

# 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

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

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

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

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

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

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

#### **Linguística, Letras e Artes**

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

#### **Conselho Técnico científico**

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

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

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

## Genética médica aplicada à prática clínica

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

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Outros organizadores  
Renata Silva Diniz  
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

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

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

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

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

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

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

## PREFÁCIO

Caro leitor,

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

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

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

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

Atenciosamente.

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

## SUMÁRIO

### CAPÍTULO 1..... 1

#### ANEMIA DE FANCONI

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

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

### CAPÍTULO 2..... 7

#### ANEMIA FALCIFORME

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

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

### CAPÍTULO 3..... 23

#### CÂNCER DE MAMA

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

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

### CAPÍTULO 4..... 42

#### CRIPTORQUIDIA

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

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

**CAPÍTULO 5.....57**

**DALTONISMO**

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

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

**CAPÍTULO 6.....65**

**DIABETES MELLITUS TIPO 1**

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

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

**CAPÍTULO 7.....81**

**DOENÇA DE ALZHEIMER**

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

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

**CAPÍTULO 8.....93**

**DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

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

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

**CAPÍTULO 9.....102**

**DOENÇA DE CROHN**

Rafaela Alves Pelizzaro  
Ray Braga Romero  
Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho  
Reigson Alves Dias

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

**CAPÍTULO 10..... 113**

**DOENÇA DE HUNTINGTON**

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

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

**CAPÍTULO 11..... 120**

**DOENÇA DE VON WILLEBRAND**

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

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

**CAPÍTULO 12..... 130**

**DOENÇA DE WILSON**

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

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

**CAPÍTULO 13..... 139**

**ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**

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

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

**CAPÍTULO 14..... 152**

**FIBROSE CÍSTICA**

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

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

**CAPÍTULO 15..... 166**

**GENITÁLIA AMBÍGUA**

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

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

**CAPÍTULO 16..... 175**

**HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA**

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

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

**CAPÍTULO 17..... 188**

**VITILIGO**

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

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

**CAPÍTULO 18..... 199**

**HERMAFRODITISMO VERDADEIRO**

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

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

**CAPÍTULO 19.....209**

**HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR**

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

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

**CAPÍTULO 20.....223**

**OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

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

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

**CAPÍTULO 21.....237**

**PÉ TORTO CONGÊNITO**

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

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

**CAPÍTULO 22.....249**

**RETOCOLITE ULCERATIVA**

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

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

**CAPÍTULO 23.....259**

**SÍNDROME DE DOWN**

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

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

**CAPÍTULO 24.....274**

**SÍNDROME DE EDWARDS**

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

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

**CAPÍTULO 25.....283**

**SÍNDROME DE KLINEFELTER**

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

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

**CAPÍTULO 26.....292**

**SÍNDROME DE PATAU**

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

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

**CAPÍTULO 27.....300**

**SÍNDROME DE TURNER**

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

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

**CAPÍTULO 28.....311**

**SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL**

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

Guilherme dos Santos Fontes Macedo

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

**CAPÍTULO 29.....322**

**TALASSEMIAS**

Renata Silva Diniz

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Yago Hiroshi Takemoto

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

**SOBRE OS ORGANIZADORES .....334**

Data de aceite: 19/05/2021

**Anne Karoline Pires de Jesus**

**Letícia Benevenuto**

**Ariany Oliveira Silva**

**Reigson Alves Dias**

**Thyago Henrique Neves da Silva Filho**

**Igor Caldeira Silva**

### INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células  $\beta$  pancreáticas cursando com deficiência completa na produção de insulina. A base etiológica do processo de autoimunidade que deflagra o DM1 começou a ser descrita por Ungar e Col, ainda na década de 1960, evidenciando a presença de anticorpos antitireoidianos e antimucosa gástrica em pacientes portadores de insulite. O processo de agressão ao pâncreas é mediado principalmente pelo sistema imunológico e gera elevação sustentada dos níveis glicêmicos. O DM1 é responsável por cerca de 5% a 10% de todos os casos de DM e é subdividido em tipos 1A, tipo 1 B e Latent Autoimmune Diabetes of the Adult (LADA).<sup>2, 20, 23, 29</sup>

As manifestações clínicas do DM1 são deflagradas quando há o acometimento de praticamente todas as células  $\beta$  pancreáticas. Normalmente, as manifestações da doença

se apresentam de forma aguda e intensa em crianças e adolescentes e de maneira lenta e progressiva nos adultos, caracterizando a forma LADA. Em consequência do déficit total da produção de insulina, o paciente portador de DM tipo 1 apresenta um quadro sustentado de hiperglicemia, tornando a reposição de insulina exógena a única forma de garantir o controle dos níveis glicêmicos adequados para manutenção da homeostase e funcionalidade de todos os tecidos.<sup>28</sup>

A hiperglicemia se manifesta através de sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva ou através de complicações agudas graves como a cetoacidose diabética e o estado hiperosmolar não cetótico. Já a hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.<sup>1</sup>

### ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Segundo a Associação Americana de Diabetes e a Organização Mundial da Saúde, o diabetes tipo 1 é subdividido em diabetes autoimune (mediado por imunidade, tipo 1A) e diabetes idiopático com destruição de células beta (tipo 1B). Na doença, ocorre um desequilíbrio nos mecanismos de tolerância aos antígenos próprios e isso resulta na insulite que são infiltrados inflamatórios compostos de linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas. As células T-CD4 ativadas (CD4+) agem no processo da insulite, determinando reações inflamatórias e

secreção de citocinas, especialmente interleucina 1 (IL-1), interferon g (IFN-g) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), culminando com a morte das células-beta (imunidade celular). As células T CD4+ também funcionam como células auxiliares ativadoras das células T-CD8 e linfócitos B produtores de auto anticorpos.<sup>7, 18.</sup>

Devido à destruição das células  $\beta$  pancreáticas, que são produzidas nas ilhotas de Langerhans, a produção da insulina, que é o hormônio responsável pela entrada da glicose na célula, é comprometida fazendo com que esta fique retida na corrente sanguínea, deixando o portador em um estágio hiperglicêmico. Acredita-se que o processo seja desencadeado pela agressão das células beta por fator ambiental (sobretudo, infecções virais) em indivíduos geneticamente suscetíveis. Essa suscetibilidade genética é, na maioria dos casos, conferida pelo sistema HLA (human leucocyte antigen; antígeno leucocitário humano): cerca de 95% dos pacientes brancos com DM1 têm antígenos HLA DR3 ou DR4, enquanto 55 a 60% têm ambos. Os genes HLA contribuem com mais de 50% do risco genético do diabetes tipo 1. Há genótipos HLA que aumentam o risco e genótipos que conferem proteção, como o haplótipo HLA DQ6.<sup>4, 24, 32</sup>

Alguns agentes etiológicos foram apontados como desencadeantes da autoimunidade, como os vírus Coxsackie e o vírus da rubéola. Toxinas (pesticidas, nitratos), carência de vitamina D e alguns alimentos, como a introdução precoce do leite de vaca e de cereais, também são fatores que podem ativar esse mecanismo autoimune.<sup>7</sup>

Na maioria dos casos, a agressão inicial das células beta ocorre indiretamente, ou seja, anticorpos produzidos contra antígenos virais acabam lesionando as células betas devido ao mimetismo molecular entre antígenos virais e antígenos dessas células.<sup>32</sup>

Existem também auto anticorpos que fazem uma destruição autoimune da célula beta, sendo que os principais são: os auto anticorpos anti-ilhotas (ICA), anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65) e tirosinofosfatases IA-2 e IA-2b. Em grande parte dos casos, os auto anticorpos estão positivos já nas fases iniciais da doença, precedendo a hiperglicemia por meses a anos (estágio pré-diabético). Quanto maiores os níveis de anticorpos presentes e quanto mais elevados forem seus títulos, maior a chance de o indivíduo desenvolver a doença.<sup>4, 7, 18, 24, 32</sup>

## DIABETES MELLITUS TIPO 1A

O DM1A compreende 90% dos casos de diabetes da infância e 5% a 10% daqueles de início na idade adulta, visto que 40% do DM1A ocorre até os 20 anos de idade. Sua prevalência é inferior a 1%. Há predomínio na raça branca, porém sua incidência é variável entre populações e áreas geográficas, refletindo diferentes genes de suscetibilidade e fatores ambientais desencadeantes. Em algumas populações, foi observada forte associação entre antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen, HLA) DR3 e DR4. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente compreendida, acredita-se que além da predisposição genética, fatores ambientais possam desencadear a resposta autoimune.<sup>7, 29</sup>

Os principais genes de suscetibilidade codificam moléculas polimórficas de HLA e, em particular, alelos dos genes MHC de classe II (DR, DQ e DP). Polimorfismos de genes individuais fora do MHC também contribuem para o risco de diabetes, mas evidências

recentes sugerem que existem genes adicionais não-HLA que determinam a suscetibilidade ligada ao MHC.<sup>14</sup>

Os marcadores conhecidos de autoimunidade são: anticorpo anti-ilhota (islet cell antibody, ICA), auto anticorpo anti-insulina (insulin autoantibody, IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco.<sup>29</sup>

De forma clássica, a deflagração dos sintomas do diabetes tipo 1 autoimune ocorre de maneira aguda, sendo possível definir com clareza a data de início dos sintomas.<sup>1</sup>

## DIABETES MELLITUS TIPO 1B

O DM1 idiopático ou DM tipo 1B (DM1B) representa 4 a 7% dos pacientes com DM1 recém-diagnosticado e inclui casos de deficiência absoluta de insulina que não são imunomediados e não estão associados ao HLA. Indivíduos com esse tipo de diabetes apresentam com frequência cetoacidose com graus variados de deficiência insulínica entre os episódios. O DM tipo 1B foi descrito inicialmente em africanos e asiáticos e tem sido mais detalhadamente observado em outras populações, surgindo uma nomenclatura nova de “DM com tendência à cetose”.

A patogênese de deficiência insulínica no DM1B ainda não é conhecida, porém foi referido, em publicação recente, que mutações no gene da insulina podem ocasionalmente ser encontradas em crianças e jovens com DM1B. É atribuída aos casos de DM1 nos quais os auto anticorpos não são detectáveis na circulação. O diagnóstico apresenta limitações e pode ser confundido com outras formas de DM diante da negatividade dos auto anticorpos circulantes, de modo concomitante com a necessidade precoce de insulinoterapia plena.<sup>20,29,32</sup>

## DIABETES TIPO LADA

Trata-se de uma forma de diabetes autoimune em que a velocidade da destruição das células beta pancreáticas é mais lenta do que a habitualmente observada no DM1. Em geral, manifesta-se entre 30 e 50 anos de idade, mas pode ocorrer mais cedo ou mais tardiamente. O LADA representa o tipo mais comum de diabetes autoimune em adultos e, possivelmente, a forma mais prevalente de DM autoimune em geral. Pacientes com LADA compartilham aspectos genéticos do DM1 e do DM2. Os principais anticorpos identificados são os ICA e os Acs anti-GAD, de forma isolada ou em combinação com os Acs anti-IA-2 e os Acs anti-ZnT8. O fenótipo é peculiar, pois os pacientes não são obesos, têm diagnóstico de DM numa idade compatível com diagnóstico de DM tipo 2. Inicialmente a doença pode ser controlada com agentes orais, mas apresentam sinais de progressiva perda de função da célula β9 e eventualmente necessitam de insulina, por definição, após pelo menos seis meses depois de se confirmar o diagnóstico de DM.<sup>20,32</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

O diabetes é uma situação clínica frequente que acomete cerca de 7,6% da população adulta entre 30 e 69 anos e 0,3% das gestantes. Alterações da tolerância à glicose são observadas em 12% dos indivíduos adultos e em 7% das grávidas. O diabetes tipo 1 apresenta uma distribuição racial pouco uniforme com uma frequência menor em indivíduos negros e asiáticos e uma frequência maior na população europeia, principalmente nas populações provenientes de regiões do norte da Europa.<sup>1,2</sup>

A incidência do diabetes tipo 1 apresenta taxas por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade, as quais variam, por exemplo, entre 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia. Uma criança na Finlândia tem quase 40 vezes mais chances de desenvolver diabetes tipo 1 do que uma criança no Japão e quase 100 vezes mais probabilidade ter a doença do que uma criança na região de Zunyi, China.<sup>8,29</sup>

Homens e mulheres são igualmente afetados pelo DM1, mas nos países com alta prevalência da doença, predomina-se o gênero masculino, com diagnóstico após os 20 anos de idade. Em 2017, o número mundial de pessoas com DM1, na faixa etária de 0 a 19 anos, foi aproximado em 1.104.500, com estimativa de surgimento de 132 mil casos novos por ano.<sup>2,29</sup>

## ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A característica marcante do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é a destruição seletiva de células produtoras de insulina no pâncreas (Figura 6.1).<sup>8</sup>

De uma forma geral, a instalação do quadro de diabetes tipo 1 é relativamente abrupta e muitas vezes o indivíduo pode identificar a data de início dos sintomas. Na fase clinicamente manifesta do DM1, o paciente apresenta sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado). A cetoacidose diabética pode ser a primeira manifestação da doença, sendo que o não reconhecimento desta condição promove progressiva deterioração metabólica que pode levar a sérias sequelas ou mesmo ao óbito. A cetoacidose diabética (CAD) ocorre quando há déficit absoluto de insulina, estimulando a liberação de hormônios contrarreguladores, como glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio de crescimento. Essas respostas hormonais estimulam a produção hepática e renal de glicose enquanto reduzem sua utilização nos músculos, no fígado e no tecido adiposo. Como consequência, ocorre hiperglicemia, liberação de ácidos graxos a partir do tecido adiposo (lipólise) e oxidação hepática de ácidos graxos a corpos cetônicos.<sup>5</sup>

Na doença ocorrem alterações no metabolismo de hidratos de carbono, lipídios e de proteínas, assim como alterações estruturais em diversos sistemas orgânicos incluindo microangiopatia (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macroangiopatia (doença coronariana, insuficiência arterial periférica, etc). Durante o estado hiperglicêmico de longa duração no DM, a glicose forma pontes covalentes com as proteínas plasmáticas através de um processo não enzimático, conhecido como glicação. A glicação proteica e a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) desempenham um papel importante na patogênese das complicações diabéticas. A glicação das proteínas interfere nas funções normais e modifica as conformações moleculares, alterando a atividade enzimática e

interferindo no funcionamento dos receptores. Os AGEs ligam-se não apenas às proteínas, mas também aos lipídios e ácidos nucleicos, favorecendo as complicações diabéticas.<sup>2, 30</sup>

As complicações crônicas do diabetes mellitus (DM) ocorrem principalmente devido o controle inadequado, do tempo de evolução e de fatores genéticos da doença. Essas complicações microvasculares englobam a nefropatia diabética, a retinopatia diabética e a neuropatia diabética. As complicações crônicas macrovasculares, como o próprio nome diz, são resultantes de alterações nos vasos e causam infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica.<sup>30</sup>

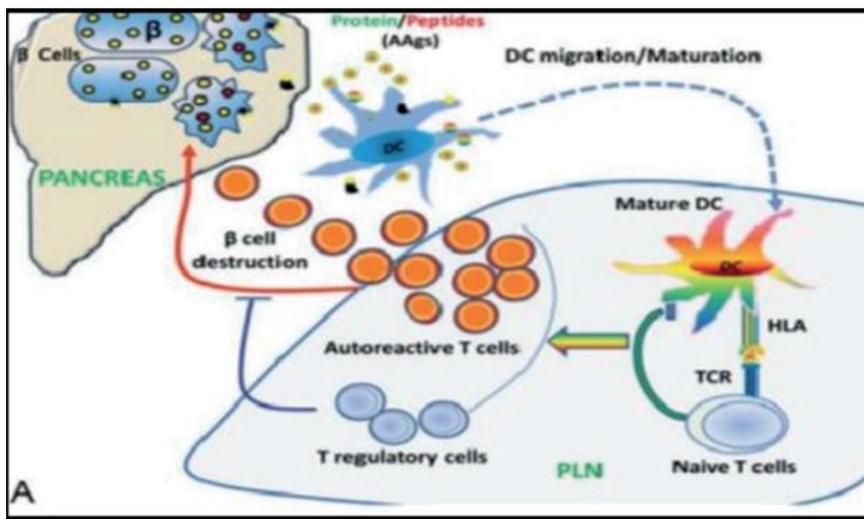


Fig. 6.1: destruição autoimune das células beta pancreáticas.<sup>35</sup>

## DIAGNÓSTICO

De acordo com as recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) o diagnóstico é confirmado por meio da glicemia de jejum, glicemia 2 horas após o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Os valores adotados para o diagnóstico, de acordo com a Diretriz da SBD do ano de 2020, estão descritos no quadro abaixo (quadro 6.1).<sup>29</sup>

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

Quadro 6.1: critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.

A confirmação do diagnóstico de DM necessita da repetição dos exames alterados em uma segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas de hiperglicemia. Para pacientes com os sintomas clássicos, como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem realizar uma glicemia ao acaso e independente de jejum, sem necessidade de uma

segunda amostra caso se verifique glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL. <sup>29</sup>

Esses parâmetros diagnósticos sofreram mudanças nas últimas décadas, uma vez que valores glicêmicos mais baixos se mostraram mais eficazes na redução do risco de complicações micro e macrovasculares. Essas mudanças são apresentadas no quadro abaixo (quadro 6.2). <sup>13</sup>

Ano de aplicação	Valores de referência
1979	A National Diabetes Data Group definiu o nível glicêmico de jejum de 140 mg/dL (7,8mmol/L) ou glicemia pós-TOTG em 200mg/dL (11,1 mmol/L).
1997	A Associação Americana de Diabetes (ADA) juntamente com a Organização Mundial de Saúde reduziu o ponto de corte para 126mg/dL (7 mmol/L). A ADA introduziu-se o termo " glicemia de jejum alterada" para os valores de 110 a 126mg/dL (6,1 a 7,0 mmol/L).
2004	A ADA reduziu o ponto de corte de 110 para 100 mg/dL (6,1 para 5,5 mmol/L) para glicemia de jejum.
2010	Introduziu-se a HbA1c como forma de diagnóstico de diabetes.

Quadro 6.2: Mudança dos valores glicêmicos para diagnóstico nas últimas décadas.

## TOTG

O TOTG é considerado um teste diagnóstico reservado para situações especiais como, por exemplo, quando a glicemia de jejum é inconclusiva, no diabetes gestacional e em pacientes com glicemia alterada. Inicialmente é coletado uma amostra de sangue para dosagem da glicemia, em seguida administra-se 75g de Dextrol (glicose anidra), dissolvido em 250 a 300 mL de água. Uma nova amostra é coletada após duas horas. <sup>32</sup>

## HEMOGLOBINA GLICADA

A hemoglobina glicada (HbA1c) permite a estimativa dos níveis glicêmicos médio dos últimos 3 a 4 meses e é menos susceptível à interferência do estado de jejum do paciente no momento da realização do teste. Esse tipo de teste fornece uma medida indireta da glicemia e pode sofrer alterações significativas em algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e estado urêmico. Por esse motivo, a confirmação diagnóstica do estado de tolerância à glicose, preferivelmente é realizado através da dosagem glicêmica direta. Outros fatores, como idade e etnia, também podem interferir no resultado da HbA1c.

Para maior confiabilidade na classificação e diagnóstico de DM, a determinação da HbA1c deverá ser realizada pelo método padronizado no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). <sup>29</sup>

## PESQUISA POR AUTO ANTICORPOS

Apesar do rastreio de auto anticorpos não ser fundamentalmente determinante para o diagnóstico, no DM tipo 1 A, em grande parte dos casos é identificável a positividade para os anticorpos anti-ilhota (ICA), anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8) positivos.<sup>29</sup>

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As recomendações atuais da Sociedade Brasileira de Diabetes para o tratamento do DM1, se baseiam em alguns pilares sendo eles:

- Administração correta da exógena de insulina;
- Monitorização;
- Mudança de hábitos de vida: incluindo-se nessa última alimentação e atividade física;
- Orientações para os pacientes e para seus familiares.

O tratamento não medicamentoso consiste na terapia nutricional, que tem como objetivo melhorar a qualidade de vida, além de prevenir e tratar complicações agudas e crônicas no diabetes. A importância desse tipo de tratamento torna-se cada vez mais inquestionável, uma vez que há melhora significativa dos níveis glicêmicos, reduzindo a hemoglobina glicada em 1,0 a 2,0 % após três a seis meses de seguimento com profissional especializado. Dessa forma, é evidente que associação das medidas não farmacológicas com as farmacológicas são na redução das complicações da doença.<sup>9</sup>

O seguimento nutricional com um profissional capacitado tem como principal objetivo a adequação do estilo de vida a longo prazo, avaliação dos resultados com o plano alimentar proposto, facilitando a intervenção quando necessário. É importante ressaltar, no entanto, que a elaboração do plano alimentar seja construída de maneira individualizada com adequação para realidade de cada paciente, observando principalmente o custo da dieta proposta, estilo da alimentação familiar, barreiras psicológicas para uma alimentação saudável, entre outros.<sup>9, 29</sup>

O incentivo à prática de atividade física em pacientes diabéticos é fundamental. Apesar de não ser considerada uma forma de prevenção, no DM tipo 1 devido ao seu caráter autoimune, a prática regular de atividades aeróbicas em moderada e alta intensidade se mostram eficazes na redução do risco cardiovascular e da mortalidade desses pacientes. Além disso, o aumento da aptidão cardiorrespiratória diminui a resistência insulínica e melhora os níveis lipídicos e a função endotelial. Em relação aos exercícios de resistência ainda não é claro o benefício, mas acredita-se que possam ajudar na minimização do risco de hipoglicemia induzida pelo exercício. Já os exercícios de flexibilidade e equilíbrio são fundamentais para os idosos com a patologia, uma vez que esses possuem mobilidade articular limitada devido aos produtos finais da glicação que são acumulados durante o

envelhecimento e acelerados pela hiperglicemia, além de melhorar o equilíbrio e a marcha, mesmo quando já instalada a neuropatia periférica.<sup>9</sup>

Como o DM1 é caracterizado por ser uma doença autoimune com deficiência completa na produção de insulina, o tratamento medicamentoso se baseia na reposição desse hormônio. Nos últimos 150 anos, ocorreram avanços notórios em relação ao papel do pâncreas e o desenvolvimento da insulina. No ano de 1889 foi descoberta a importância do pâncreas na regulação da glicose, uma vez que Joseph Von Mering e Oskar Minkowski removeram pâncreas de cães, resultando em óbito por diabetes. Em 1910, Edward Albert Sharpey-Schafer levantou a hipótese de que o diabetes ocorre devido à deficiência de um produto químico de origem pancreática denominado de insulina. Em 1921, Frederick Banting e Charles Best reverteram os diabetes induzidos em cães com uma substância sintetizada pelas células das ilhotas pancreáticas de cães saudáveis, assim originando descoberta da insulina. Em conjunto com James Collip e John Macleod, purificaram a insulina bovina e iniciaram o tratamento em pacientes com DM. Essa descoberta trouxe grande impacto para os portadores de deficiência insulínica, que certamente tinham um prognóstico sombrio e passaram a apresentar melhora significativa com aumento da sobrevida.<sup>29, 27</sup>

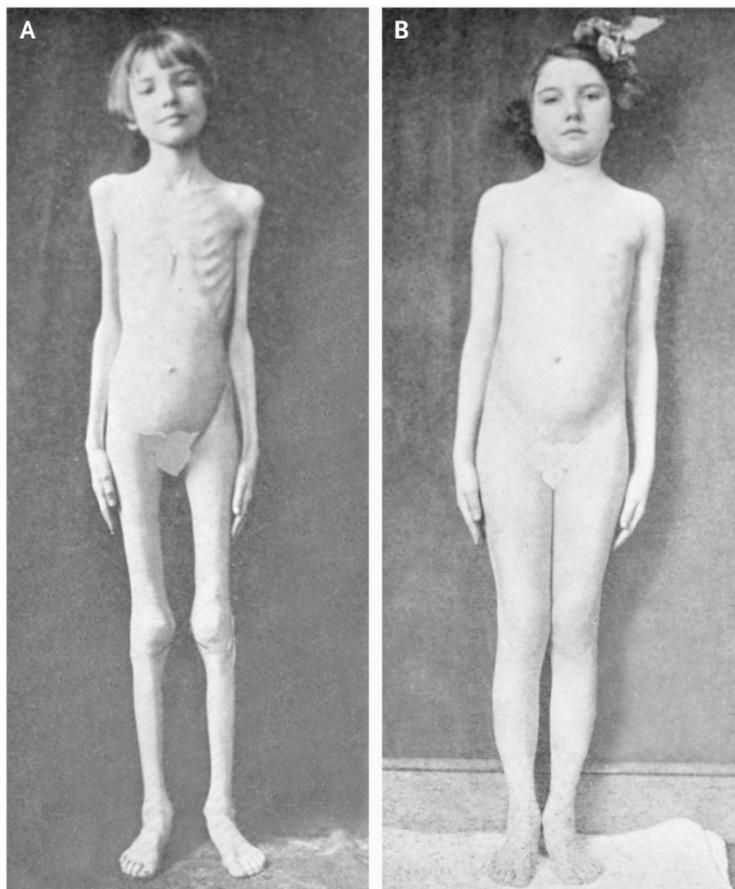


Fig. 6.2: antes e depois de uma paciente tratada com insulina em 1922.<sup>27</sup>

Após a descoberta da insulina, houve redução significativa da mortalidade dos pacientes portadores de DM tipo 1, uma vez que se tornou possível a intervenção precoce nos quadros agudos de cetoacidose diabética e nos quadros crônicos de inanição devido a um estado catabólico levando à doença degenerativa crônica.<sup>21</sup>

Nos casos de DM1, a insulino terapia deve ser introduzida imediatamente após o diagnóstico e a administração deve ser feita preferencialmente por via subcutânea. A insulina que mimetiza a secreção basal de escolha é a de ação prolongada ou intermediária (1 ou 2 vezes ao dia). Enquanto a insulina de ação rápida ou curta é a de escolha para ser administrada antes das refeições e sua dosagem é ajustada de acordo com os níveis glicêmicos e com a quantidade de glicídios a serem ingeridos.<sup>24, 29</sup>

O autocontrole dos níveis glicêmicos faz parte do novo pilar de tratamento. O paciente deve manter as metas glicêmicas, assim como a realização de atividade física regular, alimentação saudável e o controle emocional. A glicemia capilar deve ser monitorizada aproximadamente 4 vezes ao dia, antes das refeições e ao deitar, esporadicamente durante a noite, para o ajuste adequado da dose de insulina.<sup>24</sup>

Em 1993, foi publicado um estudo americano denominado Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). O estudo randomizado avaliou 1.441 indivíduos com DM1 entre 1982 e 1993, sendo o principal objetivo comparar a terapia intensiva (INT) mantendo os níveis glicêmicos próximos da faixa não diabética com a terapia convencional (CON), que mantém o controle de glicose em níveis suficientes para manter o paciente apenas assintomático. Seus resultados, compatíveis com metanálise recentes, são a base do uso da terapia intensiva com insulina no DM1, pois demonstram redução das complicações a longo prazo da doença, como a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia. Além de se mostrar efetiva nos pacientes com complicação já estabelecida, em suas fases iniciais.)<sup>21</sup>

O quadro 6.4 demonstra as metas glicêmicas de acordo com a Internacional Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Tais metas se enquadram em todas as faixas etárias, tentando atingir o perfil mais próximo possível do fisiológico. É importante ressaltar a necessidade do tratamento individualizado, na tentativa de evitar oscilações de hipo e hiperglicemia, situações extremamente danosas ao sistema nervoso central.<sup>29</sup>

	Glicemia pré-prandial	Glicemia pós-prandial	Glicemia ao deitar	Glicemia da madrugada	HbA1c
Todas as idades	70 a 130 mg/dL	90 a 180 mg/dL	120 a 180 mg/dL	80 a 140 mg/dL	< 7,0%

Quadro 6.3: metas glicêmicas ideais propostas pela ISPAD.<sup>29</sup>

## PROGNÓSTICO

Apesar da difusão do tratamento insulínico ter mudado o curso da doença, a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes portadores de DM 1 ainda são menores quando comparado a indivíduos saudáveis. Em um estudo de coorte realizado na Escócia, de todos os indivíduos vivos no país com diabetes tipo 1 que tinham 20 anos ou mais em 2008 a 2010, concluiu-se que há uma perda na expectativa de vida de 11,1 anos para pacientes portadores de DM1 e do sexo masculino em relação aos não portadores; e uma diminuição da expectativa de vida de 12,9 anos para as mulheres. No geral, essa redução

deve-se à doença isquêmica do coração, mas a morte por coma diabético ou cetoacidose foi associada à maior porcentagem da perda estimada antes dos 50 anos. <sup>16,17</sup>

## COMPLICAÇÕES

Embora o diabetes tipo 1 corresponda de 5% a 10% de todos os pacientes com diabetes, geralmente as complicações relacionadas à essa patologia surgem precocemente quando comparado ao tipo 2. Essas podem ser divididas em complicações microvasculares e macrovasculares, que são responsáveis pela morbidade e mortalidade da doença. <sup>6</sup>

## MICROANGIOPATIA

- Nefropatia

A nefropatia diabética é causa mais comum no mundo de insuficiência renal crônica. Dentre os pacientes portadores de diabetes, estima-se que 30 a 40% desenvolverão essa complicação em algum momento na evolução da doença. No entanto, dados recentes estimam a diminuição dessa porcentagem, provavelmente como reflexo dos esforços no controle glicêmico e na hipertensão. <sup>6</sup>

Essa complicação é representada pela tríade: hipertensão, albuminúria e insuficiência renal. Mogensen CE descreveu cinco estágios clássicos para a instalação da nefropatia no diabetes:

- a. O estágio 1 é caracterizado pela hiperfiltração glomerular, onde ocorre aumento da pressão intracapilar com conseqüente aumento da taxa de filtração levando à hipertrofia renal. <sup>6</sup>
- b. O estágio 2 é denominado de estágio silencioso, em que ocorre alterações histológicas como espessamento da membrana basal e expansão mesangial. <sup>6</sup>
- c. No estágio 3 a microalbuminúria está presente. Geralmente de 5 a 10 anos após o diagnóstico de DM1. É considerada como o primeiro marcador da nefropatia diabética. Nesse estágio, a taxa de excreção de albumina é aumentada, na faixa de 20 a 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  ou 30 a 300  $\text{mg}/\text{dia}$ , já demonstrando alterações estruturais glomerulares. <sup>6</sup>
- d. No estágio 4, é notável a macroalbuminúria, geralmente aparecendo de 10 a 15 anos após o diagnóstico inicial da doença. Tal achado é altamente preditivo para insuficiência renal, caso o tratamento da doença de base não esteja otimizado. Nessa fase, os níveis de albuminúria estão superiores a 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  ou 300  $\text{mg}/\text{dia}$ . Mais de dois terços dos pacientes que estão no estágio 4, podem apresentar hipertensão arterial sistêmica. <sup>6</sup>

- e. O estágio 5 é marcado pela insuficiência renal propriamente dita, muitas vezes com evolução aguda para um quadro de uremia. As opções terapêuticas nesse estágio de doença são a diálise ou transplante renal. O transplante simultâneo pâncreas-rim demonstra uma melhor taxa de sucesso quando comparado ao transplante renal isolado. <sup>6</sup>

A Associação Canadense de Diabetes recomenda que a triagem para nefropatia em pacientes com DM1 deve ter início 5 anos após o diagnóstico com seguimento anual. <sup>6,26</sup>

- Retinopatia

A retinopatia diabética (Fig 6.3) é a principal causa de novos casos de déficit visual entre a faixa etária de 20 a 74 anos. É mais comum no DM1 e sua incidência está fortemente relacionada ao tempo de doença. Está presente em aproximadamente 25% dos indivíduos com DM1 após cinco anos do diagnóstico, aumentando para 60%, 80% e 100% após, respectivamente, 10, 15 e 20 anos. Existem evidências de que indivíduos com diabetes mal controlado ou não tratado desenvolvem mais complicações do que aqueles com o diabetes bem controlado. Porém, em algumas circunstâncias, as complicações do diabetes são encontradas mesmo antes da hiperglicemia, evidenciando a grande heterogeneidade desse distúrbio metabólico. <sup>29, 30</sup>

A progressão dessa complicação pode ser dividida em três etapas. A fase inicial não proliferativa é caracterizada pela presença de microaneurismas que podem evoluir com exsudatos e hemorragias devido à fragilidade capilar e à redução da espessura do vaso. Essa fase aparece em quase todos os pacientes acometidos por DM1 após 20 anos do início da doença. A segunda etapa é definida como retinopatia pré-proliferativa. E a terceira é a fase proliferativa, em que há risco de descolamento de retina e hemorragia vítrea. A avaliação oftalmológica deve começar 5 anos após o diagnóstico de DM1. A presença dessa complicação requer monitorização e controle agressivo dos níveis glicêmicos, pressóricos e lipídêmicos. A laserterapia é uma opção de tratamento que tem se mostrado eficaz na redução das áreas lesadas. <sup>6</sup>

Como já descrito, o estudo “The Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT- estudo realizado no ano de 1983 até 1993, o qual comparava terapia intensiva da DM em relação a convencional) demonstrou que a terapia intensiva retardou o desenvolvimento e a progressão da retinopatia no DM1, uma vez 6.5 anos de terapia intensiva com a média de HbA1c em torno de 7% reduzia substancialmente o as complicações microvasculares em relação terapia convencional, com média de 9%. <sup>12, 30</sup>

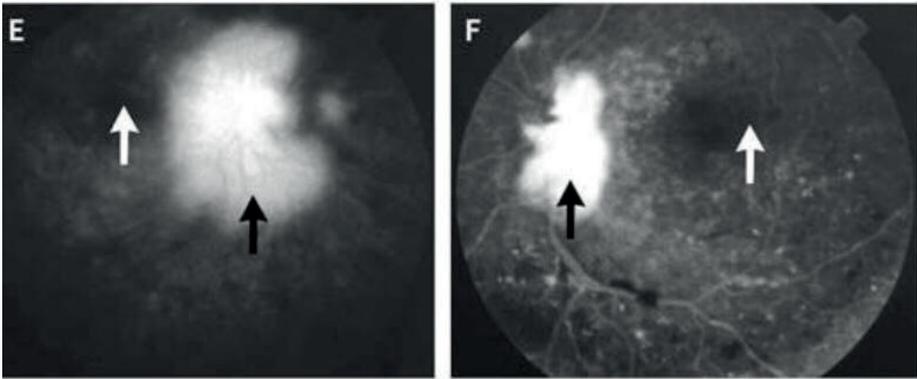


Fig.6.3: demonstração de uma retinopatia diabética proliferativa bilateral grave com significativa neovasculariza o do disco óptico, especialmente no olho direito. Conforme mostrado nos painéis E e F, a hiperfluorescência no disco óptico indica vazamento causado pela neovasculariza o (setas pretas), áreas pontuais de hiperfluorescência espalhadas por todo o fundo correspondem a microaneurismas, e uma área aumentada de hipofluoresc ncia na mácula indica isquemia macular. <sup>34</sup>

- Neuropatia

A neuropatia diabética (Figura 6.4) refere-se a um grupo complexo de condi es que se enquadram em duas categorias principais, sendo elas focal ou generalizada. A neuropatia focal   caracterizada principalmente pela síndrome do túnel do carpo, paralisia do nervo fibular e do terceiro nervo craniano. A neuropatia generalizada se apresenta como sensitiva ou motora, em que frequentemente afeta o sistema auton mico, caracterizada por disautonomia simpática e parassimpática como disfun o card cia, gastroparesia e disfun o erétil. Em consequência da neuropatia periférica sensorial,   comum a suscetibilidade   forma o de lesões plantares que frequentemente evoluem para mal perfurante plantar, infec es tissulares graves, necrose gangrenosa e necessidade de amputa o (Figura 6.5). <sup>6</sup>

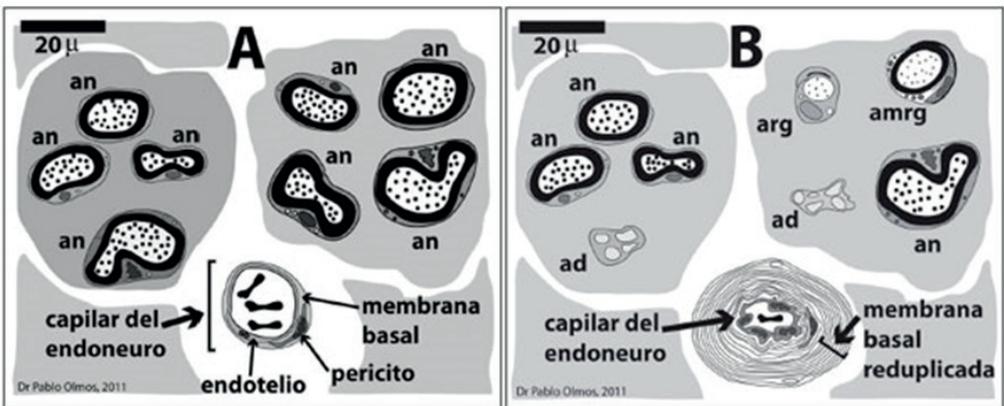


Fig.6.4: A) corte histológico de um nervo periférico mielinizado normal. B) nervo perif rio afetada por neuropatia diabética. <sup>25</sup>



Fig.6.5: ulceração digital com osteomielite subjacente em um paciente diabético com neuropatia, mas com perfusão vascular normal. <sup>33</sup>

## MACROANGIPATIA

- Complicações cardiovasculares

O risco relativo de complicações cardiovasculares em pacientes com DM1 é de até 10 vezes maior do que em indivíduos não diabéticos, principalmente em pacientes que já apresentam complicações características da doença como nefropatia diabética, neuropatia autonômica, dislipidemia e hipertensão. <sup>6</sup>

- Hipoglicemia

É uma das complicações agudas mais comuns da insulinoterapia. Cerca de 25% dos pacientes com diabetes tipo 1 apresentam essa complicação. A hipoglicemia pode se manifestar com cefaleia, tremor de extremidades, alterações de humor, sudorese, confusão mental, sonolência, fadiga, fraqueza e em casos mais graves, convulsões, perda de consciência, coma e morte. <sup>10</sup>

A hipoglicemia interfere diretamente na qualidade de vida do paciente portador de DM tipo 1, provocando um quadro de estresse emocional permanente que contribui para a dificuldade em manter os níveis glicêmicos adequados. <sup>10,19</sup>

O tratamento dessa complicação é feito através da ingestão rápida de carboidratos, administração de glucagon, ou outras medidas ressuscitadoras da glicemia. Além disso, é necessário a otimização das doses de insulina. <sup>10,19</sup>

## OUTRAS DOENÇAS CONCOMITANTES

Estudos evidenciaram importante associação do DM tipo 1 com outras doenças

autoimunes como hipotireoidismo e doença celíaca. <sup>22</sup>

Estima-se que a Tireoidite de Hashimoto ocorra em cerca de 5% dos pacientes com DM1 e a doença celíaca de 3 a 10%. Por isso, pode-se indicar a triagem anual de hormônios da tireóide, enquanto que a triagem para a doença celíaca inicia-se logo após o diagnóstico e posteriormente após cinco anos do diagnóstico. <sup>6</sup>

Em relação há outras doenças autoimunes, a doença de Addison é rara e não justifica a necessidade da triagem. <sup>6,22</sup>

## REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, Mirela; GROSS, Jorge L. et al. **Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.
2. BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, Alvaro. **Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 45, n. 2, p. 175-180, 1999.
3. BOSCO, Adriana et al. **Retinopatia diabética**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 49, n. 2, p. 217-227, 2005.
4. BRASIL, F.; PONTAROLO, R.; CORRER, C. J. **Qualidade de vida em adultos com diabetes tipo 1 e validade do DQOL-Brasil**. Revista De Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada, v. 1, p. 105-112, 2014.
5. DAMIANI, Durval. **Complicações Hiperglicêmicas agudas no Diabetes Melito Tipo 1 do Jovem**. Arq Bra Endocrinol Metab, v. 52, n. 2, p. 367-374, 2008.
6. DANEMAN, Denis. **Diabetes tipo 1**. The Lancet , v. 367, n. 9513, p. 847-858, 2006.
7. DAVINI, Elaine et all. **Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 2, p. 166-180, 2008.
8. Devendra, Devasenan; LIU, Edwin; EISENBARTH, George S. **Diabetes tipo 1: desenvolvimentos recentes**. Bmj , v. 328, n. 7442, p. 750-754, 2004.
9. DIANA SHERIFALI, R.; ROBYN, L. **Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee**. Can. J. Diabet, v. 42, 2018.
10. DRISCOLL, Kimberly A. et al. **Fear of hypoglycemia in children and adolescents and their parents with type 1 diabetes**. Current diabetes reports, v. 16, n. 8, p. 77, 2016.
11. FERREIRA, Camila Solarievicz. **Aspectos terapêuticos e metodológicos dos transplantes de células pancreáticas como tratamento do Diabetes Mellitus tipo I: uma revisão de literatura**. 2017.
12. HAINSWORTH, Dean P. et al. **Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study**. Diabetes care, v. 42, n. 5, p. 875-882, 2019.
13. INZUCCHI, Silvio E. **Diagnosis of diabetes**. New England Journal of Medicine, v. 367, n. 6, p. 542-550, 2012.

14. JAHROMI, Mohamed M.; EISENBARTH, George S. **Patogênese celular e molecular do diabetes tipo 1A**. Ciências da vida celular e molecular, v. 64, n. 7-8, p. 865, 2007.
15. José Antonio Aliss et al. **Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus**. Acta Médica Grupo Ángeles, v. 4, n. 1, p. 13-17, 2006.
16. LI, Wei; HUANG, Edgar; GAO, Sujuan. **Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review**. Journal of Alzheimer's disease, v. 57, n. 1, p. 29-36, 2017.
17. LIVINGSTONE, Shona J. et al. **Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010**. Jama, v. 313, n. 1, p. 37-44, 2015.
18. MATSUZAWA, Yuji; IMAGAWA, Akihisa et al. **Um novo subtipo de diabetes mellitus tipo 1, caracterizado por um início rápido e uma ausência de anticorpos relacionados ao diabetes**. New England journal of medicine, v. 342, n. 5, p. 301-307, 2000.
19. MCGILL, Dayna E.; LEVITSKY, Lynne L. **Management of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus**. Current diabetes reports, v. 16, n. 9, p. 88, 2016.
20. MURUSSI, Nadia; MARASCHIN, Jorge de Faria et al. **Classificação do diabete melito**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 95, n. 2, p. 40-46, 2010.
21. NATHAN, David M. et al. **The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview**. Diabetes care, v. 37, n. 1, p. 9-16, 2014.
22. NEDERSTIGT, Christa et al. **Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis**. European Journal of Endocrinology, v. 180, n. 2, p. 135-144, 2019.
23. NERY, Marcia et al. **Diabetes melito tipo 1: pesquisa à clínica**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 2, p. 143-145, 2008.
24. NEVES, C. et al. **Diabetes Mellitus Tipo 1**. Revista Portuguesa de Diabetes, v. 12, n. 4, p. 159-167, 2017.
25. OLMOS, Pablo R. et al. **Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética**. Revista médica de Chile, v. 140, n. 12, p. 1593-1605, 2012.
26. PAPAPOPOULOU-MARKETOU, Nektaria; CHROUSOS, George P.; KANAKA-GANTENBEIN, Christina. **Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis**. Diabetes/metabolism research and reviews, v. 33, n. 2, p. e2841, 2017.
27. POLONSKY, Kenneth S. **The past 200 years in diabetes**. New England Journal of Medicine, v. 367, n. 14, p. 1332-1340, 2012.
28. SEIXAS, Aline Maués Ferreira de Figueiredo; MOREIRA, Alana dos Anjos; FERREIRA, Eleonora Arnaud Pereira. **Adesão ao tratamento em crianças com diabetes Tipo 1: insulino terapia e apoio familiar**. Revista da SBPH, v. 19, n. 2, p. 62-80, 2016.
29. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. 2019.
30. TSCHIEDEL, Balduino et al. **Complicações crônicas do diabetes**. Jornal Brasileiro de Medicina,

v. 102, n. 5, p. 1-10, 2014.

31. VIEIRA, Suzana Maria. **A predisposição genética para o desenvolvimento da microangiopatia no DM1**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 2, p. 375-386, 2008

32. VILLAR, Lucio. **Endocrinologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016

33. SUMPPIO, Bauer. Úlceras nos pés. New England Journal of Medicine, 2000

34. K, Ioannis et al. **Retinopatia diabética proliferativa severa**. New England Journal of Medicine, 2007

35. HAN, S.; et al. **Novel autoantigens in type 1 diabetes**. American Journal of Translational Research, v. 4, p. 379-392, 2013

36. JUAN, J. W.; et al. **Catarata bilateral como primeira manifestação do diabetes mellitus tipo 1**, Medicina: outubro de 2018 - volume 97 - edição 42.

## 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

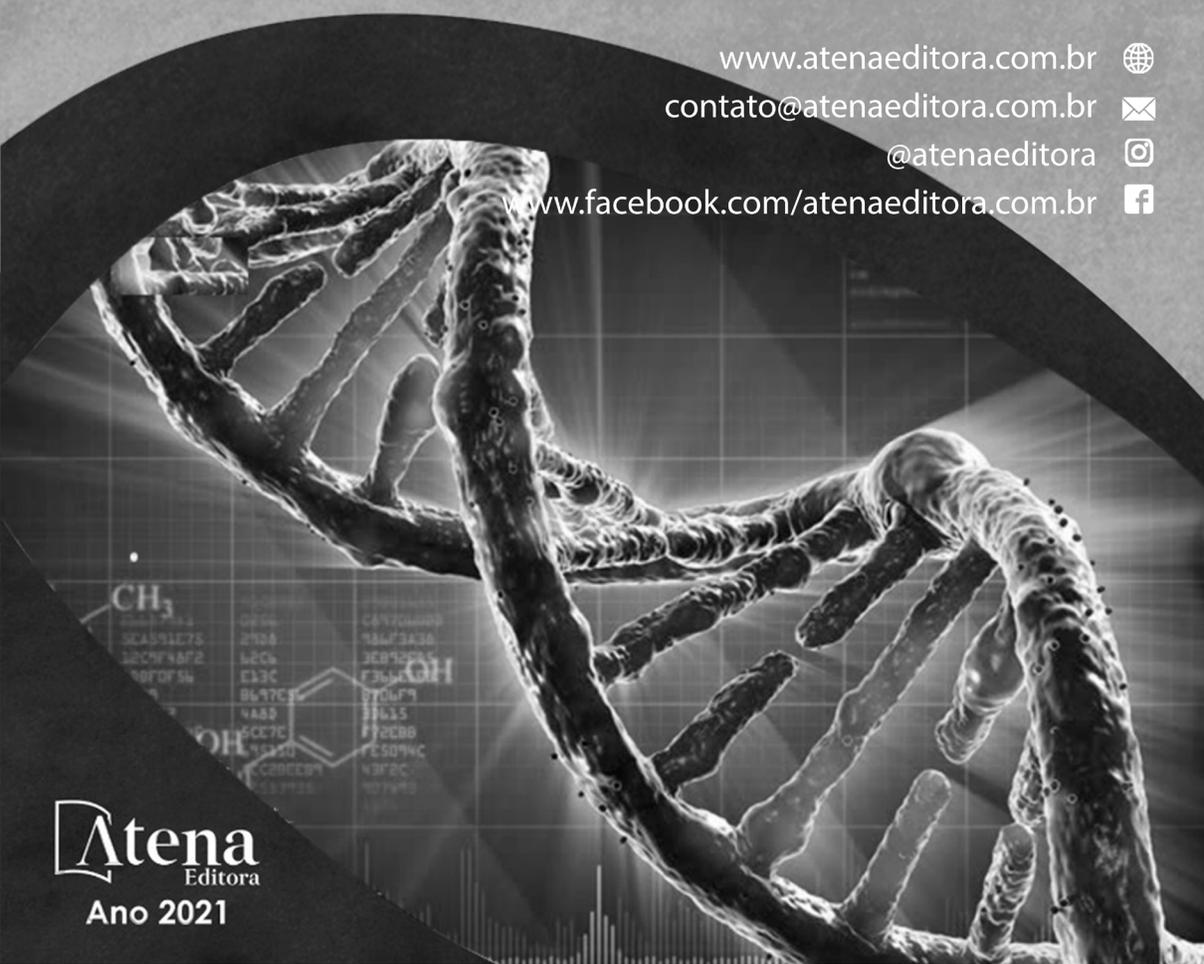
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021



# GENÉTICA MÉDICA

## APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021

