

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
Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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 amizades 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 Benevenuto
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

Wesley Ramires de Souza Liberato

André Marcílio Rodrigues

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Renata Silva Diniz

Brunna Camargo dos Santos

Guilherme dos Santos Fontes Macedo



Fig.28.1: a seta indica o ponto frágil em Xq27.3, associado ao retardo mental na síndrome do X frágil.¹²

INTRODUÇÃO

A síndrome do X frágil (SXF) foi descrita pela primeira vez por Martin e Bell, em 1943, sendo reconhecida também como a Síndrome de Martin-Bell. Esta é caracterizada por uma alteração do desenvolvimento cognitivo, de causa genética, sendo a principal forma herdada de incapacidade intelectual e transtorno do espectro do autismo, podendo ser, dessa forma, considerada como diagnóstico diferencial de retardo mental em ambos os sexos. Ela ocorre devido ao erro de repetição dos trinucleotídeos CGG no gene FMR1, localizado no braço longo do cromossomo X. O nome da doença surgiu em razão da aparência do cromossomo afetado, o qual mostra um sítio com maior propensão à ruptura, concomitante ao local onde ocorrem as alterações genéticas da SXF, que durante a visualização apresenta uma área pouco corada (figura 28.1).^{1, 7, 9, 12}

A síndrome abordada é conhecida por afetar mais severamente pacientes do sexo masculino quando comparada ao sexo feminino. Possui como principais características, além do retardo mental, orelhas de tamanho aumentado e salientes, face alongada e macroorquidismo, sendo aspectos mais observados durante a puberdade.^{1, 9}

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

ASXF é um distúrbio ligado ao cromossomo X, que tem como etiologia a mutação no primeiro éxon do gene FMR1, localizado na região Xq27.3. Esta é causada por uma expansão instável de trinucleotídeos (CGG), geralmente com mais de 200 repetições, sendo o normal de até 55. Logo, a alteração no gene leva a uma metilação excessiva das citocinas, silenciando o mesmo e suprimindo sua transcrição, visto que

interfere na replicação ou condensação da cromatina, ou em ambas, produzindo um ponto cromossômico frágil.^{6, 12}

Em consequência dessas alterações, há uma redução do produto proteico no encéfalo (FMRP), que seria produzido a partir deste gene, a proteína reguladora da tradução de vários mRNA presentes no encéfalo, muitos desses mRNA estão envolvidos na manutenção e desenvolvimento de conexões sinápticas neuronais, o que gera as características clínicas dessa doença.⁶

Quando ocorrem entre 50-55 e 200 repetições, há uma pré-mutação, podendo resultar na síndrome de ataxia/tremor do X frágil, na insuficiência ovariana prematura e nos déficits neurocognitivos. As expansões nesta faixa continuam sendo instáveis, gerando uma tendência para a ocorrência de uma expansão completa para mais de 200 repetições nas gerações sucessivas. Vale ressaltar que, quanto maior o número dessas expansões, mais grave o quadro clínico apresentado pelo paciente.^{4, 12}

Além disso, pode ocorrer o mosaïcismo, no qual o indivíduo apresenta parte de suas células com mutação completa e outra parte com pré-mutação. O mosaïcismo também pode acontecer pela presença de células com metilação do gene FMR1 e outras com a ausência de metilação. Em ambos os casos, ainda há síntese de pequena quantidade da proteína FMRP, resultando em indivíduos com quadros sintomáticos mais leves quando comparados aos de mutação completa.⁶

Epidemiologia

A frequência da doença é variável de acordo com a população analisada, sendo o mais aceito mundialmente entre 1:1.000 a 1:4000 em homens e 1:2.000 a 1:8.000 em mulheres, enquanto para a pré-mutação existem estudos que apontam valores entre 1:250 a 1:300 em mulheres e 1:750 a 1:850 em homens.^{1, 4}

Além disso, a SXF é a segunda maior causa de déficit mental, atrás apenas da trissomia do 21 e o risco de recorrência para os próximos filhos é de até 50%, sendo estável para cada gravidez.^{9, 12}

Alterações Clínicas

Os aspectos clínicos e físicos da SXF incluem a face longa e estreita, com mandíbula e testa proeminentes, os dedos flexíveis, as orelhas grandes e antevértidas, como pode ser observado na figura 28.2, e em pacientes do sexo masculino, pode ocorrer macroorquidismo. As alterações citadas, na maioria das vezes, possuem maior tendência a serem mais aparentes na puberdade.⁶

Pode ser observado também, o retardo no desenvolvimento em crianças afetadas, tendo atrasos e problemas de fala e comportamentais, além de características autistas, como uma incapacidade precoce para desenvolver o contato interpessoal afetivo e dificuldade em comunicação. Ocasionalmente, os pacientes apresentam hiperatividade e crises epilépticas, podendo também ter o QI variando entre 30 e 65, porém, algumas vezes, podem ter a pontuação normal.¹

Os pacientes podem não apresentar sinais clínicos e/ou físicos (1/5 dos homens e 2/3 das mulheres com a SXF), tendo como expectativa de vida considerada normal, com

poucos casos de morte súbita nos portadores da síndrome.¹



Fig.28.2: alterações físicas da SXF: a) Irmãos com síndrome do X frágil, os quais apresentam orelhas proeminentes, característica física da síndrome. Os meninos possuem características comportamentais típicas, como o movimento estereotipado das mãos (à esquerda), evitar contato visual (ao centro) e morder as mãos (à direita); b) mãe e filha com SXF, que não possuem alterações físicas evidentes.⁶

DIAGNÓSTICO

A síndrome do X frágil causa deficiência intelectual leve a grave. São consideradas portadoras dessa síndrome, os indivíduos que apresentam mutação completa do gene *FRM1*, que codifica uma proteína envolvida na plasticidade e maturação sináptica. A avaliação clínica baseada em possíveis sinais do transtorno não é suficiente para fechar o diagnóstico, uma vez que sintomas semelhantes podem ocorrer em diferentes quadros clínicos como nas síndromes de Rett, síndrome de Asperger, síndrome de Sotos, síndrome de Lujan, síndrome de Prader Wili, transtorno do Espectro Autista, transtorno de Hiperatividade e Déficit de Atenção. A principal forma de diagnóstico, sendo o padrão-ouro, é através do exame do DNA (sangue periférico ou saliva), no qual é realizada a análise molecular contando o número de repetições de trinucleotídeos CGG no Xq27.3 (quadro 28.1). Este teste genético é útil para identificar os portadores de pré-mutação ou da mutação completa. A análise do marcador citogenético através do cariótipo, atualmente, não é utilizada, pois possui alto nível de falso positivo e falso negativo.^{11, 13.}

Repetições (CGG)	Classificação dos Alelos	Interpretação
< 45	Normal	O paciente não tem a Síndrome do X-Frágil, a não ser que a causa seja uma mutação pontual ou deleção (< 1% dos casos).
46-54	Zona Cinza	Portador da Pré-mutação da Síndrome do X-Frágil
55-200	Pré-mutação	Portador da Pré-mutação da Síndrome do X-Frágil
> 200	Mutação completa	Tem a Síndrome do X-Frágil

Quadro 28.1: análise do número de repetições obtidos através do PCR. ¹¹

Nos dias atuais, é possível a realização do diagnóstico pré-natal através das vilosidades coriônicas, uma pequena parte da placenta é aspirada com uma seringa e enviada para o laboratório ou pelas células fetais contidas no líquido amniótico (figura X.4a, X.4b).

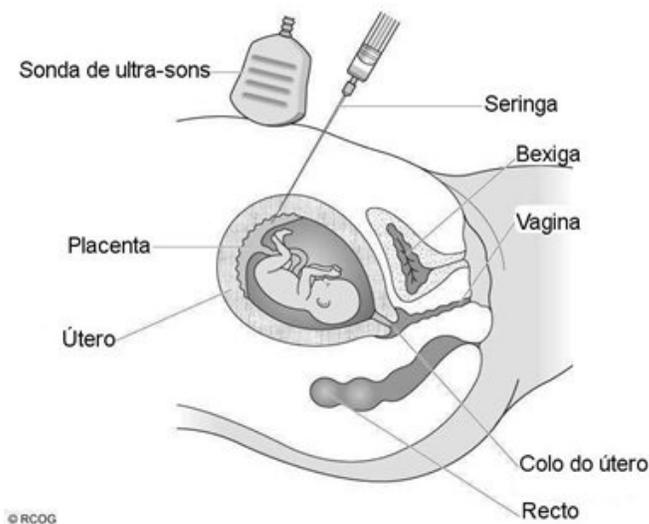


Fig.28.3: por via abdominal inicia-se com a administração de anestesia, e após insere-se uma agulha fina na pele, sempre acompanhando com ecografia, atravessa a parede do útero e chega à placenta. ^{5,11,13.}

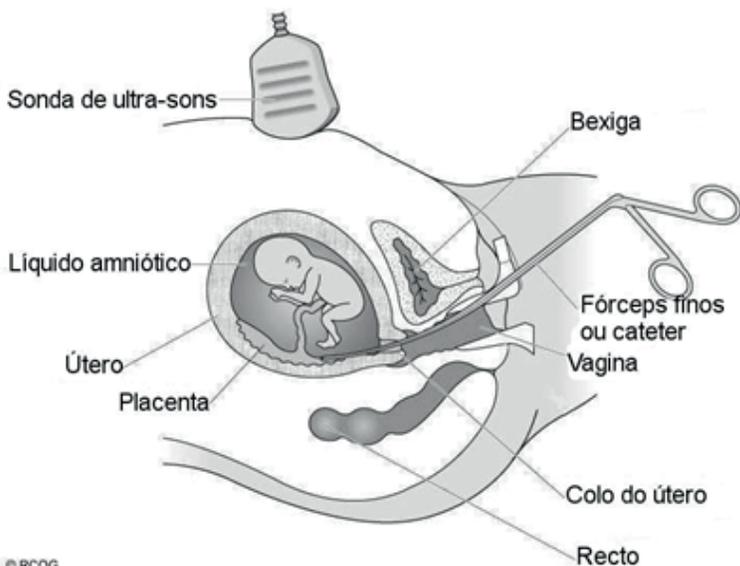


Fig.28.4: por via transvaginal é colocado um espéculo para visualização do colo do útero. Introduce-se uma pinça de biópsia através do orifício externo do colo do útero e, orientado por ecografia, chega à zona de tecido placentário e realiza a biópsia.^{5, 10, 11.}

É viável também o diagnóstico pré-implantacional, um processo que permite identificar os embriões através da análise do DNA embrionário antes da transferência. Esse procedimento de análise genética possui taxa de sucesso aumentada quando feito de maneira abrangente, ou seja, analisando o máximo possível de regiões do DNA. Sendo assim, o rastreamento cromossômico abrangente é uma das maneiras encontradas para melhorar a avaliação embrionária. No dia do exame deve ser colhido sangue da grávida para exclusão de contaminação materna na amostra. As grávidas com grupo de sangue Rh negativo devem fazer a injeção intramuscular de imunoglobulina anti-D, no prazo de 72 horas após o procedimento, para profilaxia da isoimunização Rh.^{11,12.}

O diagnóstico genético pré-implantacional é especialmente útil em famílias com histórico de doenças genéticas conhecidas, como fibrose cística e distrofia muscular, ou qualquer outra doença mendeliana cuja causa genética é conhecida, desde que se saiba qual é o gene ou grupo de genes envolvidos com a doença. Outros testes importantes para complementar o diagnóstico são o PCR, e o Southern Blotting, que mede o tamanho da repetição CGG (figura 28.5).^{5, 10, 11, 13}

O Sequenciamento de Nova Geração é uma tecnologia atual, onde é possível identificar malformações cromossômicas embrionárias (aneuploidias) em todos os 24 cromossomos. Tal análise é quantitativa, de maneira que é possível identificar as regiões do genoma embrionário que possuem um número alterado de cópias cromossômicas, seja o número para mais (duplicações) ou para menos (deleções).^{11,12,13,17.}

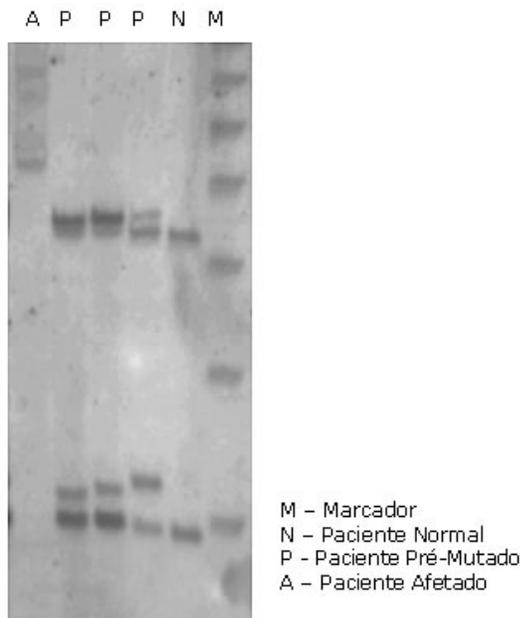


Fig.28.5: SOUTHERN BLOTTING para x frágil, avalia o tamanho da repetição CGG. ^{11, 13}

Os procedimentos requerem consentimento informado da grávida. As indicações são: rastreio combinado do 1º trimestre com risco aumentado de aneuploidias, anomalia fetal detectada na ecografia, anomalia cromossômica ou genética em gravidez anterior, doença genética familiar que possa ser transmitida ao feto, estudo molecular ou bioquímico disponível em vilosidades coriônicas, opção da grávida, desde que informada dos riscos associados. O principal risco associado é o de perda fetal que ocorre em cerca de 1% dos procedimentos, sendo similar ao risco de aborto pós amniocentese. O risco de infecção descrito é de 1/500. O risco de rotura prematura de membranas pode estar ligeiramente aumentado. Em cerca de 1% dos casos o resultado pode ser inconclusivo, por amostra insuficiente ou por contaminação materna. ^{5, 10,11,13}

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Apesar de vários estudos de terapia genética em andamento, ainda não foi encontrada uma forma de suprir a ausência da proteína FRMP ou de reativar o funcionamento do gene marcado pela mutação. Não existe, no momento, a cura genética documentada para a síndrome do cromossomo X frágil. A sintomatologia auxilia no direcionamento do profissional em relação às considerações possíveis sobre o tratamento, a gestão requer uma abordagem multidisciplinar. O tratamento farmacológico, com estimulantes e inibidores seletivos da recaptção da serotina (ISRS) como Fluoxetina, Sertralina, entre outros para controle comportamental (ansiedade, comportamentos obsessivo-compulsivos) e agentes antipsicóticos atípicos (autoagressão, comportamentos agressivos e autismo), deve ser combinado com terapia da fala, terapia de integração sensorial ocupacional, planos educacionais individualizados, e intervenções comportamentais. Os novos tratamentos

dirigidos para o FXS (antagonistas mGluR5, agonistas do GABA A e B, minociclina) estão sendo estudados, os relatos iniciais são promissores (quadro 28.2). São igualmente sugeridas para adultos e adolescentes, diversas propostas como socialização, esportes, terapia ocupacional e fonoaudiologia.^{5, 11}

Table 2. Therapeutic interventions in FXTAS patients.

Symptoms	Therapies
Tremor	Primidone, beta-blockers, benzodiazepines
Ataxia	Amantadine and physical therapy
Parkinsonism	Carbidopa/levodopa, pramipexole and eldepryl
Cognitive deficits and dementia	Donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine
Psychiatric problems	Sertraline, citalopram, escitalopram, duloxetine, mirtazapine, venlafaxine and aripiprazole
Autonomic dysfunction	Bladder incontinency: tricyclic antidepressants, muscarinic receptor antagonists, cystoscopy with injection of Botox; swallowing difficulties: pyridostigmine bromide
Pain	Antidepressants, antiepileptics, topical analgesics, gabapentin and/or pregabalin

*Based on Hagerman and colleagues²⁷ and Berry-Kravis and colleagues⁵⁷. FXTAS: fragile X-associated tremor and ataxia syndrome.

Quadro 28.2: administração de medicações de acordo com cada sintoma manifestado pelo paciente.^{5,10,11.}

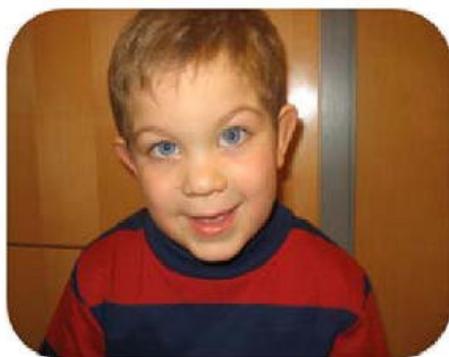
O prognóstico do paciente está relacionado diretamente com os cuidados que o mesmo recebe, devendo enfatizar a importância de identificar indivíduos com a síndrome do X frágil, que se reflete em várias áreas, influenciando o prognóstico e a qualidade de vida do paciente. O diagnóstico acurado pode aliviar a incerteza e a angústia dos pais em relação à causa da deficiência mesmo na ausência de tratamento específico, o diagnóstico precoce proporciona a oportunidade para intervenções educacionais e terapêuticas precoces. A identificação de indivíduos afetados é importante para o aconselhamento genético familiar de membros sob risco de serem portadores da pré-mutação, considerando as medidas de prevenção secundária, como o diagnóstico pré-natal.^{15, 16.}

Em termos de saúde pública, tem-se demonstrado a diminuição dos custos institucionais e, com o aconselhamento genético, a consequente queda na incidência da doença.^{11, 16.}

COMPLICAÇÕES

Casos de síndrome do X frágil (SXF) são sempre herdados e, embora manifeste em ambos os sexos, os homens que possuem a mutação apresentam quadro clínico mais grave do que as mulheres com a mesma alteração. Portadores de pré-mutação, não manifestam deficiência mental e não necessariamente manifestarão os fenótipos associados à pré-

mutação. As portadoras do sexo feminino apresentam risco de gerar descendentes afetados por SXF, síndrome do tremor/ataxia associada a X frágil (FXTAS) ou menopausa precoce, enquanto que os portadores do sexo masculino, transmitem a pré-mutação para todas as suas filhas (figura 28.6).^{9,8,17.}



FXS

Neurodevelopmental syndrome
Congenital onset
Developmental delay, autism, etc.
Static course
FMR1 full mutation, CGG >200
Due to reduced or absent *FMR1* protein



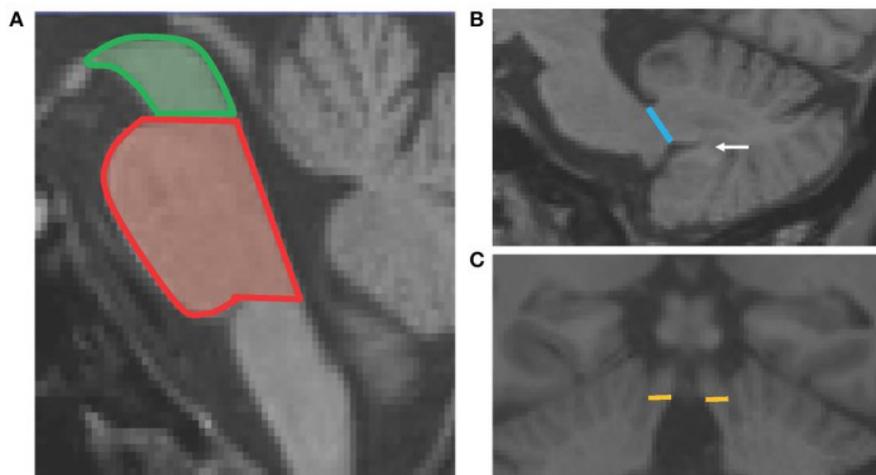
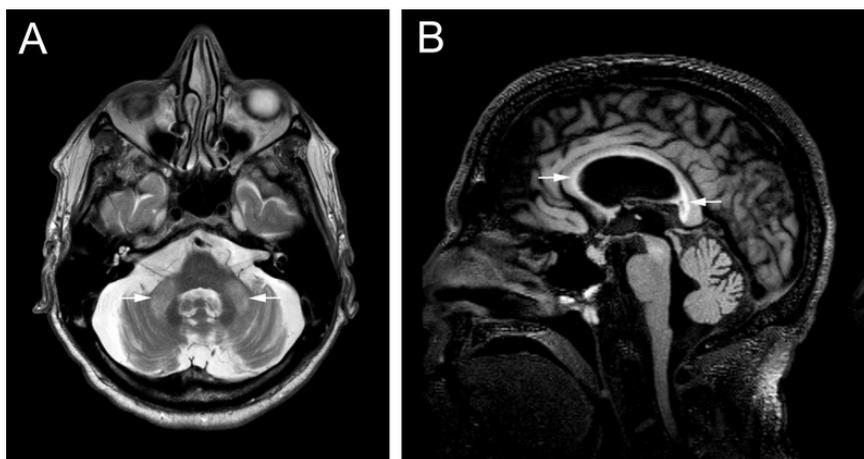
FXTAS

Neurodegenerative syndrome
Onset > 50 years of age
Impaired balance, tremor, etc
Progressive course
FMR1 premutation, CGG 55-200
Due to increased levels of *FMR1* mRNA

Fig.28.6: Síndrome do X frágil (FXS) vs. Síndrome do tremor/ataxia associado ao X frágil (FXTAS). A figura demonstra que FXS e FXTAS são distúrbios diferentes e que cada um resulta de um comprimento diferente da expansão repetida que ocorre no mesmo gene *FMR1*.^{17.}

Além disso, há diversos sinais neurológicos que podem resultar em complicações, como tremor de intenção, ataxia cerebelar, parkinsonismo, déficits na função executiva, neuropatia periférica e declínio cognitivo, levando à demência. A síndrome de tremor / ataxia associada ao X frágil (FXTAS) é também um distúrbio neurodegenerativo de movimento grave que afeta mais de 40% dos portadores de pré-mutação *FMR1* do sexo masculino e 16% do feminino com mais de 50 anos. No entanto, há uma falta de biomarcadores prognósticos para auxiliar no diagnóstico precoce e planejamento de tratamento. Portanto, é possível avaliar a utilidade do Índice de Ressonância Magnética de Parkinson (MRPI) como um potencial biomarcador de IRM para FXTAS. A largura do pedúnculo cerebelar médio (MCP), bem como a área transversal do mesencéfalo e ponte foram reduzidas em pacientes com FXTAS em comparação com ambos os portadores de pré-mutação sem FXTAS e controles. Embora essas medidas não tenham mudado com o tempo, a idade foi um importante preditor da área de seção transversal do mesencéfalo e da relação ponte / mesencéfalo. A largura de MCP foi inicialmente reduzida em um subconjunto de portadores de pré-mutação que desenvolveram sintomas de FXTAS entre suas visitas iniciais e de

acompanhamento, que também diminuíram entre as visitas, em comparação com portadores de pré-mutação da mesma idade que não apresentaram qualquer desenvolvimento de sintomas de FXTAS ao longo do tempo. Portanto, embora o MPRI possa não ser um biomarcador útil para FXTAS, a largura do MCP (pedúnculo cerebelar médio) diminuída pode ser um dos primeiros sinais notáveis de FXTAS e, portanto, o primeiro biomarcador com potencial para identificar aqueles com maior risco para o transtorno (figura 28.7 e 28.8).^{8,17}



REFERÊNCIAS

1. BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3º ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2013.
2. BOY, R.; et al. **Síndrome do X frágil: estudo caso-controle envolvendo pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 59, n. 1, p. 83-88, Mar. 2001.
3. CAETANO, D. **“Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Editora Artes Medicas Sul, 1993.
4. ESCH, H. V. **Fragile X syndrome: Clinical features and diagnosis in children and adolescents**. In: *UpToDate*. Atualizado em 18 de setembro de 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/fragile-x-syndrome-clinical-features-and-diagnosis-in-children-and-adolescents>>. Acessado em: 26/05/2020.
5. GARBER, K. B.; VISOOTSAK, J.; WARREN S. T. **Síndrome do X frágil**. Revista Europeia de Genética Humana, 2008. 16 (6), 666-672.
6. HAGERMAN, R. J., et al. **Fragile X syndrome**. Nat Rev Dis Primers, 2017. doi: 10.1038 / nrdp.2017.65.
7. HALLEY, D. J. J; OOSTRA, B. A. **Complex Behavior of Simple Repeats: The Fragile X Syndrome**. In: *Pediatric Research*, 1995. doi: 10.1203 / 00006450-199511000-00001.
8. LEEHEY, M. A. et al. **Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment**. In: *Journal of Investigative Medicine*, v. 57, n. 8, p. 830-836, 2009.
9. LISIK, M. Z., et al. **Fragile X syndrome: child's and parent's problem**. In: *Psychiatria Polska*, v. 45, n. 3, p. 357-365, 2011.
10. MACHADO, L. S., et al. **Caracterização epigenética do gene FMR1 e do neurodesenvolvimento aberrante em modelos de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos da síndrome do X frágil**. In: *Colégio Brasileiro de Reprodução Animal*. Disponível em: <[http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v42/n3-4/p114-119%20\(RB746\).pdf](http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v42/n3-4/p114-119%20(RB746).pdf)>. Acessado em: 06/06/2020.
11. MARCONDES, E.; et al. **Crescimento e desenvolvimento**. In: **Livro Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros: I. Metodologia**. São Paulo: Editora Brasileira de Ciências, 1982.
12. McINNES, R. R.; NUSSBAUM, R. L.; WILLARD, H. F. Livro: Thompson & Thompson: **Genética Médica**. 8º ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016.
13. MINGRONI-NETTO, R. C., et al. **Experience with molecular and cytogenetic diagnosis to fragile X syndrome in Brazilian families**. Braz J Genet 1997; 20:731739. In: Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.56 n.1 São Paulo mar. 1998
14. MODESTO A. M. et al. **Síndrome do X frágil: relato de caso em dois irmãos**. *Jornal de Pediatria* - Vol. 73, N°6, 1997 419 419 0021-7557/97/73-06/419.
15. ROUSSEAU, F. et al. **A multicenter study on genotype-phenotype correlations in the fragile X syndrome, using direct diagnosis with probe**. *StB12. 3: the first 2,253 cases*. *American journal of human genetics*, v. 55, n. 2, p. 225, 1994.

16. ROUSSEAU, F. et al. **Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation.** In: New England Journal of Medicine, v. 325, n. 24, p. 1673-1681, 1991.

17. SALCEDO, M. J. **Fragile X associated tremor/ataxia syndrome: Clinical presentation, pathology, and treatment.** In: Revista de neurologia, v. 68, n. 5, p. 199, 2019.

18. TURNER, G. et al. **Prevalence of fragile X syndrome.** American journal of medical genetics, v. 64, n. 1, p. 196-197, 1996.

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

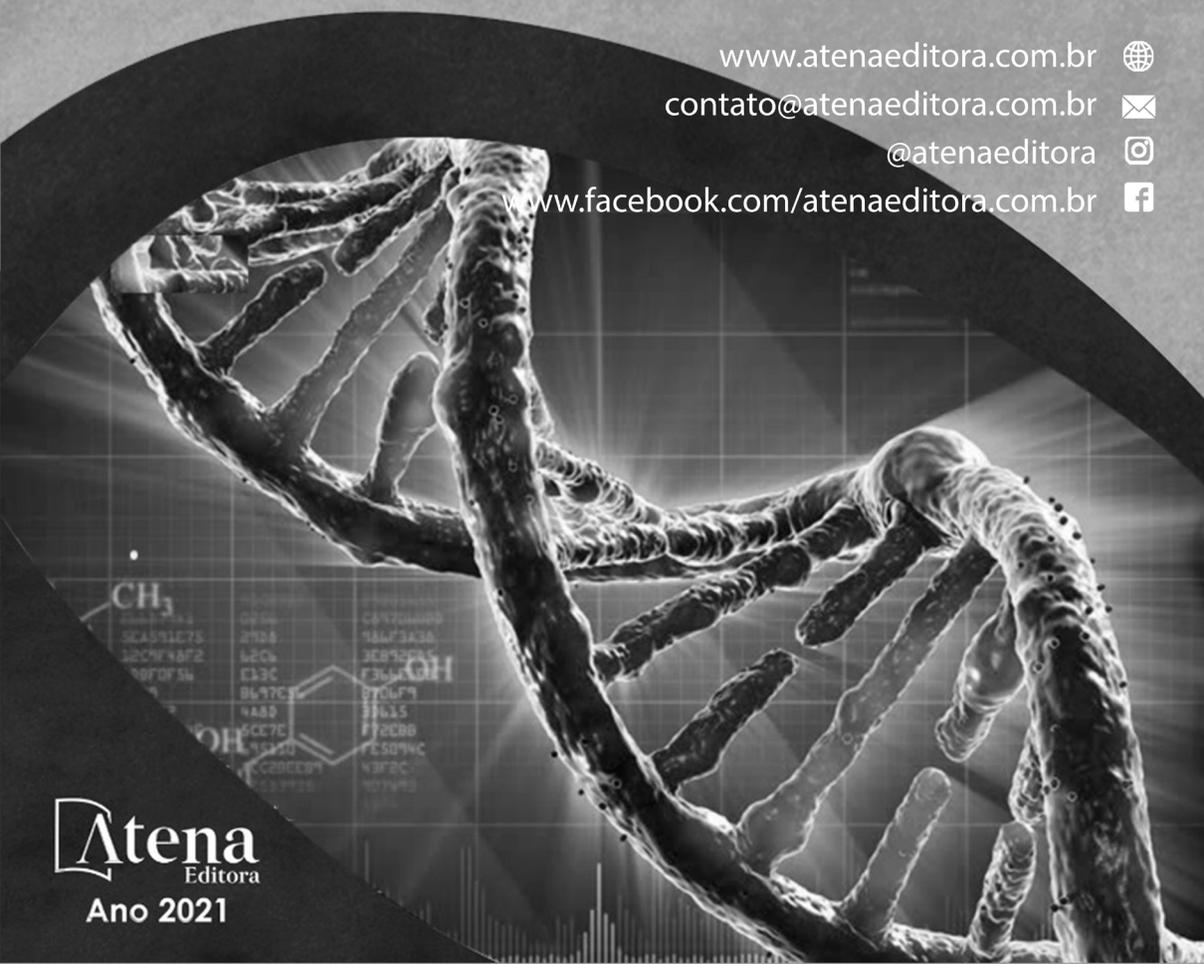
www.atenaeditora.com.br 

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

