

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

Carlos Alexandre Bezerra Júnior

Annita Maria de Oliveira Fagundes

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Thiago Calandria Obeid

Gabrielle Vasconcelos Silva Santana

INTRODUÇÃO

Podemos discernir quatro momentos essenciais da história da demência pré-senil de Alzheimer. Dois deles são frequentemente associados: a descoberta de Alois Alzheimer em 1906 e a redescoberta pelo estudo de Newcastle nos anos 60 (pouco citada em livros) dando origem às descobertas recentes. Menos mencionado o “pré-Alzheimer”, é conhecida como fase que geralmente demonstra que a doença de Alzheimer sempre existiu, citando Shakespeare ou Cícero que em “De Senectute” atribuiu a alguns homens, àqueles que são “fracos de mente e determinação”, a “debilidade senil, geralmente chamado de ‘dotage’”.^{5,6,13}

A doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, ao se fazer uma autópsia em um cadáver, descobriu no cérebro do falecido, alterações que até então não eram conhecidas. Tratava-se de um problema de dentro dos neurônios, os quais apareciam atrofiados em vários lugares do cérebro, cheios de placas estranhas e

fibras retorcidas, enroscadas umas nas outras gerando uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios. A Doença de Alzheimer, a mais comum patologia que cursa com demência, é uma encefalopatia crônica onde as células se deterioram lentamente e cada vez mais, causando atrofia cerebral.^{5,6,17,33}

Alzheimer descreveu o caso de Aguste D. uma mulher de 51 anos, que se internou no Asilo Municipal para Lunáticos e Epilépticos, em Frankfurt, em 25 de novembro de 1901. Em sua hospitalização, ela foi examinada pelo especialista médico Alois Alzheimer; enquanto consultava, ela sabia tinha ciência do próprio nome, mas não o sobrenome de sua família ou nome de seu esposo. Alzheimer relata que enquanto delineava os documentos elaborados relativos à essa paciente, ela ficava sentada na cama com uma “expressão desolada”.^{5,6,13}

A doença é caracterizada por afetar principalmente a memória e a função mental (por exemplo, incapacidade de raciocinar, entender e falar.), mas também pode conduzir a outros problemas, como confusão, alterações de humor, perda de orientação temporal e espacial. O Alzheimer afeta muito a qualidade de vida, reduzindo a capacidade da pessoa de cuidar de si mesma (higiene, roupas, controle de sua vida emocional e profissional), prejudicando também habilidades como a escrita. O Alzheimer é uma doença derradeira e levará a um enfraquecimento geral da saúde a medida que vai progredido. No entanto, a causa mais comum de morte, é a pneumonia, pois a medida que a doença

progredir, o sistema imunológico não consegue desempenhar totalmente a sua função, acarretando em maior vulnerabilidade para adquirir infecções em geral, principalmente do sistema respiratório.^{5,6,11,32}

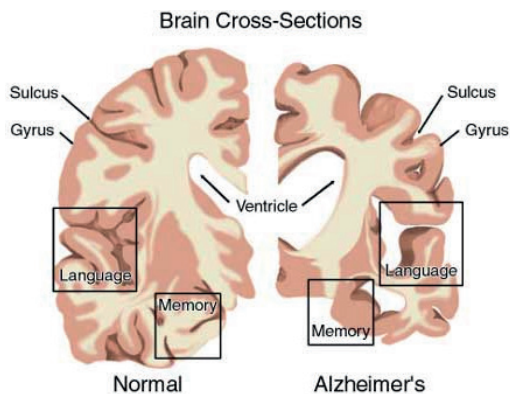


Fig. 7.1: o cérebro de um paciente com Alzheimer, há um encolhimento do córtex, danificando as regiões envolvidas com elaboração de raciocínios, planos e lembranças. Esse encolhimento é principalmente grave no hipocampo, uma região do córtex que exerce papel importante na formação de novas lembranças.¹⁷

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Embora esteja claro que a DA de início precoce é principalmente determinada geneticamente, a etiologia da doença de início tardio ainda precisa ser elucidada, aparentando depender de fatores genéticos e ambientais, isto é, multifatoriais. As formas familiares monogênicas são excepcionais (<1% dos casos) e caracterizadas por um início precoce (antes dos 60 anos). A grande maioria dos casos de DA é casual, para a qual foram estabelecidos vários fatores de risco: a idade é a principal, com uma incidência que dobra por faixa etária de cinco em cinco anos a partir dos 65. Alguns fatores de suscetibilidade genética também foram identificados, como o e4 do gene que codifica a apolipoproteína E (ApoE e4). Fatores de risco vasculares como pressão alta, diabetes e hipercolesterolemia são associados a um risco aumentado desse declínio cognitivo. Em contrapartida, um alto nível de educação e intelectualidade, consumo moderado de álcool, dieta mediterrânea, prática regular de atividade física, conteúdos interessantes da rede social e atividades de lazer podem ter um efeito benéfico, protetor.^{2,4,9,17,28}

Embora varie amplamente entre os indivíduos, a taxa de progressão para disfunção cognitiva pode perdurar por duas décadas. Diferentemente da forma de início precoce da doença, as evidências indicam que a DA tardia não é determinada geneticamente, embora a existência do ε 4 alelo do APOE no locus do cromossomo 19 é um fator de risco demonstrado e bem aceito para o desenvolvimento da doença. Além disso, mutações em um pequeno número de outros genes associados à doença de início precoce não estão presentes na doença de início tardio. Nem todos os indivíduos que possuem o ε 4 alelo no gene APOE (em seu locus) desenvolveram DA tardiamente, definida porém a sua presença tem-se o aumento do risco de desenvolvimento da doença, promovendo o aparecimento

mais precoce dos sintomas.^{36,37,38}

EPIDEMIOLOGIA

A DA é a enfermidade neurodegenerativa mais frequente associada aos idosos. Além disso, mais de 5 milhões de novos casos da Doença de Alzheimer são enumerados a cada ano no Estados Unidos, e sua incidência aumenta de 1% entre pacientes de 60 a 70 anos a 8% entre os pacientes com 85 anos ou mais.^{15,25}

É notório que a prevalência da DA aumenta significativamente com a idade e a sua incidência também cresce de 2,8 por 1000 pessoas / ano para pessoas entre (65 e 69 anos), para 56,1 por 1000 pessoas / ano para pessoas com mais de 90 anos nos Estados Unidos e na Europa. Aproximadamente 10% das pessoas com mais de 70 anos têm perda de memória significativa. Estima-se também que cerca de 25% a 45% das pessoas com mais de 85 anos possui alguma forma de demência. A duração da progressão da doença é tipicamente de 8 a 10 anos, com um intervalo de 2 a 25 anos após o diagnóstico.^{7,20,22}

A prevalência da doença de Alzheimer é alarmante, nos Estados Unidos por exemplo se concentra mais de 2 milhões de pessoas diagnosticadas e na França, segundo estimativas mais recentes, haveria mais de 610.000 doentes entre os mais de 75 anos.^{14,29}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. Geralmente, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram à medida que a patologia evolui.^{16,39}

Essas manifestações são geralmente acompanhadas por alguns distúrbios comportamentais, tais como: agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão. Transtornos de humor afetam uma porcentagem considerável de indivíduos que desenvolvem doença de Alzheimer em algum ponto da evolução da síndrome demencial. Ademais, há o deterioramento da capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuoespaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas do cotidiano. Os delírios e as alucinações demonstram muitos sinais, podendo ser mais frequentes na fase crônica da doença.^{16,23,39}

O paciente acometido pela doença apresenta uma crescente dificuldade em memorizar, decidir, agir e alimentar-se, até atingir o estado vegetativo.³⁰

Com a progressão da doença, o envolvimento de outras áreas da cognição como por exemplo, a linguagem, o raciocínio abstrato, que é definido como a capacidade de examinar problemas de formas abrangentes e de estabelecer novas conexões entre diferentes conceitos, e a função executiva, ocorrendo em graus variados e geralmente percebidos por terceiros devido à dificuldade no trabalho, no convívio social ou nas atividades domésticas. Os sintomas neurológicos que podem ocorrer mais tardiamente no

curso da doença incluem convulsão, hipertonia, mioclonia, incontinência e mutismo.^{8,24}

DIAGNÓSTICO

Ainda não existe um marcador biológico específico, confiável e definitivo para fechar o diagnóstico da demência pré-senil (DA). Esse diagnóstico é feito, basicamente, pela exclusão de diferentes condições clínicas que causam comprometimento do quadro neurológico. O diagnóstico de certeza só pode ser feito com o exame histopatológico do tecido cerebral, obtido por ensaio diagnóstico após a morte. Alguns estudos mostram que existe uma variação substancial de erro ao se analisar o diagnóstico prévio de demência pré-senil, devido os testes serem breves e de rápida aplicação, podendo apresentar resultados limitofes e não conclusivos uma vez confrontados com a realidade anatomopatológica, A impossibilidade de se construir um diagnóstico de certeza é basicamente responsável pela problemática encontrada pelos pesquisadores na busca por um determinado tratamento.¹¹

Após o último acordo sobre critérios diagnósticos publicado em 1984, o National Institute on Aging (NIA) em interação com a Associação de Alzheimer reformulou essas idéias que foram impressas em maio de 2011, e desenvolveram as recomendações para cada uma das novas fases da doença, reconhecendo 3 estágios: demência presente, Pré-demência "Mild Cognitive Impairment" (MCI) Alzheimer / Prejuízo Cognitivo Leve (PCL), Pré-clínica (assintomática), Definitiva. A prova do diagnóstico da doença de Alzheimer é basicamente baseada em biomarcadores suportados, dentre eles Tau total (T-Tau), Tau fosforilada (P-Tau) e peptídeo beta-amiloide (A β 42) no líquido cefalorraquidiano (LCR). A fase pré-demência, PCL (leve comprometimento de características psicológicas), tem a prova clínica relacionada à mudanças nos biomarcadores como um pilar diagnóstico.¹⁹ Uma notável distinção desses novos critérios, é também a valorização dos marcadores biológicos e das fases iniciais. Os biomarcadores mais estudados e formalmente incorporados a esses critérios de medida quadrada auxiliaram na análise das estratégias de imagem e também no exame do líquido espinhal. Embora muitos estudos conclusivos ainda sejam necessários para medir os biomarcadores dessa enfermidade degenerativa cerebral. Os biomarcadores medem os parâmetros (físicos, biológicos, anatômicos) que serão medidos em organismo vivos, evidenciando características específicas associadas ao método fisiopatológico, resultando em algum consenso: os indícios sugerem que a deposição da supermolécula de beta-amiloide Ab dentro da formação de placas neuríticas e supermolécula de letras em feixes neurofibrilares estão diretamente relacionada à lesão característica de células somáticas. Concluiu-se ainda que esses marcadores, para serem válidos dentro dos critérios diagnósticos, deveriam ser extremamente específicos, uma vez que essas alterações neuropatológicas não parecem ser específicas da DA e podem até ser encontradas em doenças de especialidades médicas alternativas, como demência frontotemporal, demência Vascular e demência com corpos Lewy. Uma vez que as mudanças determinadas pela deposição Ab parecem ser muito mais específicas do que as alterações na TAU, dividiram-se esses dois marcadores biológicos em dois grandes grupos. Primeiro os biomarcadores de acumulação de Ab, que foram encontrados alterados no exame de retenção por imagem de PET / amiloide e baixa concentração no líquido cefalorraquidiano.¹⁹

Os critérios de diagnósticos da doença de Alzheimer, portanto, são: presença de biomarcadores de degeneração e/ou lesão neuronal com elevação da TAU no líquido (total e fosforilada); diminuição da absorção de fluorodeoxyglicose em método de imagem – PET- em áreas topográficas específicas envolvendo o córtex temporoparietal; e atrofia na Ressonância Nuclear Magnética comprometendo as áreas mediais, basais e laterais do córtex dos lobos temporais e regiões mediais e basais parietais são critérios de diagnóstico da doença de Alzheimer. ^{19,27}

O critério para diagnóstico diferencial é baseado na história clínica do paciente, exames laboratoriais, incluindo o exame de líquido cefalorraquidiano (LCR). O exame de imagem na DA inclui também outro distúrbio cognitivo como o Parkinson, que interfere na autonomia do paciente. Esses exames de neuroimagem apresentam importância na diferenciação das demências, entre elas Demência do Corpo de Lewy (DCL), Demência Frontotemporal (DFT), Demência Vascular (DV) e Doença de Alzheimer.¹¹

Tais exames são amplamente utilizados na avaliação inicial dos indivíduos com demências. Destacam-se, neste contexto, os aspectos considerados característicos de determinados tipos de senilidade como atrofia hipocampal ou a presença de infartos corticais e subcorticais e de lesões da substância branca. Algumas técnicas de imagens, bem como modalidades funcionais, estão sendo utilizadas para diferenciar a DA da demência senescente (que pode ser definida como uma condição que envolve processos degenerativos cerebrais decorrentes do envelhecimento associado a doenças crônicas, como diabetes, hipertensão ou maus hábitos cotidianos. Essas condições do envelhecimento necessitam de abordagens e tratamentos específicos). Através da Tomografia por Emissão de Pósitron (PET) em conjunto com a Ressonância Magnética (RM), fazendo uso da perfusão com cálculos do fluxo sanguíneo cerebral regional, é possível diagnosticar e propor um tratamento para a DA sendo usados especificamente fluorodeoxyglicose (F^{18}), que é uma proteína relacionada com a DA, sendo assim possível detectar de forma precoce a doença e também planejar o tratamento, bem antes que os sintomas clínicos se tornem aparentes. ^{19,27}

A tomografia computadorizada (TC) apresenta um uso limitado, porém, é bastante utilizada para afastar patologias de causas secundárias passíveis de tratamento cirúrgico, como tumores, hematomas e hidrocefalia. A RM, devido à um melhor detalhamento anatômico, é o método de escolha na avaliação de atrofia envolvendo a região cerebral como um importante papel diagnóstico diferencial em certas demências. A espectroscopia por ressonância magnética de prótons (1H -ERM) analisa os processos metabólicos e demonstra alterações significativas nos níveis de N-acetilaspártato(NAA) e do mio-inositol (ml). ³

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC):

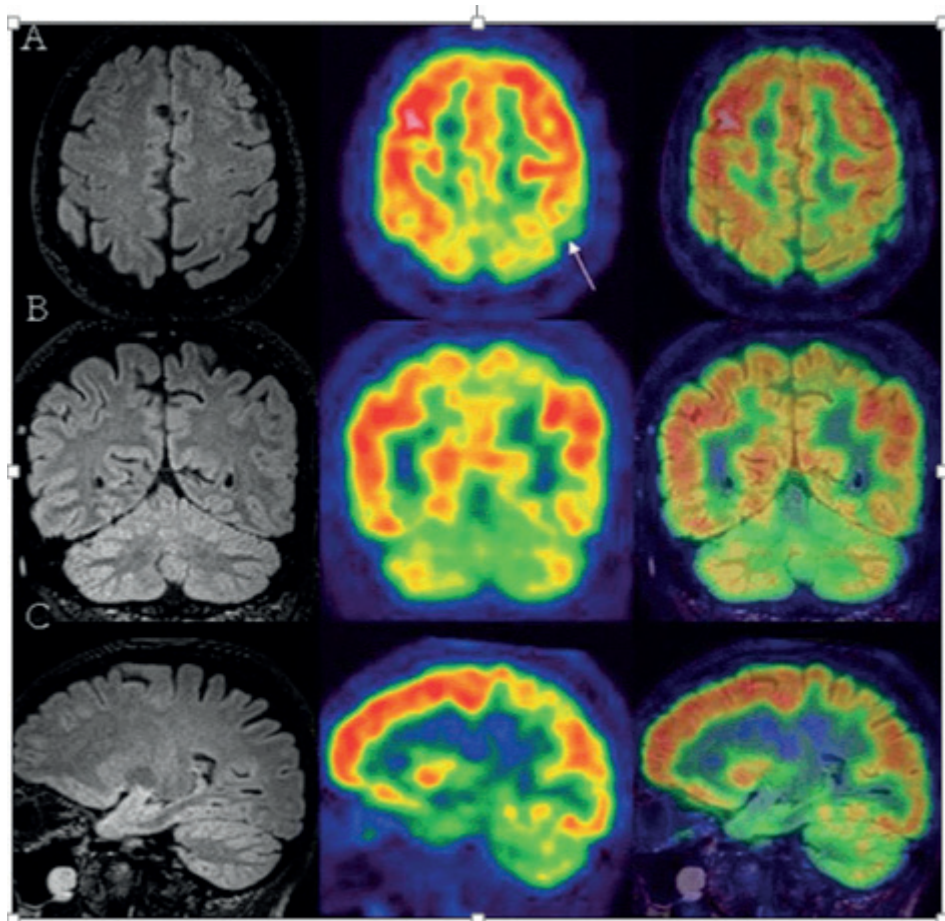


Fig.7.2: TC de um paciente de 49 anos de idade, apresentando leves episódios de esquecimento notados pela sua esposa. Exame neurológico normal, entretanto, apresentou déficit seletivo na memória declarativa. Linhas A, B e C representam imagens de RM, PET. A RM mostra discreta acentuação dos sulcos parietais posteriores. ³

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON (PET):

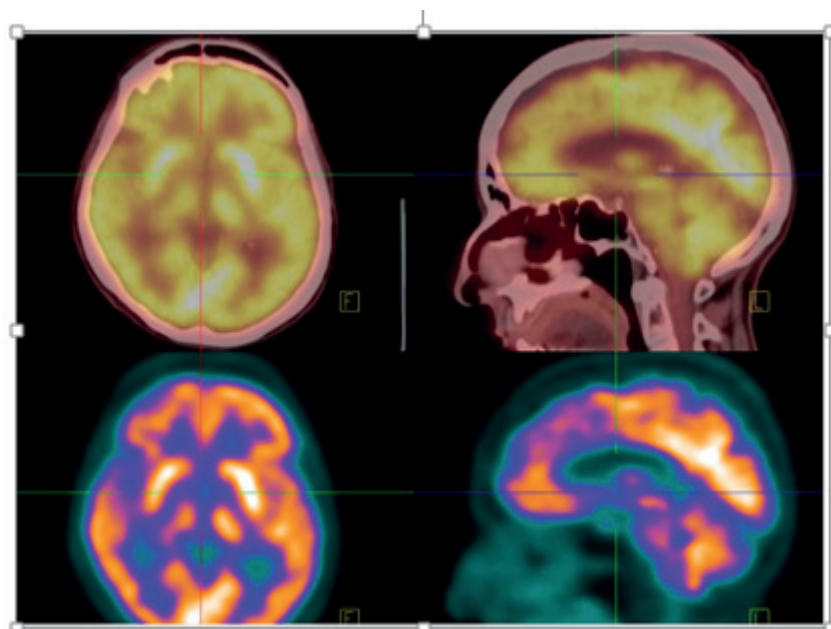


Fig.7.3: PET-CT neurológico, mostrando um radiofármaco na corrente sanguínea chamado de 18F-FDG, análogo a glicose marcada com um átomo de flúor radioativo. Esse material mostra como está à função dos neurônios e permite mapear se existe algum dano.¹⁹

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Até o momento, não há uma cura definitiva para a demência pré-senil. Os avanços na medicação permitiram aos pacientes uma sobrevida prolongada e uma melhor qualidade de vida, mesmo na parte mais avançada da doença. As pesquisas avançaram, no entendimento dos mecanismos que causam a doença e no desenvolvimento de medicamentos para tratamento. Os objetivos visados na estratégia de tratamento é o alívio dos sintomas existentes ou, pelo menos, permitir que uma parte dos pacientes possuam uma progressão mais lenta da doença, conseguindo permanecer independentes nas atividades da vida diária por um período prolongado. Essa estratégia consiste em um atendimento multidisciplinar com abordagem de tratamento farmacológico e tratamento não farmacológico.¹

Tratamento farmacológico

Na doença de Alzheimer, acredita-se que uma parte dos sintomas resulta de alterações em uma substância presente no cérebro, um neurotransmissor denominado acetilcolina que é reduzido em pacientes com essa doença. Uma possibilidade no tratamento dessa doença é usar medicamentos que inibam a degradação desse neurotransmissor. A primeira medicação, testado ao longo de trinta anos, foi a fisostigmina, que, apesar de proporcionar a melhoria da memória, foi se tornando menos usada devido à sua meia-vida curta, de aproximadamente 30 minutos, necessitando de administrações frequentes, e pela alta incidência de efeitos colinérgicos colaterais (náusea, vômito, cólica abdominal, suor e

fasciculações).^{1,35}

O Ginkgo biloba (Gb) é uma droga que foi amplamente usada no tratamento do Alzheimer, porém apresentou inconsistência nos resultados das pesquisas científicas que avaliaram a eficácia do Gb em problemas de demência. Foi interpretada principalmente com base em obstáculos metodológicos e, adicionalmente, no aumento da gravidade da demência dentro das amostras decididas. Desde a verificação da inefetividade do Gb na DA intensa, os interesse das pesquisas mais recentes foram voltados para estagios leves e moderados da DA. Um exame multicêntrico realizado por meio de Le Bars et al. (1997) aconselharam que o remédio com extrato EGb761, popularmente conhecido como Ginkgo biloba, testado por cinquenta e duas semanas forneceu benefícios modestos, porém objetivamente detectáveis por meio de ADASCog, que é uma subescala cognitiva que visa uma breve avaliação neuropsicológica em pacientes com Alzheimer e demência vascular em vários níveis de gravidade médica.^{1,21}

Medicamentos que atuam sobre o neurotransmissor acetilcolina, que são aprovados para ser utilizados no Brasil, em casos de demências superficiais e moderadas, são os inibidores da acetilcolinesterase ou anticolinesterásicos. Exemplo desses são a rivastigmina, a donepezila e a galantamina, visto que esses são vistos como tratamento de primeira linha. Os três medicamentos citados apresentam efetividade similar para o tratamento da DA leve a moderada, também houve similaridade dessas drogas em relação à melhora dos resultados cognitivos, atividades de vida diária e comportamentais. Já em relação aos seus efeitos aos seus a rivastigmina inibe também a butirilcolinesterase, podendo acarretar em maior incidência de efeitos colaterais periféricos como exemplo náuseas, distúrbios gastrointestinais e anorexia. Por outro lado, a inibição da enzima butirilcolinesterase pode apresentar benefícios adicionais ao tratamento por estar também envolvida na maturação das placas neuríticas, que são placas que se formam no cérebro e estão relacionadas ao desenvolvimento do Alzheimer.¹

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO:

Há provas científicas consistentes que indicam que características psicológicas, atividades de estímulo social e de estímulo físico beneficiam a manutenção de habilidades preservadas e favorecem o indivíduo afetado pelo mal de Alzheimer a ter uma vida mais saudável e menos dependente de outra pessoa. O uso de métodos de compensação, que é um método que busca amenizar os efeitos que essa doença causa ou de neutralizar as suas consequências é extremamente útil para o benefício da qualidade de vida e para a estimulação das características psicológicas, dentre esses métodos pode-se citar algumas atividades sociais simples, como receber amigos e parentes, estimulando uma interação social.^{1,35}

Os passos a serem dados para se obter um sucesso relevante são comparativamente simples e abrangem a seleção de um local aceitável, como uma sala que possui ventilação agradável e com muitas cadeiras. Deve-se evitar a aglomeração de pessoas nesses momentos em que o paciente esta realizando o tratamento. Ao primeiro sinal de aborrecimento, os hóspedes devem ser alertados e, portanto, a visita pode terminar, uma vez que o paciente pode facilmente se estressar, com mudança súbita do humor. Os

visitantes devem estar bem conscientes do que se está passando para que norteiem uma conversa com assuntos agradáveis. ^{1,35}

Além das visitas, existem diversas outras possibilidades de interação social, como museus, igrejas, praças, parques e lojas são opções que podem ser utilizadas sem grandes preparativos ou preocupações e que são ricas em estímulos novos com grandes benefícios para a conservação de identidade social do indivíduo, que, dessa forma, não se sentirá preterido ou apartado da sociedade. Animais de estimação também são uma boa ideia para acarretar em uma melhora do quadro de Alzheimer, gerando interação e afetividade. A presença de um cachorro ou gato ou de outros animais domésticos proporciona ao paciente uma sensação de estar sendo sempre acompanhado, gerando uma integração social entre dono e companheiro, expressando para o paciente que ele não é mais solitário no mundo. ^{1,35}

Pacientes mais ativos usam o cérebro de maneira ampla e regular e se sentem mais seguros e despreocupados, uma vez submetidos a tarefas agradáveis e realizáveis. A escolha, a frequência e a distribuição das tarefas devem ser uniformes e, preferencialmente, orientadas por profissionais. Outra estratégia para manter estimular o intelecto do paciente é a adoção do hábito da leitura, jogos interativos, palavras cruzadas ou estudo de um idioma estrangeiro. ¹

COMPLICAÇÕES

A doença de Alzheimer é uma condição incurável e progressiva que, ao longo dos anos de evolução, pode apresentar inúmeras complicações. Em grande parte dos pacientes em estágio avançado, observa-se redução da massa muscular, devido à condição do paciente associada ao déficit nutricional. Esse déficit, juntamente ao comprometimento do sistema imunológico favorece o aumento da sua vulnerabilidade para infecções, sobretudo referentes ao sistema respiratório. Em consequência disso, muitas pessoas com a doença de Alzheimer falecem em decorrência de pneumonia. ¹⁴

A morte comumente não ocorre pela doença em si e sim, pelas complicações dela principalmente relacionadas ao sistema cardiopulmonar, infecções como as do trato urinário e respiratório, inanição e desnutrição. Um dos motivos é que o sistema imune do idoso perde à sensibilidade ou capacidade de reconhecer certos antígenos estranhos, e a inserção de sondagens de alívio ou de delonga, abrem portas para que patógenos oportunistas tomem conta do sítio de inserção. Ademais, com o passar da idade avançada há uma predisposição para problemas de saúde com o declínio da atividade do sistema imune. ^{7,11,14}

Outro evento que é agravante da doença são as fraturas. Sabe-se que as quedas em idosos podem ser de grande prejuízo para a saúde ou até mesmo fatais. Um estudo feito em 2002 no Rio de Janeiro pelo Instituto Nacional do Câncer e pelo Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública demonstrou dados alarmantes sobre as quedas nessa população: 78% dos idosos que tiveram acidentes com algum tipo de queda e consequentemente fraturas apresentaram diagnóstico de algum tipo de demência. Essa correlação existe em virtude do declínio

do equilíbrio e da inconstância postural, relacionados ao uso de fármacos para controle de determinadas mudanças de conduta, a queda é um sinal de alerta para abrir uma investigação, para destrinchar se o indivíduo manifesta o mal de Alzheimer.^{5,11,14}

REFERÊNCIAS

1. ABRAZ – Associação Brasileira de Alzheimer. **O que é Alzheimer?/Fatores de risco/Tratamento.** Disponível em:<http://www.abraz.org.br/>. Acesso em: 8 Jun 2020.
2. ALAGIAKRISHNAN K, MCCRACKEN P, FELDMAN H. **Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline?** Postgrad Med J. v.5; p.82:101. 2006.
3. AMARO, E Jr; YAMASHITA, Helio. **Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética.** Rev. Bras. Psiquiatr. 2001;23(Supl I):2-3.
4. AMOUYEL P. **E´ pide´miologie des maladies neurode´ge´ne´ natives : l'exemple des de´mences.** Ann Biol Clin. v.58; p.345–357. 2000.
5. **Auguste D and Alzheimer’s disease.** The Lancet. 349.
6. Berrios, G.E. - **Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries: a conceptual history,** em: Psychological Medicine 17: 829-837, 1987.
7. BIRD TD. **Genetic aspects of Alzheimer disease.** Genet Med. v.10; n.4; p.231-239. 2008.
8. BOTTINO, C. M.C.; CARVALHO, I. A.M.; ALVAREZ, A. M. M. A.; AVILA, R.; ZUKAUSKAS, P. R.; BUSTAMANTE, S. E.Z.; ANDRADE, F. C.; HOTOTIAN, S. R.; SAFFI, F.; CAMARGO, C. H. P. **Reabilitação Cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer.** Arq. Neuropsiquiatr. v. 60, n.1, p. 70-79, 2002.
9. BRETELER MM, CLAUS JJ, VAN DUJIN CM. **Epidemiology of Alzheimer’s disease.** Epidemiol Rev. v.14; p.59–82. 1992.
10. BUCHNER, D. M. & LARSON, E. B., 1987. **Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia.** JAMA, 257(11):1492-1495.10.
11. CARAMELLI, Paulo; BARBOSA, Maria Toniandel. **Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?** RevBrasPsiquiatr 2002;24(Supl I):7-10.
12. CORDEIRO JUNIOR, Quirino and OLIVEIRA, Alexandra Martini de. **Sintomas parkinsonianos, cerebelares, psicóticos e demenciais em ex-pugilista: relato de caso.** Arq. Neuro-Psiquiatr. v.59; n.2A; p.283-285. 2009.
13. **“Dementia, Clinical Section”**, em: A History of Clinical Psychiatry, the origin and history of psychiatric disorders, G.E. Berrios e R. Porter (orgs.), New York: New York University Press, 1995, pp. 34-51.
14. El Kadmiri N et al. **Os aspectos genéticos da doença de Alzheimer (revisão).** Pathol Biol (Paris) (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2013.04.001>.
15. FERRI CP, PRINCEP M, BRAYNE C. **Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study.** Lancet. v.366; n.9503; p. 2112-2117. 2005.

16. FORLENZA OV. **Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento.** Rev Bras Psiquiatr. v.22; n.2; p.87-95. 2000.
17. HARDY JA, HIGGINS GA. **Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis.** Science. v.256; p.184–5. 1992.
18. Katzman R. **Alzheimer's disease.** N Engl J Med 1986;314:964-73.
19. Kachaturian ZS. **Diagnosis of Alzheimer's disease.** Arch Neurol 1985;42:1097-105.
20. KEEFOVER RW. **The clinical epidemiology of Alzheimer's disease.** Neurol Clin. v.14; p.337–51. 1996.
21. KIVIPELTO M, HELKALA EL, HANNINEM T, LAAKSOL MP. **Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study.** Neurology. v.56; n.12; p.1683-9. 2001.
22. KUKULL WA, HIGDON R, BOWEN JD. **Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study.** Arch Neurol. v.59; n.11; p.1737-1746. 2002.
23. LINDEBOOM J, WEINSTEIN H. **Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment.** Eur J Pharmacol. v.490; n13; p.83-86. 2004
24. LOKVIG J, BECKER JD. **Alzheimer de A a Z.** São Paulo: Verus; 2005.
25. MAYEUX R. **Epidemiology of neurodegeneration.** Annu Rev Neurosci. v.26; n.6; p.81-104. 2003.
26. PRINCE M, BRYCE R, ALBANESE E, WIMO A. **The global prevalence of dementia: review and systematic meta-analysis.** Alzheimers Dement. v.9; p.63–75. 2013
27. PROMTEANGTRONG, Chetsadaporn et al. **Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease.** Part II: 1H MR spectroscopy, FDG PET and Amyloid PET. Dement Neuropsychol 2015 December;9(4):330-342.
28. RADEMAKERS R, CRUTS M, VAN BROECKHOVEN C. **Genetics of early-onset Alzheimer dementia.** Sci World J. v.3; p.497–519. 2003.
29. RAMAROSON H, HELMER C, BARBERGER-GATEAU P. PAQUID **Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort.** Rev Neurol. v.159; p.405–11. 2008.
30. RASCHETTI R, ALBANESE E, VANACORE N. **Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials.** PLoS Med. v.4; n1; p. 338. 2007.
31. **Rev. Bras. Enferm.** vol.70 no.4 Brasília July/Aug. 2017.
32. **Rev. bras. geriatr. gerontol.** vol.19 no.6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2016.
33. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol.21 s.2 São Paulo Oct. 1999.
34. **Rev. Gaúcha Enferm.** (Online) vol.32 no.2 Porto Alegre June 2011.

35. **Rev. psiquiatr. Clín.** vol.32 no.3 São Paulo May/June 2005.

36. ROVELET-LECRUX A, HANNEQUIND, RAUX G. **APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy.** Nat Genet. v.38; p.24–26. 2006.

37. SCHELLENBERG GD, BIRD TD, WIJSMAN EM. **Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14.** Science. v.23; p.668–671. 1992.

38. SCHELLENBERG GD. **Genetic dissection of Alzheimer Disease, a heterogeneous disorder.** Proc Natl Acad Sci U S A. v.92; p.8552–8559. 1995.

39. SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos.** Rev. Psiquiatra, Rio Grande do Sul, v.30, n.1, p. 1-17, 2008.

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

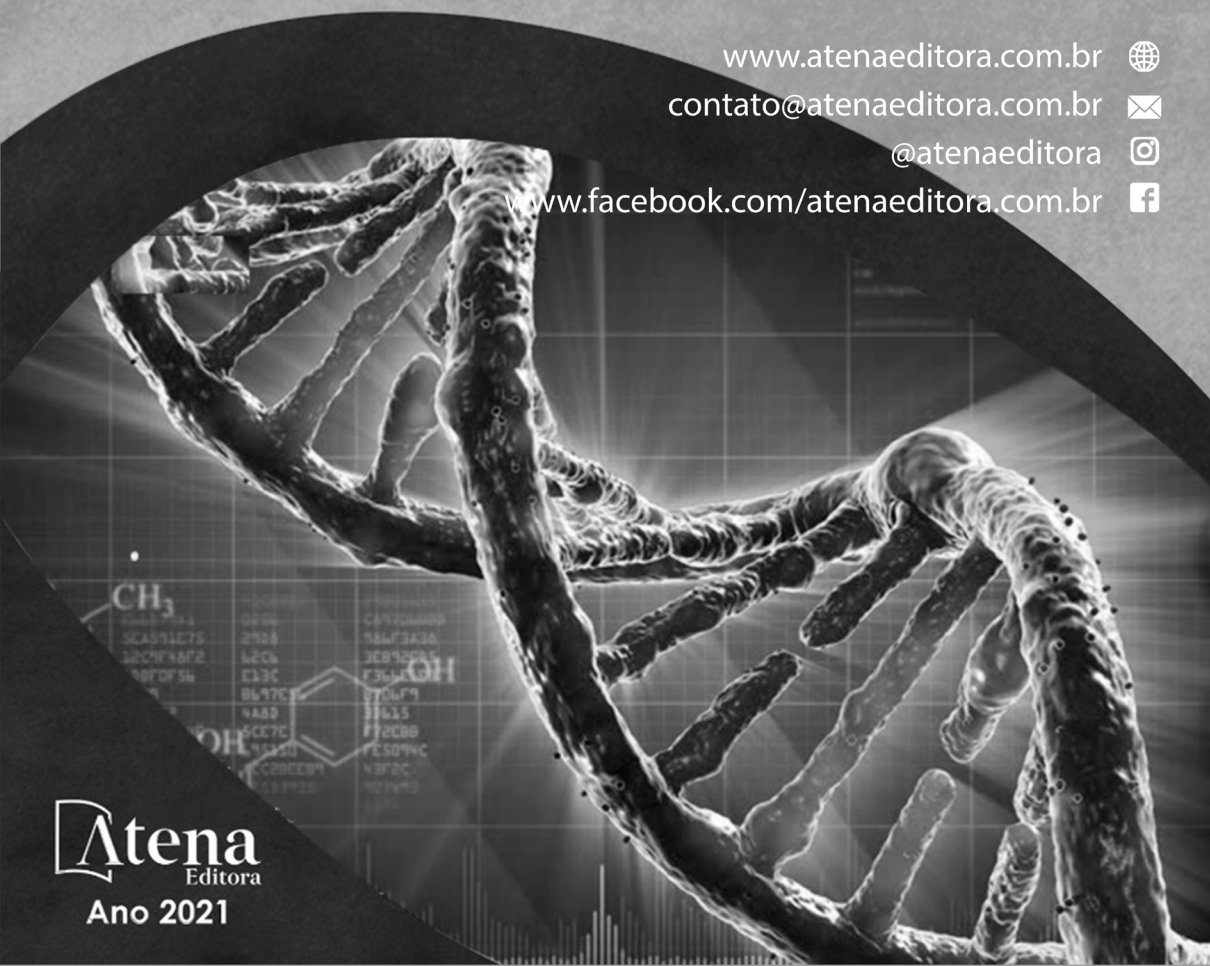
www.atenaeditora.com.br 

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

