicações cardiopulmonares relacionadas às alterações esqueléticas, podem ocorrer mudanças nesses tecidos por mutações no colágeno, originando hipoplasia pulmonar, insuficiência valvular (manifesta-se como a dilatação da raiz da aorta em adultos), além de defeitos no septo atrial e espessamento da parede ventricular esquerda.²¹

Complicações Neurológicas

As principais manifestações clínicas neurológicas são macrocefalia, hidrocefalia, siringomielia, invaginação basilar e platibasia. Esta última é desencadeada pelo achatamento da base do crânio e, posteriormente, estiramento dos nervos inferiores do crânio.²¹

Complicações Ortopédicas

Durante a fase de crescimento e desenvolvimento normal da criança, há estímulo para síntese óssea. Na OI, as moléculas de colágeno defeituosas sintetizadas ficam retidas no retículo endoplasmático, induzindo hiperativação na tentativa de atingir homeostase fisiológica. Isto gera esgotamento das células tronco e, subsequentemente, redução quantitativa de osteoblastos, células responsáveis pela síntese de matriz óssea. Em contrapartida, os osteoclastos são estimulados, degradando a matriz. Portanto, a criança apresentará crescimento lento e insuficiente do tecido ósseo, desenvolvendo diversos graus de osteopenia.^{4, 21}

Em relação ao metabolismo do colágeno, há diminuição quantitativa ou qualitativa

decorrente da mutação genética. O resultado é a fragilidade óssea gerando diversas fraturas (figura 20.8).²¹



Fig. 20.8: fratura do fêmur esquerdo do paciente com OI.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, Lorena Schneider. **Análise molecular do gene CRTAP através da técnica de PCR-SSCP – Sequenciamento em pacientes com Osteogênese Imperfeita do Espírito Santo**. 2013. 52f. Dissertação – UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO, Vitória, 2013.
2. ARAUJO, Maria de Fátima. **Estratégias de diagnóstico e avaliação psicológica**. *Psicol. teor. prat.*, São Paulo, v.9, n. 2, p. 126-141, dez. 2007.
3. ASSIS, Marcelo Camargo de et al. **Osteogenesis imperfecta: novos conceitos**. *Revista Brasileira de Ortopedia. A*, v.37, n.8, p. 323-327, Ago/Ago. 2002.
4. BARBOSA, Cecília Oliveira. **Estudo da efetividade do tratamento da osteogênese imperfeita com patrimônio dissódico no Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Referência para Osteogênese Imperfeita do Rio de Janeiro**. 2006. 106 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher)-Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.
5. BASTOS, Fernando et al. **Osteogênese imperfeita na forma grave: relato de caso**. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 480-482, Dec. 2010.
6. BAYNES, John W.; DOMINICZAK, Marek H. **Bioquímica Médica**. 5 ed. São Paulo: Elsevier, 2019.
7. BEARY, John F; CHINES, Arkadi A. **Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfeita-clinical-features-and-diagnosis>>. Acesso em: 18 mai. 2020.

8. BOTELHO, Ésio Daniel. **Osteogênese Imperfeita: Uma revisão de literatura**. 70f. Monografia – UNIVERSIDADE FEDERAL DE RORAIMA. Boa Vista, 2016.
9. CÉZAR, Ariela Vanone de Castro; ALVES, Bianca Leticia. **Aspectos odontológicos da Osteogênese Imperfeita**. 2019. 38f. Monografia – UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ, Taubaté, 2019.
10. CHRISTIANSEN HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. **Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta**. *Am J Hum Genet*. 2010;86(3):389-398. doi:10.1016
11. CONCEIÇÃO, Maria Fátima da. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas osteogênese imfeita**. Disponível em: <<http://www.fehosp.com.br/files/circulares/b4c4fea716e0def61b3236ea094ac59b.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2020.
12. DIAS, Diana et al. **Osteogênese imperfeita: Uma revisão**. Disponível em: <<https://interfisio.com.br/osteogenez-imperfeita-uma-revisao/>>. Acesso em: 18 mai. 2020.
13. FILHO, Saint Clair Augusto Rego da Silva. **Revisão bibliográfica sobre tratamento atual da osteogênese imperfeita**. 2017. 28f. Monografia - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA, São Luís, 2017.
14. GONÇALVES, Gleidiana Rodrigues et al. **Benefícios da ingestão de colágeno para o organismo**. Revista Eclesiástica Brasileira. v.8, n.2, p. 190-207, 2015.
15. ISOLA, José Geraldo Meirelles Palma; MORAES, Paola Castro. **Estrutura e regeneração óssea - Revisão de literatura**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. v.9, n.18, Jan. 2012.
16. JOENG, Kyu Sang et al. **SERPINF1 as a Cause of Osteogenesis Imperfecta Type VI**. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971654000174>>. Acesso em: 8 jun. 2020.
17. JUDAS, Fernando et al. **Estrutura e dinâmica do tecido ósseo**. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/61497217.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2020.
18. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Texto & Atlas**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
19. Kelley BP et al. **Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome**. *J Bone Miner Res*. 26(3):666-672. 2011.
20. LIETMAN, Caressa D. et al. **Connective tissue alterations in Fkbp mice**. Human Molecular Genetics. v.23, n.18, p. 4822-4831, Mar/Abr. 2014.
21. LUIS, Vera Lúcia Ferreira. **Osteogênese Imperfeita: Diagnóstico, tratamento e prognóstico**. 2013. 39f. Dissertação – INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR – UNIVERSIDADE DO PORTO, Porto, 2013.
22. MACHADO, Cíntia de Vasconcellos et al. **Osteogênese imperfeita associada à dentinogênese imperfeita: relato de caso**. Revista da Faculdade de Odontologia da Upf. Passo Fundo, v.17, n.3, p. 1-10, Set/Dez. 2012.
23. MELO, Priscila da Câmara. **Osteogênese Imperfeita – “Ossos de Cristal” Revisão Bibliográfica**. 89f. Dissertação - UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR, Covilhã, 2015.

24. MORELLO, Roy. **Osteogenesis imperfecta and therapeutics**. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.010>>. Acesso em: 8 jun. 2020.
25. MURAHOVSKI, Ana Claudia Sayeg Freire et al. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Osteogênese imperfeita**. 2013. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-osteogenese-imperfeita-livro-2_013.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2020.
26. NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
27. NUSSBAUM, Robert L; MCINNES, Roderick R; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson genética médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
28. OTAVIO, Andressa Colares da Costa. **Aspectos Audiológicos em Osteogênese Imperfeita**. Dissertação - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Porto Alegre, 2018.
29. PASSERI, Luis Augusto; BERTOLO, Manoel Barros; ABUABARA, Allan. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos**. Rev. Bras. Reumatol. São Paulo , v. 51, n. 4, p. 404-407, Aug. 2011.
30. PEDRONI, Marcus Vinícius Costa. **Análise molecular e funcional dos genes formadores e reguladores do colágeno tipo I em pacientes com osteogênese imperfeita**. 154f. Dissertação - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP, Campinas, 2012.
31. PINTO, Wagner de Jesus . **Bioquímica clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
32. SANTILI, Cláudio et al. **Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial de pacientes com Osteogênese Imperfeita**. Rev Assoc Med Bras. São Paulo, v.51, n.4, p. 215-220, Jan/Fev. 2005.
33. VALADARES, Eugênia R. et al. **What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification**. Jornal de Pediatria. A, v.90, n.6, p. 536-541, Mar/Mai. 2014.
34. ZANATTA, Leila Bianchet et al. **Uso de pamidronato para o tratamento da osteoporose no sistema público de saúde no Brasil**. Rev. Bras. Reumatol. São Paulo , v. 57, n. 6, p. 514-520, Dec. 2017.

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

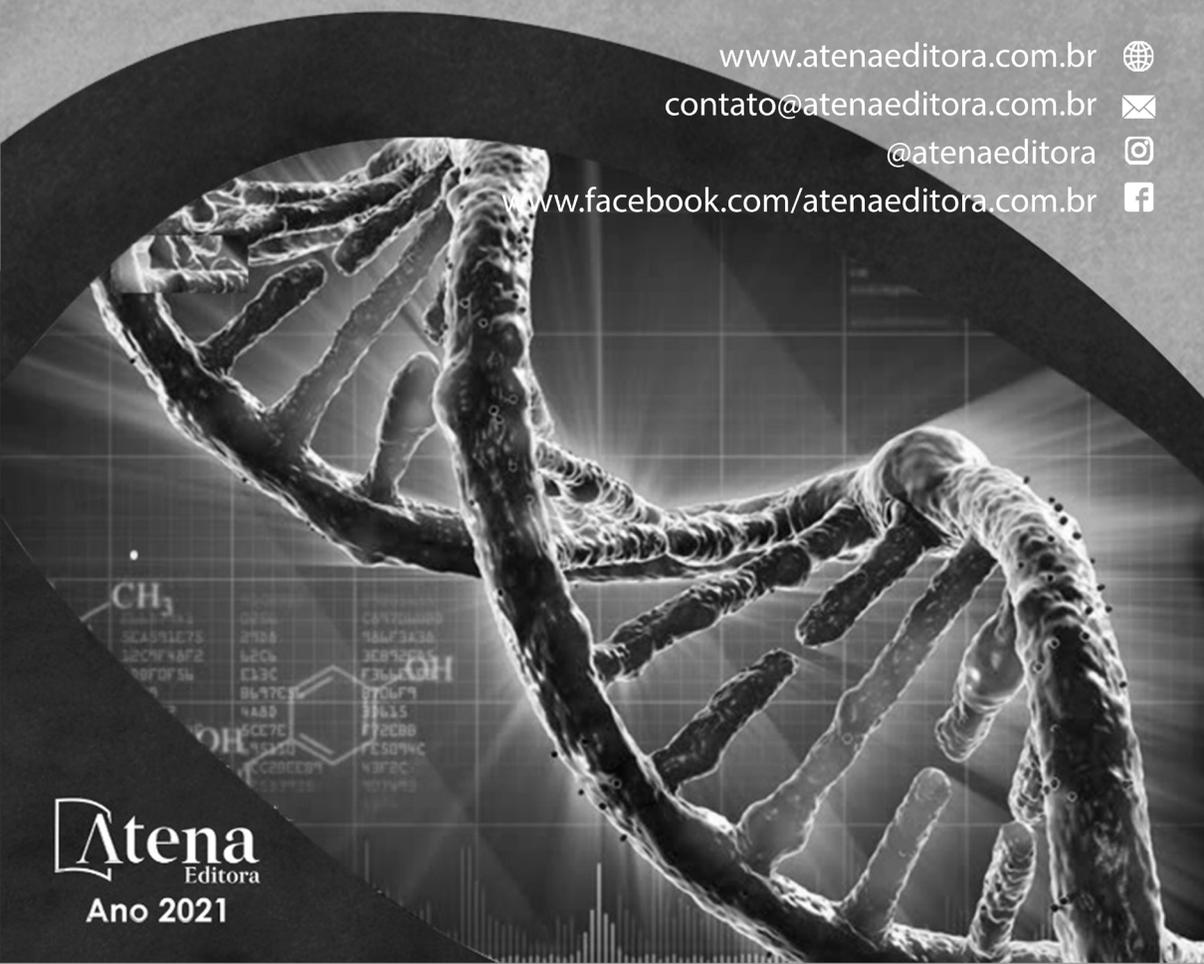
www.atenaeditora.com.br 

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

