

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

ORGANIZADORES

MARCELO FABIANO GOMES BORIOLLO RAY BRAGA ROMERO REIGSON ALVES DIAS
RENATA SILVA DINIZ THYAGO HENRIQUE NEVES DA SILVA FILHO

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA

CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

ORGANIZADORES

MARCELO FABIANO GOMES BORIOLLO RAY BRAGA ROMERO REIGSON ALVES DIAS
RENATA SILVA DINIZ THYAGO HENRIQUE NEVES DA SILVA FILHO

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Capa

Reigson Alves Dias

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaió – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

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

Ciências Biológicas e da Saúde

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

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

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

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

Linguística, Letras e Artes

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

Conselho Técnico científico

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

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

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

Genética médica aplicada à prática clínica

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Outros organizadores
Renata Silva Diniz
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

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

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

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

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

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

PREFÁCIO

Caro leitor,

Desde o primeiro contato com a disciplina de genética médica na faculdade de medicina, e me sinto na liberdade de falar em nome da maioria dos estudantes, senti que todo aquele conteúdo era algo muito distante da nossa prática cotidiana e que podia ser facilmente negligenciado sem grandes prejuízos para nossa formação.

Bom, não tinha como eu estar mais enganado. “Genética médica aplicada à prática clínica” veio para mostrar o quão o infinito universo microscópico da genética está presente na prática médica.

Para facilitar a didática e a organização das ideias, essa obra foi cuidadosamente dividida em 29 capítulos, sendo cada um deles uma abordagem minuciosa sobre uma patologia genética selecionada segundo critérios de gravidade, importância e raridade. O leitor terá a oportunidade de aprender e mergulhar em cada uma dessas doenças seguindo uma estrutura proposta para facilitar o máximo possível a transmissão do saber, sendo os tópicos abordados: (1) introdução, (2) etiologia e alterações genéticas, (3) epidemiologia, (4) alterações clínicas, (5) diagnóstico, (6) tratamento e prognóstico e por último (7) complicações.

Para finalizar e, finalmente, darmos continuidade, não poderia deixar passar em branco a minha gratidão pela oportunidade de coordenar os trabalhos da Liga de Genética Médica da Unifenas, que tão calorosamente me acolheu desde o primeiro ano da faculdade e que confiou a mim a missão de concretizar os projetos que antes estavam apenas no papel. Deixo registrado aqui, em nome de todos os nossos membros, nossos mais sinceros agradecimentos aos orientadores e coorientadores: Marcelo Gomes Boriollo, Alessandra dos Santos Danziger Silvério, Alessandra Cristina Pupin Silvério, Fiorita Gonzales Lopes Mundim, Danielly Beraldo dos Santos Silva e Gérsika Bitencourt Santos que estiveram durante todo o processo de escrita, nos auxiliando e nos ensinando nessa jornada. Sou igualmente grato às amigadas que fiz com os mais de 30 estudantes que colaboraram para a realização desse trabalho, certamente posso afirmar que saí maior do que entrei e que o aprendizado que obtive irei levar para o resto da vida.

Atenciosamente.

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANEMIA DE FANCONI

Lucas Sardinha Barreto
Victor Leone de Andrade
Letícia Lima Santos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias
Ana Carla de Oliveira Domingos Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119071>

CAPÍTULO 2..... 7

ANEMIA FALCIFORME

Eduarda de Melo Morando Amaral
Anita Regina Couto
Flávia de Lima Franco
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Idari Francisco de Oliveira Netto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119072>

CAPÍTULO 3..... 23

CÂNCER DE MAMA

Iago Ribeiro Lemes
Mayra Lima De Carvalho
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Luísa Lima Pereira Dos Santos
Amanda Mendes Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119073>

CAPÍTULO 4..... 42

CRIPTORQUIDIA

Isabella Miranda Esteves Orsi
Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca
Gabrielli Naiara Vieira Miranda
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Beatriz Mendes Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119074>

CAPÍTULO 5.....57

DALTONISMO

Bruno Corte Bueno de Oliveira
Isadora Leticia Ribeiro Melo
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Marcelo Fabiano Gomes Boriollo
Luan Almeida Gomes Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119075>

CAPÍTULO 6.....65

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Anne Karoline Pires de Jesus
Letícia Benevenuti
Ariany Oliveira Silva
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Igor Caldeira Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119076>

CAPÍTULO 7.....81

DOENÇA DE ALZHEIMER

Carlos Alexandre Bezerra Júnior
Annita Maria de Oliveira Fagundes
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Thiago Calandria Obeid
Gabrielle Vasconcelos Silva Santana

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119077>

CAPÍTULO 8.....93

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria
Diego Vilela Amaral
Gabielli Naiara Vieira Miranda
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Dayana Bomfim Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119078>

CAPÍTULO 9.....102

DOENÇA DE CROHN

Rafaela Alves Pelizzaro
Ray Braga Romero
Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0612119079>

CAPÍTULO 10..... 113

DOENÇA DE HUNTINGTON

Wesley Ramires de Souza Liberato
Luiza D'Ottaviano Cobos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Igor Candido Viana Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190710>

CAPÍTULO 11..... 120

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Matheus Paravizo Lello Santos
Sérgio Antônio Murad Neto
Daniel Francisco Pereira de Assis
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Álvaro Guimarães Souza Filho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190711>

CAPÍTULO 12..... 130

DOENÇA DE WILSON

Gabriel Franco Bastos
Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes
Reigson Alves Dias
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Lívia Santos Vilela
Fernanda Akemi Cavalcanti Ura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190712>

CAPÍTULO 13..... 139

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Ariany Oliveira Silva
Letícia Lima Santos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias
Victoria Lage Mendes Junqueira de Barros
Marcelo Fabiano Gomes Boriollo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190713>

CAPÍTULO 14..... 152

FIBROSE CÍSTICA

João Pedro Tavares da Silva
Nathália Cangussu de Castro
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Ana Elisa Sandes Barbosa
Anamaria Guanaes Rodrigues Paixão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190714>

CAPÍTULO 15..... 166

GENITÁLIA AMBÍGUA

Lucas Sardinha Barreto
Victor Leone de Andrade
Flávia de Lima Franco
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Gabriel de Souza Jeremias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190715>

CAPÍTULO 16..... 175

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Bruno Corte Bueno de Oliveira
Isadora Letícia Ribeiro Melo
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Suelen Paula Gobatto
Sara Maria dos Santos Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190716>

CAPÍTULO 17..... 188

VITILIGO

Isabella Miranda Esteves Orsi
Maria Eduarda Rocha Machado Fonseca
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Márlon Gomes de Resende

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190717>

CAPÍTULO 18..... 199

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

Livia Bagodi Missura
Francisco Soares Silva Junior
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Louise Madalena Siquara Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190718>

CAPÍTULO 19.....209

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria
Diego Vilela Amaral
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Heitor dos Santos Leão
Gustavo da Silva Nogueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190719>

CAPÍTULO 20.....223

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos
Victória Toledo Silva
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Layla Nayse de Oliveira
Rodrigo Vasconcelos Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190720>

CAPÍTULO 21.....237

PÉ TORTO CONGÊNITO

Anita Regina Couto Carvalho de Santana
Eduarda de Melo Morando Amaral
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Gustavo Henrique de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190721>

CAPÍTULO 22.....249

RETOCOLITE ULCERATIVA

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos
Victória Toledo Silva
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Leandro Urquiza Marques Alves da Silva
Érika Marquezan Assumpção

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190722>

CAPÍTULO 23.....259

SÍNDROME DE DOWN

Renata Silva Diniz
Anne Karoline Pires de Jesus
Emanuela Mendes Junqueira de Barros
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Julia Oliveira Moreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190723>

CAPÍTULO 24.....274

SÍNDROME DE EDWARDS

Matheus Paravizo Lello Santos
Sérgio Antônio Murad Neto
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Julia Cerutti Branco
Fernanda Cristina de Abreu Mendes Claudino

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190724>

CAPÍTULO 25.....283

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Pollyana Rodrigues Reis
Sofia de Paiva Memento Machado
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Iury Lucas Oliveira Pires

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190725>

CAPÍTULO 26.....292

SÍNDROME DE PATAU

Letícia Benevenuti
Rafaela Alves Pelizzaro
Ray Braga Romero
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Giovanna Vasconcelos do Carmo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190726>

CAPÍTULO 27.....300

SÍNDROME DE TURNER

Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes
Iago Ribeiro Lemes
Gabriel Franco Bastos
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Flavyo Augustho Moraes Leite

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190727>

CAPÍTULO 28.....311

SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

Wesley Ramires de Souza Liberato
André Marcilio Rodrigues
Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Renata Silva Diniz
Brunna Camargo dos Santos

Guilherme dos Santos Fontes Macedo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190728>

CAPÍTULO 29.....322

TALASSEMIAS

Renata Silva Diniz

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Yago Hiroshi Takemoto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06121190729>

SOBRE OS ORGANIZADORES334

Data de aceite: 19/05/2021

Augusto Coli Junqueira Villela Fernandes

Iago Ribeiro Lemes

Gabriel Franco Bastos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Flavyo Augustho Moraes Leite

INTRODUÇÃO

Em 1930 e 1938 foram publicados os primeiros relatos sobre a doença, por Otto Ullrich e Henry Turner, com a descrição de poucos sintomas, como baixa estatura, disgenesia gonadal, típico, visível estigmas dismórficos e anormalidades em órgãos, que se apresentam em indivíduos do sexo feminino, tendo assim dado início às pesquisas sobre a patologia. A definição da Síndrome de Turner é alterações genéticas, em que há ausência total ou parcial de um cromossomo X. Na maioria das vezes, acomete em maior porcentagem os indivíduos do sexo feminino, sendo rara a forma que atinge o sexo masculino. A ausência de um cromossomo X é a alteração gênica mais frequente nos seres humanos, embora 99% desses embriões sejam espontaneamente abortados, ela está presente em aproximadamente 2% de todas as concepções. Os fenótipos são extremamente variáveis e algumas das principais alterações são cardiovasculares e urinárias, somado a baixa estatura e crescimento intrauterino restrito.^{3,14}

ETIOLOGIAS E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A Síndrome de Turner (ST) é uma doença que ocorre pela ausência total ou parcial de um cromossomo X. É uma aneuploidia desencadeada pela não disjunção cromossômica, a qual ocorre quando cromossomos homólogos ou cromátides irmãs erroneamente não se separam, sendo a idade materna avançada um fator de risco. Porém, os mecanismos pelos quais a monossomia do cromossomo X atrapalha o desenvolvimento ainda não são bem conhecidos. Espera-se que vários genes deletados do cromossomo X afetem amplamente vários tecidos, órgãos e sistemas durante o desenvolvimento embrionário, crescimento e vida adulta.³

Didaticamente, é mais fácil dividir os cariótipos da ST em dois grupos: aneuploidias e anomalias estruturais (quadro 27.1). Das aneuploidias, podemos citar 45, X e várias formas de mosaicismo, como 45, X / 46, XX e 45, X / 46, XY. Nos grupos de anomalias estruturais, incluem o isocromossomo Xq, anel X, deleções parciais de Xp (braço curto) e Xq (braço longo). Além disso, podem existir anomalias estruturais em forma de mosaico, juntamente com os cariótipos 45, X ou 46, XX. Outros cariótipos mais complexos incluem translocações cromossômicas e 45, X / 47, XXX mosaicos.⁴

Cariótipo	%	Descrição
45, X	40-50	Monosomia X
45, X / 46, XX	15-25	
45, X / 47, XXX; 45, X / 46, XX / 47, XXX	3	Mosaicismo com 'Triple X'
45, X / 46, XY	10-12	Disgenesia gonadal mista
46, XX, del (p 22.3); 46, X, r (X) / 46, XX		Exclusão Xp22.3
		Cromossomo anel X
46, XI (Xq); 46, X, Idic (Xp)	(10%)	Isocromossomo Xq; X isodicêntrico
Translocação de X-autossomo desequilibrada	Raro	Vários
46, XX, del (q24)		Não TS; insuficiência ovariana prematura
46, X, Idic (X) (q24)		Não TS; isodicêntrico Xq24

Quadro 27.1: tipo e frequência de anormalidades cromossômicas na síndrome de Turner.

Alguns estudos indicam que a gravidade dos sintomas pode estar relacionada de forma diretamente proporcional ao déficit de material genético e com o tecido afetado. Na maior parte dos casos, 45, X é o cariótipo mais afetado da ST e está associado à maior incidência de comorbidades e mortalidade.⁴

Além disso, um estudo relacionou o aumento do número de casos de alterações genéticas, como ST, com os poluentes ambientais, sendo os números mais significativos relacionados à poluição da água. Nesse estudo foram analisadas as seguintes variáveis: número de empresas de descarga de águas residuais, a quantidade de emissões químicas de empresas locais, a porção de emissões químicas consignadas para processamento, a quantidade de geração de poeira fina (material particulado inferior a 10 µm de diâmetro aerodinâmico), a porção de ozônio, a quantidade de dióxido de nitrogênio e emissões de dióxido de carbono. Dessa maneira, o estudo alerta para que ocorra um gerenciamento adequado das empresas de descarga de águas residuais.²

EPIDEMIOLOGIA

Em 2010, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostrou que a cidade de São Paulo possuía 5.924.872 mulheres. Sabendo que a taxa de ST é de 1 / 2.000 recém-nascidos do sexo feminino, foi possível concluir que essa metrópole chegaria ter até 2.962 mulheres com esta doença.¹ Porém, não há dados com uma relação exata das regiões do mundo e do Brasil que apresentam as localidades com maior incidência da

patologia.

A ST pode-se manifestar com características clínicas, as quais, a princípio se apresentam como crescimento intrauterino restrito. Com o desenvolver do indivíduo acometido na infância e vida adulta, é possível visualizar baixa estatura, orelhas e cabelos baixos, pescoço com membranas, genu varum e sindactilia. Ademais, é possível incluir as complicações clínicas: insuficiência gonadal, osteoporose, perda auditiva e doenças cardiovasculares graves. Somado a este conjunto de sinais e sintomas, também pode surgir alguns problemas psicológicos, incluindo baixa autoestima e dificuldade na imagem corporal.^{1,3}

No quadro 27.1, é possível analisar a frequência de cada alteração gênica nos indivíduos com a ST.

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico é evidenciado pela baixa estatura, infantilismo genital, malformações, incapacidade de dar início à puberdade, problemas cardíacos, problemas de aprendizagem e até mesmo de convívio e adaptação social. Abaixo estão principais as características clínicas sobre o paciente portador da síndrome de turner.

- Pescoço alado: excesso de pele e tecido mole na região dos ombros e do pescoço;
- Linha de cabelo baixa: a linha do cabelo pode começar até mesmo no meio da nuca;
- Problemas hormonais: hormônios femininos em quantidades baixas ou nulas;
- Retrognatismo: a mandíbula pode ser deformada e recuada, causando dificuldade de respiração e para fechamento da boca;
- Mãos e pés inchados ao nascimento: decorrente do inchaço do sistema linfático, é um dos principais sintomas que levam ao diagnóstico no momento do parto;
- Crescimento lento: a criança cresce muito devagar, antes mesmo do nascimento. Geralmente, não ultrapassam a média de 1,43m, podendo estar 20 centímetros abaixo da média de altura no sexo feminino;
- Puberdade tardia ou ausente: devido à falta de hormônios, alguns pacientes podem não atingir a puberdade;
- Amenorreia: falta completa de menstruação;
- Problemas cardíacos: paciente pode apresentar o estreitamento da veia aorta, quadros de hipertensão arterial e isquemia miocárdica;

- Problemas renais: decorrentes da má formação renal; rins em ferradura e rotações renais;
- Problemas ósseos: provenientes da falta de estrógeno, podendo levar à osteoporose;
- Doenças autoimunes: cerca de 30% das portadoras da síndrome apresentam algum quadro autoimune relacionado à tireoide; levando tireoidite de Hashimoto
- Alterações no metabolismo: levam à obesidade, principalmente na infância e adolescência;
- Problemas neurológicos: falta de coordenação espacial e doença vascular cerebral

Richard Price foi um filósofo que em 1986, em um estudo realizado na Inglaterra, observou que a expectativa de vida nesta síndrome era menor que a da população geral, sendo de menos 13 anos no primeiro ano de vida e de menos 10 anos quando atingiam a idade de 40 anos. As doenças cardiovasculares, principalmente as lesões do atrio esquerdo, e as renais, como duplicidade do sistema coletor e rotação dos rins, ocorrem em cerca de 40% dos pacientes. São descritas também alta prevalência de outras patologias, como a otite média, a hipertensão arterial, a resistência insulínica, a hipercolesterolemia, a endocardite e doenças autoimunes, entre elas o hipotireoidismo, a doença celíaca e o vitiligo. O hipogonadismo pode levar ao envelhecimento precoce, enquanto a osteoporose e o risco de doença cardiovascular, provocados pela ausência da proteção estrogênica, podem acarretar na baixa altura e na má qualidade de vida. Quanto à iatrogenia produzida pelo tratamento, é relatado que o GH levaria a intolerância glicídica com hiperinsulinismo, aumento das deformidades ósseas e do número de nevus. As cirurgias corretoras costumam cursar com uma maior prevalência de queloides pois os pacientes tem um aumento de colágeno no organismo. Os estrogênios podem agravar o linfedema e alterar as enzimas hepáticas como TGO e TGP. A progesterona levaria à intolerância glicídica e piora do metabolismo lipídico causando assim a maior prevalência de infartos, falência renal e diminuição da acuidade visual. Quanto ao envelhecimento, são poucos os relatos do do processo de envelhecimento na ST, contudo, Gravholt, Claus Højbjerg (2005) sugeriu ocorrer uma diminuição do tempo de vida da ST, conseqüente à maior incidência de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e fraturas, embora os riscos aumentados de fraturas seriam semelhantes para qualquer faixa etária.⁶

Síndrome de Turner



Monossomia do 23 ($44A + X0$) = 45

Sexo feminino

Ausência de corpúsculo de Barr

Baixa estatura

Ausência de mamas

Genitália infantil

Ausência de menstruação

Esterilidade

Pescoço alado

Deficiência mental

Alto índice de abortos

Fig.27.1: paciente com Síndrome de Turner e as alterações clínicas visíveis.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ST pode ser confirmado com cariotipagem padrão, isto é, análise cromossômica de 30 linfócitos periféricos. Mais da metade dos pacientes com a doença terá um cromossomo X ausente ($45, X$) em todas as células estudadas ou uma combinação de monossomia X e células normais ($45, X / 46, XX$; ST do mosaico).^{7,8}

Um resultado em mosaico não prediz, necessariamente, a gravidade, pois a cariotipagem investiga apenas linfócitos, não os tecidos relevantes, como por exemplo, cérebro, coração e ovários. Um cariótipo é adquirido através do envio de sangue total, em temperatura ambiente e em um tubo de heparina de sódio verde, a um laboratório para testes. A cariotipagem tem o tempo em cerca de uma semana, logo, se um resultado urgente for necessário, por exemplo, devido à ansiedade dos pais ou a uma situação clínica crítica, a hibridação in situ por fluorescência específica de X pode confirmar a monossomia X em menos de 24 horas. Pacientes com material cromossômico Y possuem o risco de 12% de gonadoblastoma, devendo ser dirigidos para estudos de imagem e remoção laparoscópica do tecido testicular, isto é, gonadectomia. O resultado tardio da ST em meninas com baixa estatura é típico, assim, um estudo feito pelo ministério da saúde demonstrou que o diagnóstico é feito em média sete anos após a baixa estatura ser clinicamente evidente nas curvas de crescimento femininas.^{7,8}

Em uma série de casos, 4% das meninas que apresentavam baixa estatura isolada, independentemente da altura do fundo familiar, foram encaminhadas para avaliação genética e diagnosticadas com ST. Mais de 30% das pacientes encaminhadas que apresentavam amenorreia ou características fenotípicas sugestivas apresentavam ST. Dessa forma, a cariotipagem é indicado para meninas com baixa estatura inexplicada, ou seja, mais de

dois desvios-padrão abaixo da altura média para a idade.^{7,8}

TRATAMENTO

A Síndrome de Turner é tratada basicamente centrada nas manifestações clínicas associadas. Entre as diretrizes adotadas, incluem-se tratamento cirúrgico das malformações associadas, principalmente cardíacas, terapia de reposição com estrogênios devido à disgenesia gonadal, tratamento do hipotireoidismo, tratamento de doença renal quando presente, uso de somatropina para promoção do crescimento, indução puberal, suplementação com estrógenos e progestágenos, e aconselhamento genético. Quadros de hipoacusia, hipertensão arterial, doenças autoimunes e problemas psicológicos também são comuns e podem requerer tratamento específico.^{9,10}

A indução puberal no sexo feminino, com insuficiência ovariana, é usualmente iniciada entre 11 e 12 anos, com baixas doses de estrogênios para não interferir no tratamento com somatropina. Estrógenos conjugados e beta-estradiol micronizado são os estrógenos mais comumente utilizados, embora possam usar estrógenos transdérmicos, sendo gel ou adesivos. Os medicamentos com apresentações orais têm impacto na diminuição do LDL colesterol e no aumento do HDL-colesterol, porém estrogênios transdérmicos são considerados opções mais seguras para os níveis de glicemia, colesterol e densidade mineral óssea. Contudo, as evidências apresentadas na literatura são consideradas fracas, pois há uma escassez estudos sobre esse assunto. Os progestágenos mais usados são a medroxiprogesterona e a progesterona micronizada, sendo iniciadas após o sangramento vaginal ou 2 anos após o início dos estrogênios.^{9,10}

Os mecanismos que determinam a baixa estatura nas pacientes com ST ainda não foram completamente esclarecidos, visto que não há deficiência do hormônio de crescimento. Todavia, o que ocorre é uma falha na resposta à ação desse hormônio combinada com displasia esquelética. A somatropina, forma biossintética do hormônio de crescimento, está disponível desde 1985 e tem sido utilizada no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive ST. Como não há uma anormalidade do hormônio, foram estudados os efeitos da administração de doses suprafisiológicas de somatropina nas pacientes com esta síndrome. Há evidências de que o uso deste medicamento aumenta significativamente a velocidade de crescimento e a altura final das pacientes. A meta-análise de Baxter et al identificou quatro ensaios clínicos randomizados que incluíram 365 indivíduos com ST tratados com somatropina nas doses de 0,3 a 0,375 mg/kg/semana. Apenas um ensaio clínico descreveu a altura final atingida por 61 mulheres tratadas, sendo de 148 cm, que foi superior à encontrada em 43 mulheres não tratadas, medindo 141 cm. Os demais estudos avaliaram um período menor de tempo, e demonstraram que existe aumento da velocidade de crescimento após 1 ano, com média de 3 cm/ano, e após 2 anos de tratamento, houve a média de 2 cm/ano. A idade óssea não foi acelerada com o tratamento e os eventos adversos não foram frequentes. Alguns estudos sugerem efeito sinérgico modesto de cerca de 2-5cm com a associação com oxandrolona 0,03 - 0,05 mg/kg/dia, caso o diagnóstico ocorra tardiamente e o prognóstico da estatura seja muito baixo. Dessa forma, há importantes efeitos adversos associados à virilização que precisam ser considerados, faltando evidências para eficácia e segurança para esta associação.^{9,10}

O principal fator preditivo de melhor resposta é a idade de início do tratamento, com melhores resultados quando o mesmo for mais recente, não havendo, entretanto, definição de qual seria a idade ideal para iniciá-lo. Estudos que avaliaram o impacto do tratamento na qualidade de vida e sobre variáveis neuropsicológicas, apresentaram resultados controversos. Outros estudos sugerem efeito benéfico da somatropina sobre perfil lipídico, pressão arterial, alterações da voz e das proporções corporais das pacientes com ST. O total dos estudos sobre uso de somatropina em pacientes com ST apresenta uma enorme variabilidade em termos de diretrizes de tratamento, dose, idade de início e administração concomitante de estrógeno ou esteroide anabolizante. O tratamento com estrógeno, devendo ser administrado para o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários nas pacientes com a síndrome e hipogonadismo, diminui a resposta à somatropina, portanto o início da terapia com estrógeno deve ser definido de modo a evitar o efeito negativo sobre o crescimento e a proporcionar a indução da puberdade em idade adequada.- Fármaco Somatropina: frasco-ampola de 4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI. Na fórmula de conversão, 1 mg equivale a 3 UI. Há apresentações comerciais com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado na prescrição e orientação ao paciente. - Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg. - Medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg.^{9,10}

COMPLICAÇÕES

Na ST, como já falado anteriormente, há uma prevalência elevada de doenças do sistema cardiovascular, elevando o risco de morte prematura. As consequências mais graves, da insuficiência cromossômica X, envolvem justamente este sistema. Existem diversas complicações, porém a mais temida é a dissecação da aorta, que tende a ocorrer em idades mais precoces, assim, uma avaliação cuidadosa dos seus fatores de risco é de extrema importância.¹²

Os defeitos cardiovasculares estão presentes em até 50% da população com ST, sendo a principal causa de morte prematura, considerada três vezes maior quando comparada à população feminina em geral. Assim, a detecção e acompanhamento com exames de imagem se tornam fundamentais. As anomalias podem ser valvares, aórticas e venosas, portanto, falaremos um pouco sobre algumas delas.¹²

Válvula aórtica bicúspide

A válvula aórtica bicúspide (BAV) é uma anomalia valvar congênita com ocorrência de aproximadamente 30% dos pacientes síndrômicos que, na maioria dos casos, não apresentam a clínica. Porém, mesmo sendo assintomáticos, a identificação é importante, pois a BAV aumenta o risco de endocardite infecciosa, estenose hemodinamicamente significativa, regurgitação valvar e aneurisma aórtico. Assim, esta anomalia requer diagnóstico, acompanhamento e, em alguns casos, cirurgia para evitar dissecação ou ruptura da aorta.¹²

O exame de escolha é o ecocardiograma, que irá possibilitar a visualização do folheto da válvula aórtica. Sua sensibilidade é de 89% e, em casos em que a valva não puder ser visualizada, a ressonância magnética será a próxima abordagem a ser realizada.¹²

Coarctação da aorta

A coarctação da aorta (CoA) afeta cerca de 12% das mulheres com ST, sendo por vezes, realizado o diagnóstico, ao contrário da BAV, por achados clínicos de insuficiência cardíaca congestiva em casos críticos (figura 27.2), muitos deles já na infância.¹²

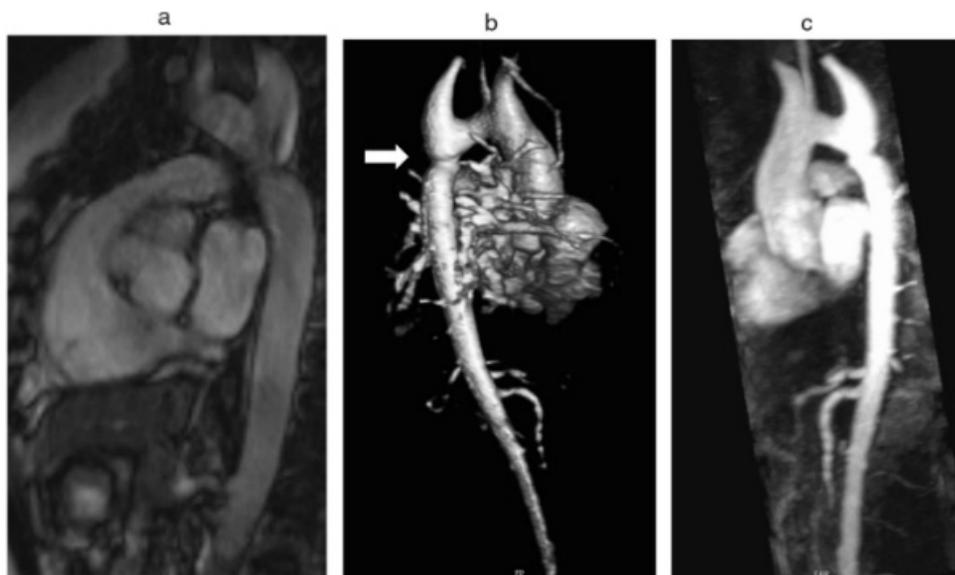


Fig. 27.2: coarctação da aorta (seta branca) em uma mulher com ST de 24 anos de idade em diferentes projeções: a) imagem de ressonância cinemagnética oblíqua sagital-oblíqua; b) aortografia por ressonância magnética renderizada por volume (vista posterior-oblíqua); c) projeção de intensidade máxima por ressonância magnética (vista sagital-oblíqua)

No entanto, uma vez que muitos dos casos são detectados tardiamente, qualquer mulher com suspeita de CoA deve ter uma ressonância magnética ou angiotomografia computadorizada (TC), com reconstrução tridimensional da aorta torácica.¹²

Sem tratamento, a CoA pode levar a complicações como HAS, ICC, dissecação e ruptura da aorta. A intervenção cirúrgica é a indicação de muitos dos casos, portanto esta complicação deve ser avaliada e acompanhada por um médico. Mesmo após o reparo cirúrgico, há um risco aumentado de hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular, dissecação da aorta e estenose.¹²

Arco transverso alongado

O arco transverso alongado (ETA) é uma anomalia silenciosa, detectada por ressonância magnética, definida como uma distância aumentada entre a origem das artérias carótida comum esquerda e subclávia esquerda, com achatamento do arco e torção ao longo da curvatura inferior. Sua frequência é de 31,4% a 49% dos pacientes portadores de ST. Esta anatomia distinta pode estar associada com complicações como dilatação aórtica, dissecação aórtica, coarctação de aorta e válvula aórtica bicúspide.¹²

Dilatação da aorta

A dilatação da aorta ocorre em 23% das mulheres com ST, podendo evoluir para uma dissecção de aorta. Assim, todas as mulheres com ST devem passar por uma avaliação ecocardiográfica periodicamente. O diâmetro da aorta, corrigido para idade e tamanho corporal, é preciso para prever eventos aórticos, sendo o principal marcador de risco para a dissecção aórtica.¹²

Dissecção da aorta

A dissecção da aorta é uma grande preocupação na ST, pois a incidência estimada é de 40 casos por 10000 pacientes, porém, mesmo sendo incomum, possui uma mortalidade muito elevada. Na população em geral, o pico de incidência da dissecção ocorre entre as idades de 50 e 80 anos, enquanto a mediana da idade da população portadora da síndrome é de 35 anos. Ao analisar os pacientes portadores da síndrome, até 90% das dissecções da aorta dos mesmos já apresentavam fatores de risco como BAV, dilatação aórtica e CoA que poderiam ser identificados com a imagem de ressonância. No entanto, em torno de 25% dos casos não possuem aparentes fatores além da ST, sugerindo que o fenótipo por si só pode ser um fator de risco.¹²

Outras complicações que podem ocorrer são as endocrinopatias, que podem se apresentar como osteoporose, hipotireoidismo, diabetes mellitus, dentre outras. Falaremos brevemente sobre cada uma delas.¹³

Osteoporose

A osteoporose é caracterizada como um distúrbio de desmineralização óssea, que pode ocorrer devido à deficiência de estrogênio, acarretando na diminuição da massa óssea e força, tendo como consequência o aumento do risco de fraturas por fragilidade. Ocorre com uma frequência de cerca de 60 a 80% nos pacientes portadores de ST.¹³

A disgenesia ovariana é uma complicação comum em pacientes com ST, resultando em deficiência de estrogênio. Tem sido mostrado que o nível médio de estradiol em meninas pré-púberes com ST foi significativamente menor, quando comparado com as meninas pré-púberes normais. O estrogênio exerce efeitos importantes no metabolismo do tecido ósseo, somado a isto, podem ser dependentes da dose. Os baixos níveis deste mesmo hormônio podem aumentar a sensibilidade mecânica do periósteo, aumentando o risco de osteopenia, osteoporose e fraturas devido à fragilidade óssea.¹³

Hipotireoidismo

A ST está associada a uma incidência elevada de doenças autoimunes, estando a glândula tireoide particularmente envolvida. O hipotireoidismo ocorre com uma incidência relativamente maior em pacientes sindrômicos do que nos indivíduos normais, com a distribuição de 52% em cariótipo 45,X e 48% em mosaicismo.¹³

A deficiência dos genes no cromossomo X pode ser responsável pela falta de exposição à auto-proteína no timo, levando ao escape de células T autorreativas. Portanto pacientes com ST possuem maior chance à autoimunidade.¹³

Diabetes Mellitus

A diminuição da secreção de insulina em resposta à glicose é **intrínseca à ST**, sendo de alto risco para diabetes mellitus tipo 2. O DM2 é uma complicação endocrinológica de 2 a 4 vezes mais prevalente em indivíduos com ST do que em mulheres normais, o que pode ocorrer em qualquer fase da vida, com idade de início tipicamente na terceira e quarta década. Um estudo estimou a prevalência de DM2 em 3,1% entre 20 e 39 anos, 12,4% entre 40 e 59 anos, 29% entre 60 e 74 anos.¹³

A principal região pseudoautossômica do cromossomo X (PAR1) está localizada no Xp distal, que é idêntico nos cromossomos X e Y e não sofre inativação de X. Os genes dentro do PAR1 codificam vários tipos de receptores, como fosfolipases, proteínas fosfatases, proteínas de ligação a GTP, transportador ATP e fatores de transcrição. Portanto, a haploinsuficiência do Xp causa o déficit na função das células b, que está envolvida na resposta anormal da secreção de insulina nos pacientes com ST.¹³

REFERÊNCIAS

1. ESTEVEZ, M. et al. **Does having Turner syndrome affect quality of life in Brazilian women compared to common population?**. Arch. Endocrinol. Metab., São Paulo, v. 63, n. 3, p. 208-214, June, 2019.
2. CHOI, Intae. **Does wastewater discharge have relations with increase of Turner syndrome and Down syndrome?**. *Environmental health and toxicology* vol. 32 e2017012. 2 Ago, 2017
3. ÁLVAREZ-NAVA, F; LANES, R. **Epigenética na síndrome de Turner**. *Epigenética clínica* vol. 10 45. 6 abr, 2018.
4. CAMERON-PIMBLETT, A. et al. **The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan**. *Clinical endocrinology*, v. 87, n. 5, p. 532-538, 2017.
5. Gravholt, C. et al. **Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting**. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-G70.
6. GUIMARAES, Marília M. et al. **Intercorrências clínicas na Síndrome de Turner**. *Arq Bras Endocrinol Metab [online]*. 2001, vol.45, n.4, pp.331-338. ISSN 1677-9487
7. Jones KL, Smith DW. **Padrões Reconhecíveis de Malformação Humana de Smith**. 6a ed. Philadelphia, Pa .: Elsevier Saunders, 2006: 76–81
8. Morgan T. **Turner syndrome: diagnosis and management**. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):405-410.
9. Ranke MB. **Why Treat girls with Turner Syndrome with Growth Hormone? Growth and Beyond**. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015;12(4):356-65.
10. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. **Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007

11. SHIN, JY. et al. **Pheochromocytoma as a rare cause of hypertension in a 46 X, i(X)(q10) turner syndrome: a case report and literature review.** BMC Endocrine Disorders . 2018 18:27
12. DONATO, B.; FERREIRA, M. **Cardiovascular risk in Turner syndrome.** Rev Port Cardiol. vol 37(7):607---621, 2018.
13. ALLYBOCUS, Z. A. et al. **Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome.** Climacteric, DOI: 10.1080/13697137, 2018.
14. Ranke, M, Saenger, P. **Turner's syndrome.** *Lancet.* 2001;358(9278):309-314. doi:10.1016/S0140-6736(01)05487-3

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

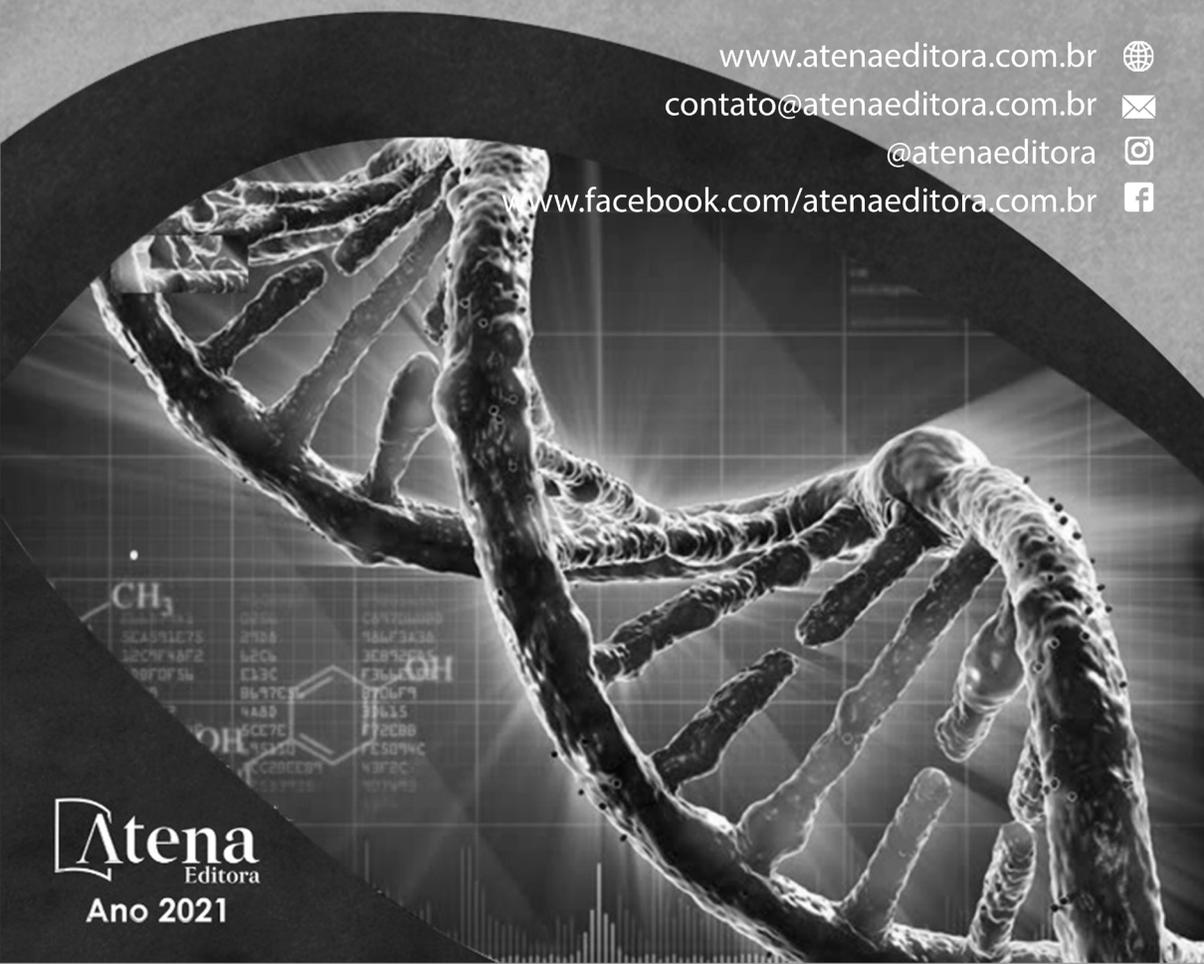
www.atenaeditora.com.br 

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

