

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

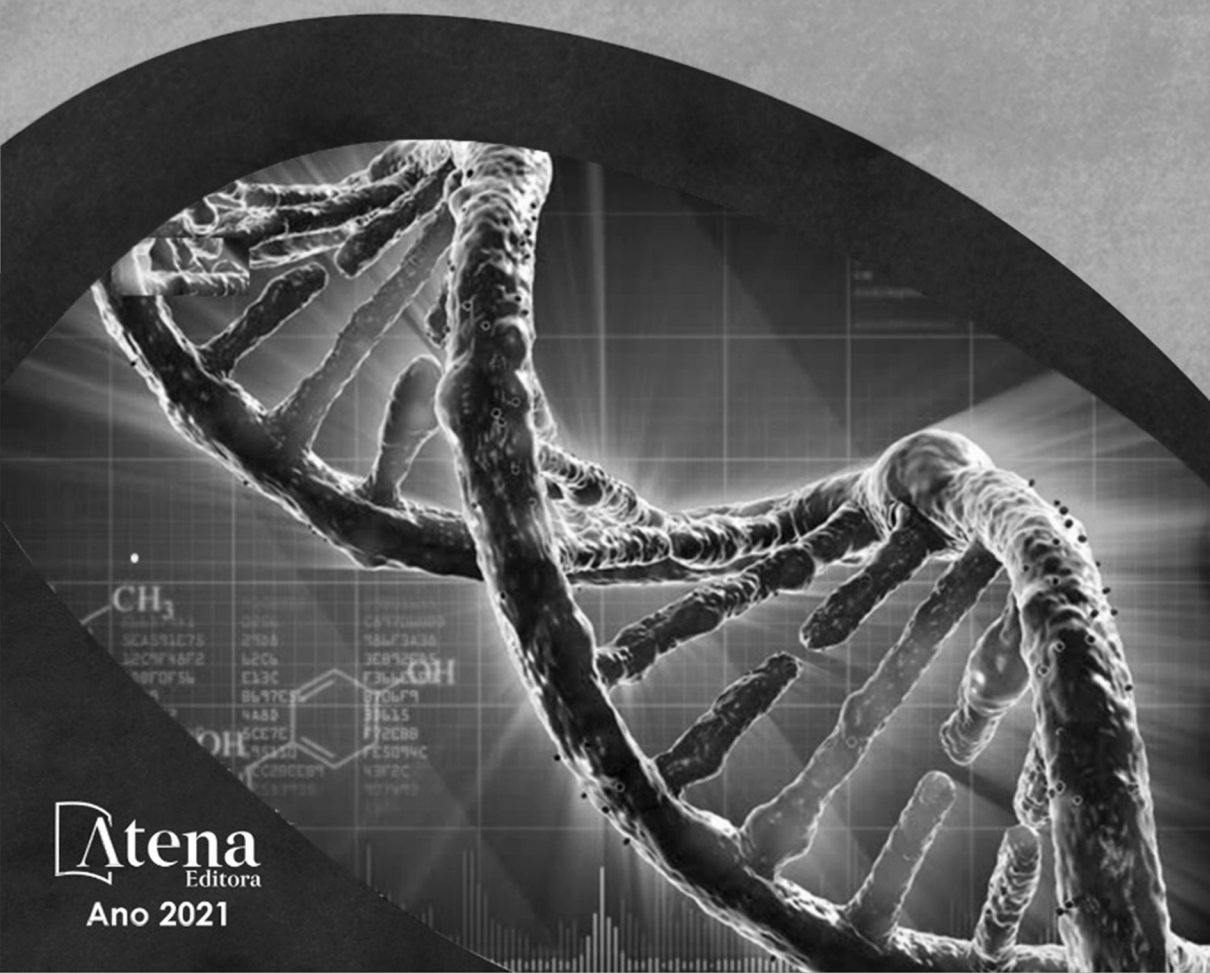
ORGANIZADORES

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 Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

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

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

Linguística, Letras e Artes

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

Conselho Técnico científico

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

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

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

Genética médica aplicada à prática clínica

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Outros organizadores
Renata Silva Diniz
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

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

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

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

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

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

DECLARAÇÃO DA EDITORA

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

PREFÁCIO

Caro leitor,

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

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

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

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

Atenciosamente.

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANEMIA DE FANCONI

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

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

CAPÍTULO 2..... 7

ANEMIA FALCIFORME

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

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

CAPÍTULO 3..... 23

CÂNCER DE MAMA

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

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

CAPÍTULO 4..... 42

CRIPTORQUIDIA

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

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

CAPÍTULO 5.....57

DALTONISMO

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

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

CAPÍTULO 6.....65

DIABETES MELLITUS TIPO 1

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

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

CAPÍTULO 7.....81

DOENÇA DE ALZHEIMER

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

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

CAPÍTULO 8.....93

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

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

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

CAPÍTULO 9.....102

DOENÇA DE CROHN

Rafaela Alves Pelizzaro
Ray Braga Romero
Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias

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

CAPÍTULO 10..... 113

DOENÇA DE HUNTINGTON

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

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

CAPÍTULO 11..... 120

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

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

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

CAPÍTULO 12..... 130

DOENÇA DE WILSON

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

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

CAPÍTULO 13..... 139

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

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

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

CAPÍTULO 14..... 152

FIBROSE CÍSTICA

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

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

CAPÍTULO 15..... 166

GENITÁLIA AMBÍGUA

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

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

CAPÍTULO 16..... 175

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

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

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

CAPÍTULO 17..... 188

VITILIGO

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

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

CAPÍTULO 18..... 199

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

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

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

CAPÍTULO 19.....209

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

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

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

CAPÍTULO 20.....223

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

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

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

CAPÍTULO 21.....237

PÉ TORTO CONGÊNITO

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

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

CAPÍTULO 22.....249

RETICOLITE ULCERATIVA

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

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

CAPÍTULO 23.....259

SÍNDROME DE DOWN

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

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

CAPÍTULO 24.....274

SÍNDROME DE EDWARDS

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

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

CAPÍTULO 25.....283

SÍNDROME DE KLINEFELTER

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

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

CAPÍTULO 26.....292

SÍNDROME DE PATAU

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

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

CAPÍTULO 27.....300

SÍNDROME DE TURNER

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

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

CAPÍTULO 28.....311

SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

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

Guilherme dos Santos Fontes Macedo

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

CAPÍTULO 29.....322

TALASSEMIAS

Renata Silva Diniz

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Yago Hiroshi Takemoto

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

SOBRE OS ORGANIZADORES334

CAPÍTULO 14

FIBROSE CÍSTICA

Data de aceite: 19/05/2021

João Pedro Tavares da Silva

Nathália Cangussu de Castro

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Ana Elisa Sandes Barbosa

Anamaria Guanaes Rodrigues Paixão

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença crônica, multissistêmica e progressiva que causa danos graves às células de glândulas exócrinas e órgãos parenquimatosos, principalmente pulmão. Foi descrita pela primeira vez na medicina moderna em 1938 pelo patologista americano Dr. Dorothy Andersen, após estudos por autópsia em crianças que morreram por desnutrição, como “fibrose cística do pâncreas”. Em 1963, foram estabelecidos critérios diagnósticos e de controle pela fundação américa de CF, tendo o teste de suor, que identifica a quantidade de cloreto de sódio, como método diagnóstico essencial, sendo de importância ainda hoje. Já em 1989, o gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) foi identificado e ligado à fibrose cística, o que permitiu desvendar a base molecular das mutações e suas consequências que vão desde síntese defeituosa, gating, condutância ou número reduzido de canais CFTR. Além disso, permitiu a geração de novos modelos animais para estudos *in vivo* da patogênese da doença e o desenvolvimento de novas terapias

específicas para cada mutação.^{11,16,17}

As mutações no gene CFTR alteram o transporte de íons nas células epiteliais, diminuindo a secreção de cloreto e aumentando da absorção de sódio, o que resulta em diminuição da quantidade de água das secreções, tornando-as mais viscosas. Com isso, há obstrução, inflamação, infecção em órgãos diversos, levando à reorganização tecidual e à perda de função.¹¹

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O gene *CFTR* é conhecido há mais de 30 anos e codifica um canal de cloreto regulado por adenosina monofosfato cíclico (cAMP), denominada proteína CFTR. Esta é responsável pelo movimento externo do cloreto (Cl^-) e pelo movimento linear da água através das membranas celulares, fazendo com que o muco produzido pelas células glandulares exócrinas se torne mais fluido. Além disso, também regula a atividade de outras proteínas da membrana, como o canal epitelial de sódio (ENaC), o canal de retificação externa ORLC e o permutador Cl^-/HCO_3^- .⁹

A proteína CFTR é considerada grande e contém mais de 1400 aminoácidos, separados em 2 metades homólogas. Cada metade contém seis segmentos de membrana e um domínio de ligação a nucleotídeos e interligadas entre si por um domínio regulatório (R). 7. Dessa forma, é composta por: domínios de ligação a nucleotídeo 1 (NBD1) e 2 (NBD2), que interagem com ATP; domínio de abrangência da membrana 1 (MSD 1) e 2 (MSD2), que ancoram a proteína na

membrana; e o domínio regulatório (domínio R) que contém vários sítios de fosforilação (figura 14.1).⁸

A função da proteína CFTR depende da eficiência da condutância de íons através do canal de íons e da própria atividade do canal. Além disso, a quantidade de proteína CFTR na membrana celular apical é consequência de quanto RNA foi transcrito, da eficácia da união do RNA, da fração de proteína dobrada corretamente e da estabilidade da proteína na membrana.^{4,8,10}

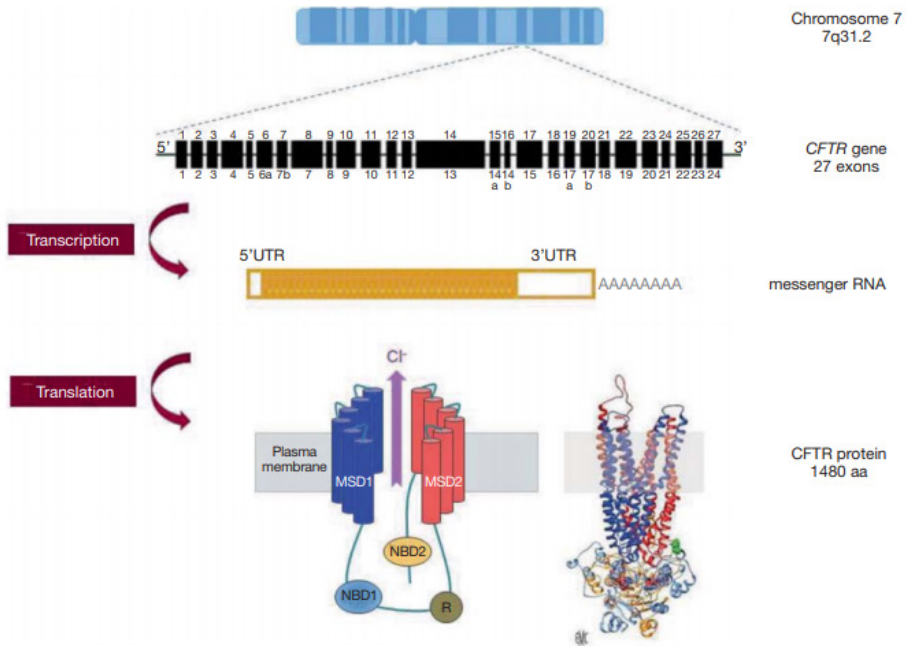


Fig. 14.1: formação da proteína CFTR a partir do gene. Proteína CFTR: Esquerda - representação esquemática, Direita – estrutura em 3D. UTR: região não traduzida; MSD: domínio de abrangência da membrana; NBD: domínio de ligação ao nucleotídeo; R: domínio regulatório.⁸

A FC é uma doença autossômica recessiva *com mutação do gene CFTR*, encontrado no braço longo do cromossomo 7 e medindo 230 kb com 27 éxons codificadores. Há um banco de dados de fibrose cística com mais de 2.000 mutações e variantes moleculares relacionadas, das quais aproximadamente 440 causam a alteração na base molecular (figura 14.2) e resultam na função deficiente ou defeituosa da glicoproteína CFTR. Isto prejudica o transporte de íons em tecido epiteliais, o que torna o muco de glândulas exócrinas espesso e pegajoso. Dessa forma, esse muco de maior viscosidade obstrui as vias excretoras e altera a fisiologia do pulmão, intestino, pâncreas, sistema hepatobiliar, sistema reprodutor, entre outras.⁹

A mensuração do grau de transporte de íons epiteliais afetado em um portador de fibrose cística é determinada pelo impacto de cada variante patogênica na quantidade e na função do CFTR. Tais variantes podem atingir a proteína CFTR em diversos aspectos:

síntese (mRNA e proteína), maturação, condução, e atividade do canal. ⁴

De acordo com a localização das mutações no gene CFTR, existem variantes exônicas, intrônicas, grandes rearranjos no gene e em regiões não codificantes. Nos éxons, alterações na sequência correspondem à maioria das variantes no gene CFTR (equivalente a 68% das alterações). Estas modificações podem gerar variações *missenses* (39%), *nonsense* (8%), *splicing*, *synonymous*, inserção de um códon de parada prematura (PTC) por *frameshift* (16%) ou por inserções e/ou deleções (2%). O potencial patogênico das variantes *missenses* depende da localização e das propriedades do aminoácido afetado. Por exemplo, a variante que promove a fibrose cística clássica grave p.Asn1303Lys, desestabiliza o domínio NBD2, que está envolvido no dobramento de proteínas CFTR, já a variante p.Gly551Asp modifica a função do canal CFTR na membrana por se localizar no sítio de ligação ATPase e também causa a forma grave da doença. Entretanto as variantes *missenses* também podem ocasionar FC moderada ou neutra. ^{1,14}

Mutações nos íntrons localizadas nos limites dos éxons comumente alteram a emenda e o conduzem a transcrições anormais modificando a função proteica. Com isso, uma das consequências mais frequentes é o salto de éxon (*exon skipping*) através do qual há excisão de um éxon, acarretando em ausência de mRNA. Por exemplo, o salto total do éxon pode ser observado na variante c.1585-1G> A (1717-1G> A) e salto parcial do éxon (coexistência de transcritos normais e mutados) está associado à c.2657 + 5G> A (2789 + 5G> A). Além disso, independente da localização, as mutações *splicing* representam quase 11% de todas as variantes CFTR no banco de dados internacional e sua patogenicidade depende da quantidade de transcrições normais restantes no gene. ¹

Grandes rearranjos no gene, incluindo duplicações e deleções, representam 1 a 2% de todos os casos. A maioria está relacionada a somente um fenótipo de fibrose cística. Por outro lado, as mutações causadoras de FC em regiões não codificantes não foram relatadas. ¹

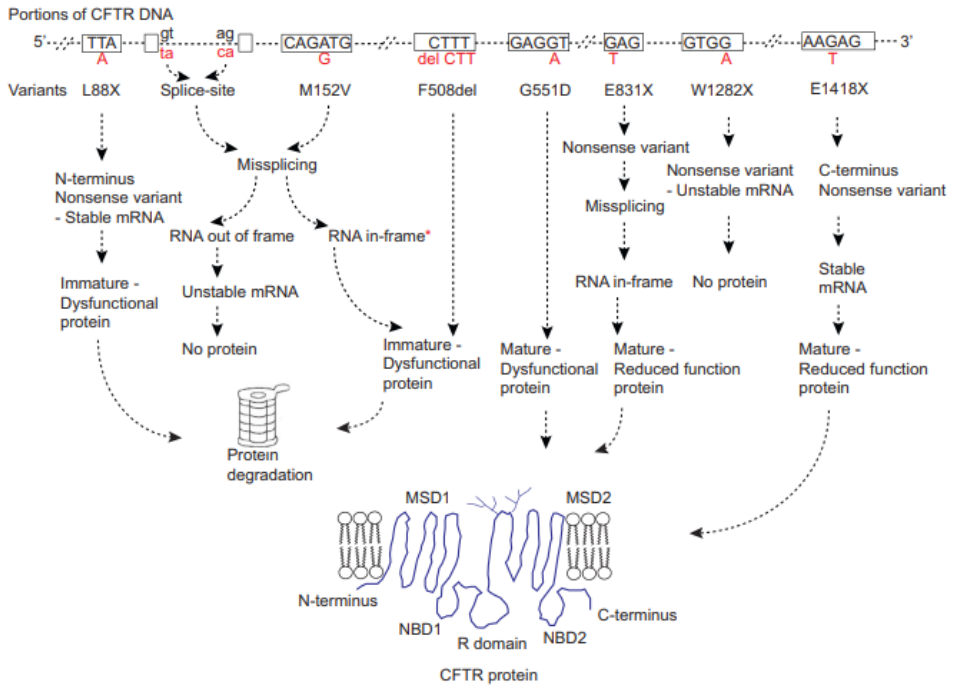


Fig. 14.2: consequências das variantes genéticas no CFTR e na produção de RNA e proteínas, representada por uma porção do gene. Os éxons são as caixas, os íntrons são as linhas tracejadas e as linhas transversais tracejadas são outros múltiplos éxons-íntrons. Dinucleótidos, gt e ag, em letras negras representam sinais do sítio de emenda de consenso. Em vermelho, abaixo de cada éxon ou íntron, são alterações nos nucleotídeos. Abaixo de cada mudança de nucleotídeo são nomeadas as variantes. Aquelas *nonsense* e *frameshift* podem ter efeitos heterogêneos na estabilidade do mRNA, dependendo da sua localização. Proteína CFTR mal dobrada sofre degradação associada ao ER através do sistema ubiquitina-proteassoma. A proteína madura totalmente glicosilada pode ser disfuncional devido a alterações no controle, condutância ou tempo de permanência reduzido na superfície celular. As variantes *missense* previstas para produzir proteína madura podem sofrer splicing incorreto, resultando em nenhuma proteína ou disfunção imatura proteína CFTR. * indica que o mRNA incorreto no quadro também pode gerar proteína CFTR madura, mas disfuncional.¹⁴

CLASSIFICAÇÃO

Os defeitos foram classificados de acordo com a função, o fenótipo (clínica do paciente) e, mais recente, conforme a terapêutica. A classificação funcional inclui 6 categorias (figura 14.3).^{1,9,10}

- A classe I é composta por variantes que promovem a síntese proteica defeituosa e ausência de CFTR funcional na superfície celular epitelial, incluindo alterações *nonsens*, sítios de emenda, inserções ou deleções que resultam em um códon de parada prematura (PTC).
- A classe II é constituída por alterações no processamento e maturação da proteína CFTR (glicosilação dobrada ou incompleta). A rápida degradação protea-

somal resulta em ausência de canais CFTR. Essa classe abrange variantes *missense* e a forma p.Phe508del, mais frequente no mundo, que consiste na deleção de três nucleotídeos que leva à omissão de um resíduo de fenilalanina no códon 508.

- A classe III engloba distúrbios que provocam regulação defeituosa do canal ou “bloqueio”, tornando a proteína CFTR disfuncional, mesmo que presente na membrana apical. Mutações *missenses*, localizadas principalmente nas sequências que codificam os domínios de ligação aos nucleotídeos, não afetam a tradução, mas as proteínas mutantes são processadas adequadamente e endereçadas à membrana. No entanto, a condutância aniônica e a resistência à ativação são muito reduzidas, impedindo a abertura do canal, como a p.Gly551Asp (G551D).
- A classe IV inclui mutações que levam à condutância defeituosa e à uma proteína CFTR com condutância aniônica reduzida. Alterações *missense* localizadas principalmente em sequências que codificam os domínios transmembranares envolvidos na formação da luz do canal, resultam em modificação da condutância, tal como seletividade de íons. p.Arg117His.
- A classe V é composta por *splicing* anormal que gera uma mistura de *splicing* correto e emenda aberrante de mRNA, formando uma quantidade reduzida de proteína CFTR normal. Esta classe abrange variantes intrônicas, como c. 1210-12T, c.1680-886A> G sendo uma variante CF intrônica profunda comum, e algumas formas patogênicas que alteram o sítio promotor.
- A classe VI envolve estabilidade ausente ou defeituosa, ou ainda, redução severa de da proteína CFTR na superfície celular. Inclui algumas formas de PTC, como p.Ser1455, acarretando em uma proteína CFTR com função residual, o que promove FC branda.

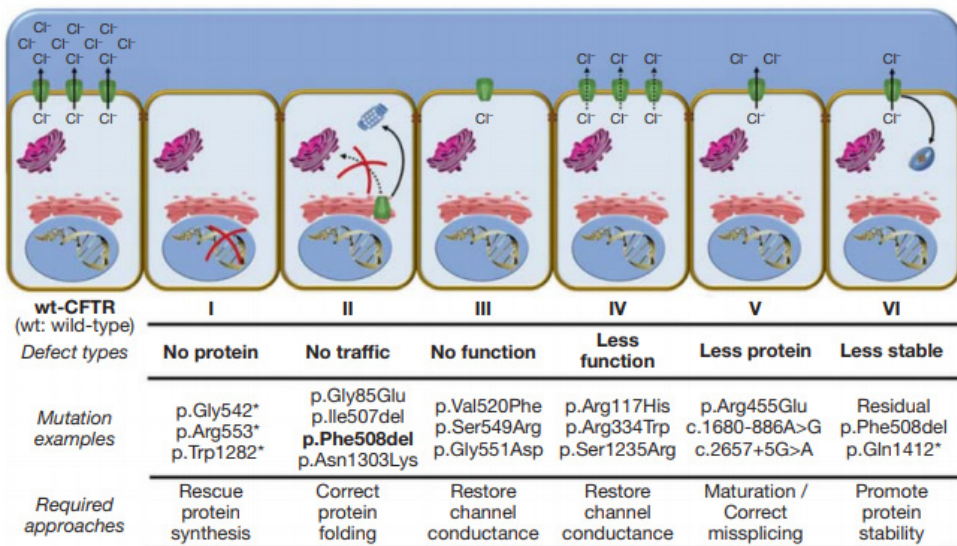


Fig. 14.3: classificação funcional das variantes do CFTR e estratégias para terapias personalizadas. ¹

A presença simultânea das classes I, II ou III em duas cópias do gene são associadas a uma fenótipo grave, especialmente com insuficiência pancreática. Ao contrário, a concomitância das classes IV, V ou VI, que sintetizam uma proteína com alguma função residual, ou com variantes graves, é associada a um fenótipo leve. Entretanto, essa classificação apresenta três grandes limitações. A primeira e principal é a fragmentação e o fato de grande parte das mutações causarem mais de um processo celular defeituoso. Por exemplo, a variante p.Phe508del é classificada como II, pela ausência de canais funcionais, mas também provoca um defeito de bloqueio (classe III), gerando redução drástica na condução e na estabilidade periférica devido à glicosilação prejudicada da proteína mutante (classe VI). Dessa forma, há necessidade de uma análise abrangente de cada variante. A segunda limitação é que essa classificação não considera diversas outras funções regulatórias da proteína CFTR, como canal de bicarbonato e regulador de pH. E, por último, ela permanece incompleta porque, especialmente as formas mais raras, não são classificadas ou podem sê-lo feito incorretamente, uma vez que 1) todas as consequências de uma variante não são sistematicamente estudadas e 2) experimentos *in vitro* podem não refletir completamente condições *in vivo*. ^{1,10}

A classificação clínica é dividida em:

- Mutações que causam doença da FC clássica ou atípica.
- Mutações que resultam em um distúrbio relacionado ao CFTR.
- Mutações sem consequência clínica conhecida.
- Mutações de relevância clínica não comprovada ou incerta.

Mecanismos de inserção, deleção e mutações *nonsense* são os mais comuns causadores de FC, bem como mutações de *splicing* que abolem completamente o reconhecimento de éxons, provocando completa ausência de transcrições corretamente unidas. Mutações de *splicing* que ainda resultam em uma fração de transcrições corretamente unidas, com transcrições emenda aberrante, podem pertencer ao grupo associado a distúrbios causadores de CF ou relacionados a CFTR (por exemplo, 3849 + 10kbCNT, 2789 + 5GNA, 3272-26ANG, IVS8-T5). Pacientes portadores dessas mutações geralmente apresentam um quadro relativamente leve, mas com manifestações diversificadas da doença, desde o mínimo quadro pulmonar, insuficiência pancreática e infertilidade masculina a um doença grave relativa em todos os órgãos envolvidos. Essa expressão variável é inversamente relacionada com a quantidade de emendas transcricionais corretas, ou seja, níveis mais baixos induzem a uma doença grave, enquanto níveis mais altos originam um fenótipo mais leve. Ademais, a quantidade de transcrição com emenda correta pode diferir entre os vários órgãos do mesmo paciente, contribuindo para a escala de gravidade da doença em cada órgão. Já o fenótipo das mutações *missense* é extremamente difícil de avaliar e torna impossível determinar se existe algum efeito clínico em uma avaliação em apenas um único indivíduo.³

Diante das dificuldades em correlacionar um fenótipo específico e as inúmeras mutações, instituiu-se um reconhecimento geral que permite prever que uma mutação de sequência genética pode gerar fibrose cística se:

- Causar uma alteração na sequência de aminoácidos que afeta seriamente a síntese e/ou função do CFTR;
- Introduzir um códon de parada prematura (inserção, exclusão ou mutação *nonsense*);
- Alterar um nucleotídeo que não pode ser mutado dos locais de emenda de íntrons.

A classificação baseada no tratamento terapêutico inclui duas classes. A primeira abrange variantes que causam uma função CFTR muito prejudicada ou mínima, como p.Gly551Asp. A segunda classe é composta por variantes com uma proteína CFTR com função residual, por exemplo p.Arg117His.¹

<i>Exemplos de variantes comuns com consequências clínicas variáveis ou indeterminadas ^b</i>		
R117H	c.350G> A	p.Arg117His
L227R	c.680 T> G	p.Leu227Arg
Q359K / T360K	c. [1075C> A; 1079C> A]	pág. [Gln359Lys; Thr360Lys]
L558S	c.1673 T> C	p.Leu558Ser
Y569D	c.1705 T> G	p.Tyr569Asp
D579G	c.1736 A> G	p.Asp579Gly
D614G	c.1841 A> G	p.Asp614Gly
S977F	c.2930C> T	p.Ser977Phe
F1052V	c.3154 T> G	p.Phe1052Val
G1069R	c.3205G> A	p.Gly1069Arg
R1070Q	c.3209G> A	p.Arg1070Gln
D1152H	c.3454G> C	p.Asp1152His
I1234V	c.3700 A> G	p.Ile1234Val
5T	c.1210-12 [5]	
<i>Exemplos de variantes comuns que não causam FC ^c</i>		
R31C	c.91C> T	p.Arg31Cys
R74W	c.220C> T	p.Arg74Trp
R75Q	c.224G> A	p.Arg75Gln
I148T	c.443 T> C	p.Ile148Thr
M470V	c.1408 A> G	p.Met470Val
G576A	c.1727G> C	p.Gly576Ala
R668C	c.2002C> T	p.Arg668Cys
V754M	c.2260G> A	p.Val754Met
L997F	c.2991G> C	p.Leu997Phe
I1027T	c.3080 T> C	p.Ile1027Thr
R1070W	c.3208C> T	p.Arg1070Trp
R1162L	c.3485G> T	p.Arg1162Leu
S1235R	c.3705 T> G	p.Ser1235Arg
D1270N	c.3808G> A	p.Asp1270Asn
7T	c.1210-12 [7]	

Nome legado	Nomenclatura HGVS	
	nome do nucleotídeo de cDNA	Nome da proteína
<i>Variantes causadoras de CF^a</i>		
F508del	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del
G542X	c.1624G> T	p.Gly542 *
G551D	c.1652G> A	p.Gly551Asp
N1303K	c.3909C> G	p.Asn1303Lys
W1282X	c.3846G> A	p.Trp1282 *
621 + 1G> T	c.489 + 1G> T	
CFTRdele2,3	c.54-5940_273 + 10250del21080	p.Ser18Argfs * 16
E60X	c.178G> T	p.Glu60 *
G85E	c.254G> A	p.Gly85Glu
394delTT	c.262_263delTT	p.Leu88Ilefs * 22
711 + 1G> T	c.579 + 1G> T	
R347P	c.1040G> C	p.Arg347Pro
A455E	c.1364C> A	p.Ala455Glu

Quadro 14.1: nomenclatura e exemplos de variantes/mutações. ³

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que há entre 70.000 e 90.000 portadores de fibrose cística sintomática em todo o mundo. A prevalência é maior em populações de descendência europeia, estimando 1:3.500 nascidos vivos na Europa. As características dos indivíduos com FC mudaram drasticamente nas últimas décadas, com aumento da sobrevivência e da média de vida devido às técnicas de rastreamento neonatal e aos avanços na terapia. Antes, era considerada uma doença da infância com média de vida de cinco anos de idade, porém, atualmente é caracterizada como uma doença do adulto, com a maioria dos pacientes acima dos 18 anos de idade. ⁸

A frequência de uma variante CFTR modifica-se substancialmente conforme as origens étnicas / geográficas (quadro 14.2). Por exemplo, a mutação p.Phe508del, a mais recorrente no mundo, representa 81% dos alelos que causam FC em algumas áreas da Grã-Bretanha, 90% na Dinamarca e 24,5% na Turquia, demonstrando um gradiente noroeste para sudeste entre as populações europeias. Na França atual, as 29 variantes mais comuns em recém-nascidos que causam FC representam 87,1% das mutações nessa população. Já mutações como p.Trp1282 * (W1282X) são mais evidentes em algumas populações, como os judeus asquenazes. A doença é mais rara na África (1/17.000) e na Ásia (1/32.000), embora provavelmente, haja subnotificação nessas populações. ^{1,8}

Nos últimos anos, estudos analisaram a incidência de FC, cuja maioria relataram declínio da frequência dessa doença. ⁸

Geographical distribution of the most common mutations

E60X	Southern European	S549N	Indian
CFTR	Slavic — Eastern European	G551D	United Kingdom, Central Europe
R75X	Southern European, US-Hispanic	Q552X	Southern European, Italian
394delTT	Nordic — Baltic sea region	R553X	Central European
G85E	Southern European	A559T	African-American
406-1G>A	US-Hispanic	R560T	Northern Irish
R117H	European-derived populations	1811 + 1.6kbA>G	Spanish, US-Hispanic
R117C	Northern European	1898 + 1G>A	United Kingdom, Central Europe
621+1G>T	Southern European	1898 + 5G>T	East Asian populations
711+1G>T	French, French Canadian	2143delT	Slavic — Eastern European
711+5G>A	US-Hispanic	2183delAA>G	Southern Europe, Middle Eastern, Iranian, Latin American
L206W	Spanish and US-Hispanic	2184delA	European-derived populations
V232D	Spanish and US-Hispanic	2789 + 5G>A	European-derived populations
1078delT	French Brittany	Q890X	Southern European
R334W	Southern European, Latin American	3120 + 1G>A	African, Arabian, African-American, Southern Europe
I161delC	Indian	3272-26A>G	European-derived populations
R347P	European-derived, Latin America	3659delC	Scandinavian
R347H	Turkish	3849 + 10kbC>T	Ashkenazi-Jewish, Southern European, Middle Eastern, Iranian, Indian
A455E	Dutch	R1066C	Southern European
1609delCA	Spanish, US-Hispanic	Y1092X (C>A)	Southern European
I506T	Southern European, Spanish	M1101K	US-Hutterite
I507del	European-derived populations	3905insT	Swiss
F508del	European-derived populations	D1152H	European-derived populations
1677delTA	Southern European, Middle Eastern	R1158X	Southern European
1717-G>A	European-derived populations	R1162X	Italian, Amerindian, Latin America
V520F	Irish	S1251N	European-derived populations
G542X	Southern European, Mediterranean	W1282X	Ashkenazi-Jewish, Middle Eastern
S549R(T>G)	Middle Eastern	N1303K	Southern European, Middle Eastern

Quadro 14.2: tabela demonstrando a distribuição geográfica das mutações mais frequentes. ³

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A fibrose cística atinge epitélios excretórios como pulmões, pâncreas, glândulas sudoríparas, ductos biliares do fígado, trato reprodutivo masculino. Nos pulmões, a FC acarreta infecções pulmonares graves, especialmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo a principal causa de mortalidade entre os pacientes. ⁹

No trato gastrointestinal, ocorre obstrução dos canalículos pancreáticos e ductos biliares impedindo o fluxo de enzimas pancreáticas e bile para o duodeno. Isto gera alterações na digestão e má absorção dos nutrientes, incluindo distúrbios endócrinos como insuficiência pancreática exócrina. Esta última, em particular, é uma forma característica do envolvimento do pâncreas na FC e caracteriza-se por fezes volumosas, gordurosas, brilhantes e fétidas, dor abdominal, deficiência de vitaminas lipossolúveis e oligoelementos. A síndrome disabsortiva culmina com desnutrição e baixo crescimento, podendo levar ao óbito dos indivíduos não tratados na primeira década de vida. Dessa forma, a insuficiência pancreática global (incluindo diabetes) relacionada à fibrose cística é a comorbidade extrapulmonar mais comum na FC. ^{9,11}

Quanto às afecções gastrointestinais, incluem também obstrução intestinal principalmente distal, caracterizada por obstrução ileocecal, íleo mecânico, atresia intestinal e vólculo intestinal. ¹¹

Dentre as manifestações menos comuns, citam-se o desequilíbrio de minerais circulantes devido à perda de sal extra no suor ocasionando desidratação, arritmias, fadiga, fraqueza, insolação e raramente morte; alcalose hipoclorêmica não associada à vômito (síndrome perdedora de sal); doença hepática crônica, especialmente cirrose biliar ou multilobular focal; icterícia neonatal prolongada; e azoospermia obstrutiva. ^{9,11}

A gravidade da disfunção do órgão afetado varia de acordo com cada indivíduo, conforme a sensibilidade de cada órgão e da função residual geneticamente determinada

da proteína CFTR. Por exemplo, o genótipo regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR) é o determinante para o grau de disfunção pancreática e as variantes do genótipo da FC relacionadas devem estar presentes para que se desenvolva diabetes ou obstrução intestinal. Sendo assim, as formas mutagênicas são as principais definidoras do estado nutricional do paciente, avaliado pelo índice de massa corporal (IMC).⁴

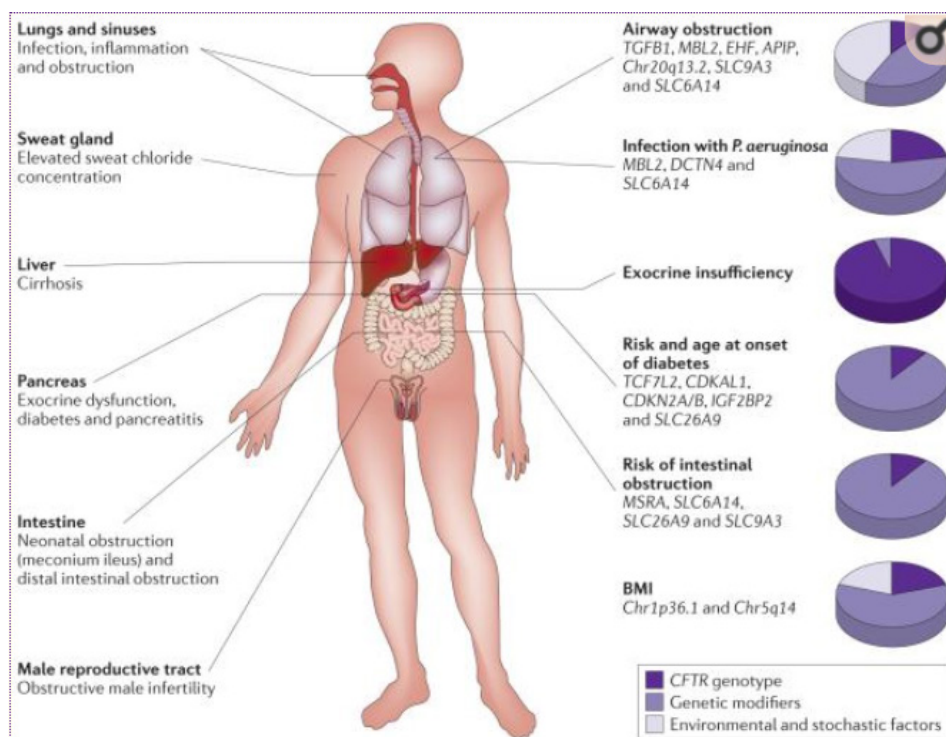


Fig. 14.4: principais órgãos e respectivas afecções provocadas pela fibrose cística e alguns modificadores genéticos relacionados às variações.⁴

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença é baseado em critérios diagnósticos clínicos associados à confirmação de disfunção no regulador de condutância transmembranar de fibrose cística (CFTR), que varia desde defeito leve até a perda da função. Na maioria das vezes, o diagnóstico é feito na triagem neonatal.^{5,6}

A investigação diagnóstica deve ser iniciada em casos de triagem neonatal positiva, sinais e/ou sintomas característicos e histórico familiar positivo. O primeiro exame realizado é o teste do suor com dosagem de cloreto, preconizado em todos os pacientes e considerado padrão-ouro para o diagnóstico.⁶

O suor isotônico é produzido nas glândulas sudoríparas, porém, a maioria do cloreto produzido é reabsorvida pela via do regulador de condutância transmembrana (CFTR). Quando há disfunção no CFTR, a reabsorção de cloreto é interrompida, justificando o aumento do cloreto no suor dos portadores de fibrose cística. O teste de suor com dosagem

de cloreto é dado em mol/L. Os valores quantitativos direcionam o algoritmo para elucidação do caso:

- Teste do suor com dosagem de cloreto ≥ 60 mol/L: confirma fibrose cística.
- Teste do suor com dosagem de cloreto <30 mmol/L: FC improvável. Porém, se o histórico familiar e os sinais e sintomas forem muito sugestivos, a genotipagem do gene CFTR deve ser realizada.
- Teste do suor com dosagem de cloreto 30-59 mmol/L: exige teste de análise do gene CFTR estendido e/ou análise funcional do gene CFTR. Com os testes confirmando a disfunção, é feito o diagnóstico, porém, se o gene CFTR estiver preservado, o diagnóstico é improvável.

Apesar de menos utilizado, existe o teste da potência nasal, capaz de prever a função do CFTR, auxiliando no diagnóstico da fibrose cística.¹³

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento é multissistêmico, fornecendo suporte ao paciente e objetiva retardar as complicações da doença. Portanto, inclui a prevenção e controle das infecções pulmonares, obstruções intestinais, desnutrição e desidratação, além do uso de drogas como os moduladores de CFTR e anti-inflamatórios.¹²

Para o sistema respiratório são utilizadas formas inaladas de antibióticos como azitromicina, tobramicina, aztreonam e levofloxacino. Dependendo da resistência do paciente, pode-se empregar ciprofloxacino, cefalexina, amoxicicilina e doxiciclina. Para o controle da inflamação são utilizados corticoesteroides sistêmicos e inalatórios. Os β agonistas auxiliam na remoção de muco e na dilatação das vias aéreas. A fisioterapia respiratória também é importante para facilitar a expectoração.¹²

As obstruções intestinais são prevenidas com laxantes osmóticos e contrastes hiperosmolares. Estabelecer a lavagem intestinal com solução eletrolítica dependendo da quantidade de vômitos. Além disso, proceder a reposição de enzimas pancreáticas naqueles pacientes com insuficiência pancreática.¹²

A dieta dos pacientes deve ser hipercalórica e rica em gorduras, além de suplementação de vitamínicos A, D, E e K e minerais como flúor e zinco.¹²

O tratamento atual e estratégias futuras consistem na correção das anormalidades estruturais e funcionais da proteína CFTR através de drogas chamadas de moduladores de CFTR.¹²

O ivacaftor é um modulador de CFTR desenvolvido pela empresa *Vertex Pharmaceuticals* para crianças ≥ 6 anos com uma mutação rara (G551D – classe III). Foi a primeira droga bem-sucedida na reversão do defeito na proteína, melhorando a qualidade de vida dos doentes.¹²

O lumacaftor é outro modulador de CFTR, demonstrando bons resultados nos portadores da mutação F508del, que é a mais comum na FC.¹²

Outra opção é o orkambi, um fármaco combinado de ivacaftor e lamacaftor, corrigindo as duas mutações simultaneamente. Pode ser utilizado em crianças ≥ 12 anos portadoras de mutação F508del. ¹⁵

Os fármacos sintomáticos também são úteis no controle da doença, principalmente contra as inflamações. O adecaliximab é um anticorpo contra a MMP9 que reduz a inflamação e melhora a função pulmonar, apesar de ser recomendado em casos de sintomatologia severa. ¹²

Diante dos avanços tecnológicos e da qualidade das intervenções médicas, houve um aumento na sobrevivência dos pacientes. Em 1986, apenas 29,2% chegavam até os 18 anos, em 2013, 49,7% dos pacientes ultrapassam essa idade. ¹²

COMPLICAÇÕES

As complicações respiratórias englobam bronquiectasias, pneumonias crônicas, pólipos nasais, hemoptise e insuficiência respiratória. Tais apresentações se devem à desregulação do transporte de íons pela membrana, o que gera acúmulo de muco e consequente obstruções e anormalidades sistêmicas. Além disso, aproximadamente 3% dos pacientes vão apresentar pneumotórax espontâneo durante a vida. ^{2,11}

No sistema digestório, destacam-se as deficiências nutricionais, principalmente de vitaminas lipossolúveis. Cerca de 20% dos pacientes desenvolverão diabetes em torno dos 30 anos. Podem ocorrer obstrução intestinal e disfunção hepática. A insuficiência pancreática afeta grande parte dos doentes, sendo que 85% deles necessitam de reposição de enzimas. ^{2,11}

Aproximadamente 99% dos homens com fibrose cística são inférteis porque a ausência bilateral congênita dos vasos deferentes, que está associada a mutação do CFTR, causa azospermia obstrutiva. ^{2,12}

Outras complicações relatadas são osteoporose, distúrbios hidroeletrólíticos, hipotensão arterial e desidratação. ^{2,12}

REFERÊNCIAS

1. BAREIL, C.; BERGOUIGNOUX, A. **Variantes do gene CFTR, epidemiologia e patologia molecular**. Arquivos de Pédatrie. 2020, 27, e8-e12.
2. BROWN, S. D. et al. **Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment**. Journal of the American Academy of Physician Assistants 2017;30(5):23-27.
3. CASTELLANI, C; et al. **Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice**. Journal of Cystic Fibrosis. 2008, v.7 (179-196).
4. CUTTING, Garry. R. **Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application**. Nat Rev Genet. 2015 Jan; 16(1): 45–56.
5. DE BOECK K., et al. **The diagnosis of cystic fibrosis**. PresseMed, 2017.
6. FARRELL, P. M. et al. **Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic**

Fibrosis Foundation. The Journal of Pediatrics, February 2017; Volume 181S.

7. FEITOSA, M. S. et al. **Fibrose cística em dois irmãos adultos em estado da Amazônia: estudo de caso.** Eletronic Journal Collection Helth 2018, 11(2).

8. FÉREC, C.; SCOTET, V. **Genetics of cystic fibrosis: Basics.** Archives de Pédiatrie. 2020 27, eS4–eS7.

9. KELSEY, Ryan; KOIVULA, Fiona N Manderson; MCCLENAGHAN, Neville H; KELLY. **Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges.** Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019; v.12.

10. LOPES-PACHECO, Miquéias. **CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine.** Front Pharmacol. 2019; 10: 1662.

11. NAEHRIG, Susanne; CHAO, Cho-Ming; NAEHRLICH, Lutz. **Cystic Fibrosis: Diagnosis and Treatment.** Dtsch Arztebl Int. 2017 Aug; 114(33-34): 564–574.

12. RAFEEQ, M. M., MURAD H. A. S. **Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches.** Journal of Translational Medicine 2017. 15:84.

13. SANDS D. **Transepithelial nasal potential difference (NPD) measurements in cystic fibrosis (CF).** Med Wieku Rozwoj. 2013 Jan-Mar;17(1):13-7.

14. SHARMA, N.; CUTTING, G. R. **The genetics and genomics of cystic fibrosis.** Journal of Cystic Fibrosis. 2019, S5–S9.

15. WAINWRIGHT, C. E.; et al. **Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR.** The New England Journal of Medicine 2015.

16. NAVARRO, Salvador. **Recopilación histórica de la fibrosis quística [Historical compilation of cystic fibrosis].** Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan;39(1):36-42.

17. MALL, Marcus A.; HARTL, Dominik. **CFTR: cystic fibrosis and beyond.** European Respiratory Journal 2014 44: 1042-1054.

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

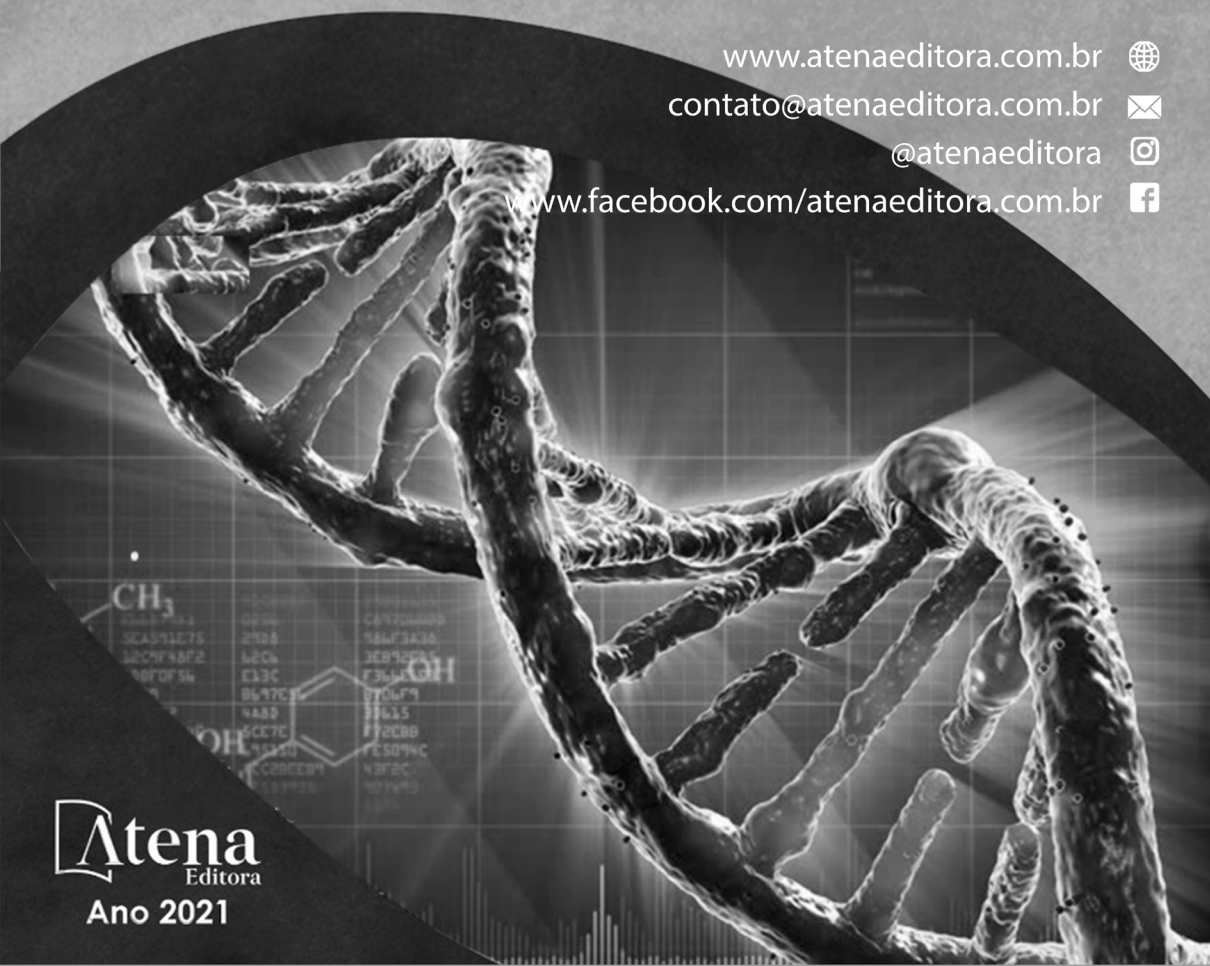
www.atenaeditora.com.br 

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

