

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

ORGANIZADORES

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

GENÉTICA MÉDICA

APLICADA À PRÁTICA

CLÍNICA



Atena
Editora
Ano 2021

ORGANIZADORES

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

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Capa

Reigson Alves Dias

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



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

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

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

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

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

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

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

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

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

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

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

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

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

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

Ciências Biológicas e da Saúde

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

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

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

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

Linguística, Letras e Artes

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

Conselho Técnico científico

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

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

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

Genética médica aplicada à prática clínica

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Outros organizadores
Renata Silva Diniz
Thyago Henrique Neves da Silva Filho

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

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

CDD 576

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

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

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

DECLARAÇÃO DA EDITORA

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

PREFÁCIO

Caro leitor,

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

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

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

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

Atenciosamente.

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANEMIA DE FANCONI

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

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

CAPÍTULO 2..... 7

ANEMIA FALCIFORME

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

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

CAPÍTULO 3..... 23

CÂNCER DE MAMA

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

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

CAPÍTULO 4..... 42

CRIPTORQUIDIA

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

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

CAPÍTULO 5.....57

DALTONISMO

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

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

CAPÍTULO 6..... 65

DIABETES MELLITUS TIPO 1

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

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

CAPÍTULO 7..... 81

DOENÇA DE ALZHEIMER

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

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

CAPÍTULO 8..... 93

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

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

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

CAPÍTULO 9..... 102

DOENÇA DE CROHN

Rafaela Alves Pelizzaro
Ray Braga Romero
Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho
Reigson Alves Dias

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

CAPÍTULO 10..... 113

DOENÇA DE HUNTINGTON

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

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

CAPÍTULO 11..... 120

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

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

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

CAPÍTULO 12..... 130

DOENÇA DE WILSON

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

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

CAPÍTULO 13..... 139

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

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

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

CAPÍTULO 14..... 152

FIBROSE CÍSTICA

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

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

CAPÍTULO 15..... 166

GENITÁLIA AMBÍGUA

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

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

CAPÍTULO 16..... 175

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

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

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

CAPÍTULO 17..... 188

VITILIGO

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

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

CAPÍTULO 18..... 199

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

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

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

CAPÍTULO 19.....209

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

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

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

CAPÍTULO 20.....223

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

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

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

CAPÍTULO 21.....237

PÉ TORTO CONGÊNITO

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

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

CAPÍTULO 22.....249

RETOCOLITE ULCERATIVA

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

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

CAPÍTULO 23.....259

SÍNDROME DE DOWN

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

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

CAPÍTULO 24.....274

SÍNDROME DE EDWARDS

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

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

CAPÍTULO 25.....283

SÍNDROME DE KLINEFELTER

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

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

CAPÍTULO 26.....292

SÍNDROME DE PATAU

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

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

CAPÍTULO 27.....300

SÍNDROME DE TURNER

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

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

CAPÍTULO 28.....311

SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL

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

Guilherme dos Santos Fontes Macedo

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

CAPÍTULO 29.....322

TALASSEMIAS

Renata Silva Diniz

Emanuela Mendes Junqueira de Barros

Letícia Lima Santos

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Yago Hiroshi Takemoto

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

SOBRE OS ORGANIZADORES334

CAPÍTULO 9

DOENÇA DE CROHN

Data de aceite: 19/05/2021

da doença. ¹⁴

Rafaela Alves Pelizzaro

Ray Braga Romero

Daniel Francisco Pereira de Assis

Thyago Henrique Neves da Silva Filho

Reigson Alves Dias

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Burrill B. Crohn e colegas em 1932. É caracterizada por ser incurável e por possuir como desfecho, na maioria dos pacientes, a intervenção cirúrgica. Essa patologia por ser classificada como inflamatória crônica do trato gastrointestinal com sintomas que evoluem de maneira recorrente e remitente. Ela é considerada progressiva, capaz de causar danos intestinais e incapacidade, podendo afetar todos os segmentos do trato gastrointestinal, sendo mais comum o íleo terminal e o cólon. ⁴

Essa inflamação é tipicamente segmentar, assimétrica e transmural, sendo considerada um achado comum no diagnóstico inicial. Tal enfermidade apresenta em sua evolução complicações como estenoses, fístulas ou abscessos são desenvolvidas, necessitando, muitas vezes, de procedimentos cirúrgicos como forma de tratamento. Estratégias visam remissão profunda e prolongada, como objetivo de prevenir complicações e interromper o curso progressivo

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Embora o histórico familiar possa indicar um maior risco para o desenvolvimento dessa alteração, apenas 10% a 25% dos pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam algum parente de primeiro grau com a patologia. Na sua hereditariedade, somente 13,1% é explicada pela variação genética, destacando a importância de fatores ambientais epigenéticos e os não-ambientais. Em estudos realizados com gêmeos, as taxas de concordância para doença de Crohn em gêmeos monozigóticos variam de 20% a 50% e são cerca de 10% em pacientes dizigóticos. Apesar de fatores genéticos de risco ainda estarem sendo elucidados, existem mais de 200 genes associados ao desenvolvimento da doença inflamatória intestinal, dos quais 37 são específicos para Doença de Crohn. Desses genes, o locus NOD2 no cromossomo 16 foi primeiro descoberto. ^{4,14}

É notória a interação entre a suscetibilidade genética e os fatores ambientais no desenvolvimento da doença de Crohn. É possível identificar locais genéticos que aumentam o risco para desenvolver tal doença, como por exemplo, a homozigose para o gene NOD2, que mostrou risco de 20 a 40 vezes maior de desenvolver a doença de Crohn, e heterozigose aumentando o risco em 2 a 4 vezes. ^{4,15}

A descoberta de genes associados à detecção bacteriana, imunização inata, função

das células Th17 (NOD2, ATG16L1, LRRK2, IRGM, Vias II23R, HLA, STAT3, JAK2 e Th17) e à uma camada de muco alterada (MUC2), trouxeram informações importantes na patogênese da doença. Esses achados apontaram manejo bacteriano modificado como um fator-chave e levou à descoberta de novos alvos terapêuticos. Vários outros focos genéticos envolvendo múltiplas vias diferentes, como por exemplo a autofagia, adaptação imunológica e função epitelial, também foram associadas à doença de Crohn. ^{4,5,14}

Já os fatores ambientais relacionados ao aumento do risco incluem tabagismo, uso de contraceptivos orais, uso de antibióticos, uso regular de anti-inflamatórios não esteróides e ambiente urbano. Outrossim, os fatores relacionados à diminuição do risco incluem exposição com animais em geral, compartilhamento de quartos, ter mais de dois irmãos, alta ingestão de fibras, consumo de frutas e atividade física. As vacinas, por outro lado, não foram associadas com o desenvolvimento da doença de Crohn. ¹⁵

Apesar das descobertas, a genética não explica a variação da doença e dos fenótipos e, portanto, a avaliação genética não é utilizada na prática clínica. ^{5,14}

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de doença de Crohn tem uma incidência de 3 a 20 casos a cada 100.000 vivos. A primeira crise ocorre predominantemente na segunda a quarta década de vida, sendo menos frequente entre 50 aos 60 anos. A doença de Crohn tem maior prevalência em áreas urbanas de países industrializados, particularmente na América do Norte e Europa Ocidental, embora sua incidência esteja aumentando na Ásia e América do Sul. Na Ásia, devido à urbanização crescente de seus países, observa-se um aumento significativo nos casos de doença de Crohn, chegando a 0,45 por 100.000. Pode haver uma predominância ligeiramente maior de doença de Crohn em mulheres e é mais comum em indivíduos de origem judia Ashkenazi do que em não judeus. Apesar dos inúmeros fatores genéticos e ambientais demonstrarem aumentar o risco de levar a resposta imune intestinal aberrante da doença de Crohn, sua patogênese ainda não é conhecida. ^{4,5,14}

ALTERAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Crohn pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. O acometimento do íleo terminal está presente em 50% dos pacientes, sendo a parte mais afetada, enquanto o intestino delgado representa 30%, e os outros 20% dos casos, isolado ao cólon. Além disso, 25% dos pacientes sofrem de complicações perianais, incluindo fissuras e fístulas. Com muito menos frequência (<10%), os pacientes podem apresentar queixas perianais isoladas, doença gastrointestinal alta ou manifestações extra-intestinais (EIMs) da doença. ⁴

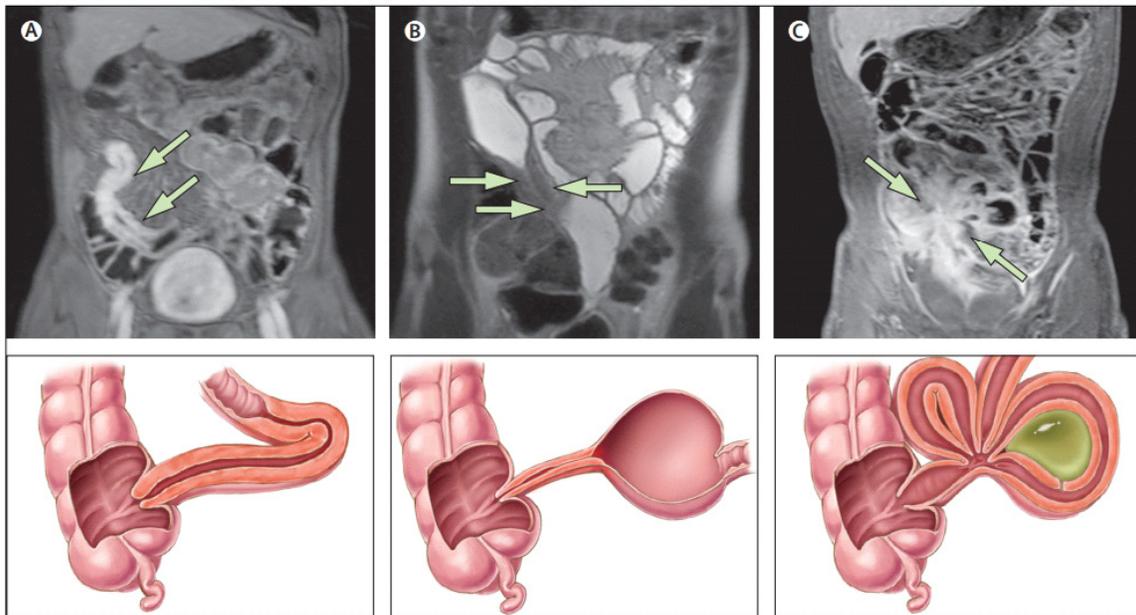


Fig.9.1:comportamento da doença de Crohn (DC) de acordo com a classificação de Montreal representada na enterografia por ressonância magnética (ERM) e ilustrada com sintomas típicos (A) A imagem de ERM ponderada em T1 com saturação de gordura após a injeção de quelatos de gadolínio mostra espessamento mural e aprimoramento no íleo distal (setas) em um paciente com DC ativo. Nesse quadro há a ocorrência de diarreia, dor abdominal, perda de peso, febre baixa, fadiga, retardo de crescimento em crianças e desnutrição. (B) A ERM ponderada em T2 mostra um segmento luminal estreitado com parede espessada e dilatação a montante (setas), sugerindo a presença de uma restrição. Os sintomas nesse caso são dor pós-prandial, inchaço, náusea e vômito e oclusão ou subocclusão. (C) A imagem de ERM ponderada em T1 com saturação de gordura após a injeção de quelatos de gadolínio mostra vários loops convergentes aprimoradores do intestino delgado sugestivo de fórmulas enteroentéricas (setas). Os sintomas dependem da localização das fistulas, fístula enterourinariana: fecalúria, pneumatúria e infecção do trato urinário recorrente; fístula retovaginal: dispareunia e descarga das fezes através da vagina; fístula enteroentérica: assintomática e abscessos abdominais. A ilustração inferior mostra uma lesão ou úlcera profunda e transmural, levando à formação de um abscesso. ¹⁴

Os efeitos inflamatórios da doença de Crohn podem se estender além do lúmen intestinal, causando abscessos, fissuras e/ou fistulas, podendo afetar órgãos extra-intestinais. De tal modo, os pacientes podem apresentar sintomatologia relacionada aos outros órgãos antes que os sintomas gastrointestinais sejam proeminentes. As áreas afetadas incluem os olhos (a prevalência de uveíte anterior é de 17%, de Episclerite de 29% e de Esclerite de 18%), sistema hematológico (a prevalência de anemia é de 9-74%), articulações (Artropatias inflamatórias em 10-35% dos casos), pele (Eritema nodoso em 2-20% dos casos e Pioderma gangrenoso em 0,5-2%) e outros (estomatite aftosa em 4-20% dos casos, Colelitíase em 13-34%, Nefrolitíase em 8-19%, Osteoporose em 2-30% e Tromboembolismo venoso em 10 a 30%).¹⁵

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Crohn pode ser elucidado a partir de um conjunto de exames, concomitantemente ao quadro clínico específico. Desse modo, a análise de dados clínicos é o primeiro passo a ser abordado e é realizado através da anamnese, exame físico e exame proctológico. Esses abrangem sintomas típicos de uma doença inflamatória intestinal, como dor abdominal, diarreia crônica, perda ponderal, sangramento retal com sinal de desnutrição e palidez.

Para a realização dos exames, é necessário em uma sequência crescente de complexidade, buscar achados radiológicos, laboratoriais, endoscópicos e histológicos. Sendo assim, é através de testes invasivos e não invasivos que avaliamos a atividade dessa doença. Entre esses testes, com base na natureza complexa da doença de Crohn, incluindo frequência, recorrência, cronicidade e dificuldade de acesso ao intestino delgado, é necessária uma frequente aplicabilidade desses métodos diagnósticos, tornando-se, assim, crucial sua segurança e a eficácia. ^{3,6,15}

A imagem transversal é um exame de grande importância para o diagnóstico dessas doenças gastrointestinais, necessitando ser assertiva, de baixo risco e que garanta uma primeira elucidação. É um método que possui muitas ferramentas complementares, sendo a enterografia por tomografia computadorizada (CTE) e enterografia por ressonância magnética (MRE), as mais utilizadas. Essa técnica, além de possibilitar o diagnóstico precoce, auxilia na detecção da gravidade, na resposta ao tratamento e na presença de complicações. Avaliando as duas técnicas, pode-se afirmar que não há diferença entre MRE e CTE no diagnóstico da atividade, contudo, fazendo uma avaliação do perfil de segurança, o MRE se mostrou significativamente melhor. Esse resultado é de suma importância, principalmente quando se considera o uso frequente de imagens pelos pacientes. Além disso, as imagens apresentam alta resolução e ausência de exposição à radiação. Possuem preferência de serem empregadas também em pacientes alérgicos a contraste e em mulheres grávidas. Apesar dos benefícios presentes no MRE, o CTE é mais utilizado devido ser o método mais econômico. Nessas imagens, é possível encontrar alterações da parede intestinal, espessamento concêntrico igual ou superior a 6 mm, distribuição assimétrica, estratificação mural e o sinal do pente, apresentando neste último, um maior desempenho na sensibilidade e especificidade. ^{8,15}

Os exames laboratoriais são bastante abrangentes, sendo realizado desde marcador sérico de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de sedimentação (VHS), que têm pouca especificidade, até testes de alto padrão. Os biomarcadores fecais também são utilizados e, a calprotectina é a principal analisada. Ela é liberada por neutrófilos ativados e caracteriza-se como um marcador fortemente associado à inflamação colorretal da doença de Crohn. É um método barato e não invasivo realizado para detectar a doença. Além disso, o *antisaccharomyces cerevisiae* (ASCA), que foi reconhecido como um marcador sorológico específico da doença de Crohn, tem uma especificidade de 83% e traz bons resultados na detecção da doença. ^{1,3,6}

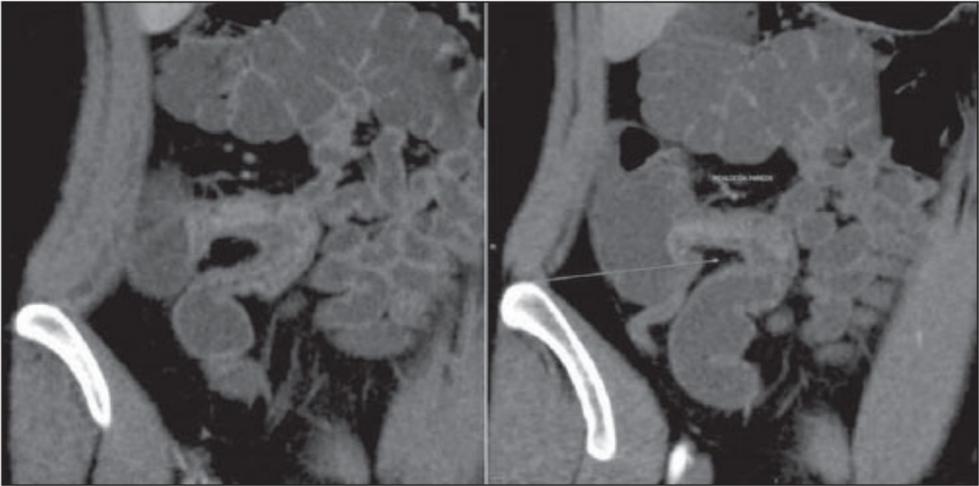


Fig.9.2: enterografia de um Tomografia Computadorizada (CTE) de um paciente de 22 anos de idade, sexo feminino, proteína C reativa levemente aumentada, indicativo de doença de Crohn com atividade inflamatória leve. Espessamento em grau leve a moderado das paredes do íleo terminal associado a estratificação parietal leve aumento do realce pelo meio de contraste intravenoso. ¹⁶

O método padrão ouro para diagnóstico da doença de Crohn é a colonoscopia com a biópsia. De tal modo, a ileocolonoscopia e a obtenção de tecido para histopatologia são as principais investigações para se chegar a um diagnóstico definitivo. As formas típicas da doença têm várias características endoscópicas próprias, como úlceras longitudinais profundas e/ou aftosas, envolvimento de múltiplos segmentos e a aparência de paralelepípedo que é considerada patognômico.

Nos casos não acessíveis pela colonoscopia, realiza-se endoscopia em cápsula, que por sua vez não permite coletar tecido para análise. Em contrapartida, a histologia é essencial, visto que a partir do material coletado na colonoscopia em busca da presença de granulomas pericriptais na microscopia e colite focalmente aprimorada é possível fechar o diagnóstico. ^{1,3}

Devido a todos os possíveis métodos, o diagnóstico diferencial é uma questão não complicada, sendo apenas 10% dos casos em que o diagnóstico adequado não pode ser alcançado, sendo esses os pacientes com colite, que não encontram distinção entre a doença de Crohn do colo-reto e a reto colite ulcerativa. Já outros diagnósticos diferenciais que apresentam condições granulomatosas distintas como a tuberculose intestinal, enterocolite bacteriana aguda de *Yersinia*, doença diverticular complicada, desvio colite e a sarcoidose, devem ser descartadas através dos exames laboratoriais e de imagens já citados nos parágrafos anteriores específicos para doença, antes da confirmação do diagnóstico. ¹³

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento clínico inicial da doença de Crohn é complexo e individualizado,

apresentando como primeiro objetivo produzir remissão da atividade da doença e controlar a inflamação causada. O manejo é determinado com base na gravidade do caso, na localização e no seu fenótipo subjacente (isto é, inflamatória, estrita ou penetrante). De tal modo, é feito um padrão classificatório, iniciando pelos assintomáticos ou em remissão, que nunca foram submetidos à procedimentos cirúrgicos e que não têm indicação de tratamento. Posteriormente, são os pacientes sintomáticos em período de exacerbação que devem iniciar a utilização do medicamento e discutir a necessidade de internação. Por fim, os pacientes que já tiveram períodos de crise e obtiveram remissão. Para este grupo, deve ser considerado tratamento de manutenção. Embora a terapia medicamentosa consiga, muitas vezes, manter a remissão da doença sem a necessidade de cirurgia, o aparecimento de complicações restritivas e/ou fistulizantes leva a indicação de tratamento cirúrgico. Diante essas inúmeras opções de medicamentos, a alternativa de simplificar o tratamento da doença de Crohn é limitada, de modo que o médico aplica sua decisão na busca de enquadrar seu paciente da melhor forma possível dentro das suas possibilidades. Será abordado as classes de medicamentos conforme a complexidade de uso até a abordagem cirúrgica. ^{4,6,12}

Aminossalicilatos, Mesalamina e Sulfasalazina são as principais representantes dessa classe, durante décadas e ainda hoje é a classe de medicamentos mais prescrita para a doença de Crohn. Contudo, os estudos mais atualizados comprovam a ineficiência no tratamento, embora alguns dados mostram que ele foi modestamente eficaz na indução da remissão. Tem início de ação de 2 a 4 semanas. Apesar disso, o fato de ainda ser bastante prescrita se deve as suas vantagens, visto que é um medicamento com raros efeitos colaterais, perfil de segurança da sua utilização é alto e é o medicamento que se encaixa na terapia quando se trata de pacientes que não querem utilizar esteróides repetitivos ou que não desejam escalar a terapia para imunossupressores ou biológicos. Dessa maneira, a doença deve ser tratada pelo emprego da Mesalazina ou Sulfasalazina, por via oral, de modo que, se o paciente não responder a este tratamento, pode optar pelo uso de Metronidazol, por no máximo quatro meses, para prorrogar o uso da corticoterapia. Caso não surtir efeito, a corticoterapia deve ser iniciada. ^{4,6,12}

Os antibióticos, semelhantemente aos Aminossalicilatos possuem poucas evidências de eficácia que os sustentem, uma vez que apresentam baixa eficácia na indução e na manutenção da doença, sendo seu objetivo apenas tratar as complicações supurativas ou perianais da doença de Crohn. Eles têm melhor resultado quando são utilizados no tratamento a curto prazo de fístula perianais e os principais representantes são o Ciprofloxacina e Metronidazol. É importante ressaltar o período de administração dos antibióticos, uma vez que seu uso por longa data pode provocar resistência e também efeitos colaterais, como neuropatias centrais ou periféricas no caso do Metronidazol. A prescrição de ambos é feita por via oral, sendo o Metronidazol indicado na vigência de fístulas, com resposta sintomática superior a 90%. A duração do seu tratamento não deve ser superior a quatro semanas. Alternativamente, o Ciprofloxacino pode ser utilizado por período mínimo de seis semanas, sobretudo, idealmente entre três meses e um ano. ^{4,6}

Já os corticosteroides, devido seu rápido início de ação, são usados para indução da doença, não sendo considerados eficazes para manutenção. Além disso, possuem muitos efeitos colaterais indesejáveis, de modo que não são utilizados em tratamentos a longo

prazo. Geralmente, a indução do tratamento é confirmada após o uso de corticosteroides em duas semanas, quando se inicia a redução gradual da dose. Há diversas fórmulas disponíveis de corticoides, incluindo intravenosos, como Prenisona e a Budesonida. Embora Budesonida seja considerada ideal, sua eficácia é limitada a Doença de Crohn colônico ileal leve e moderado do lado direito. Ademais, os pacientes com fissuras anais, fistulas ou plicomas, com pouca supuração, também devem fazer uso dos corticosteroides associados à antibiótico para melhor resposta. Além disso, em cerca de 50% dos pacientes utilizando esses medicamentos, é necessário a associação de agentes imunossupressores ou tratamento biológico para ser considerado um poupador de esteroides.^{4,6,12}

As tiopurinas, representadas pela Azatiopurina e Mecantopurina, possuem um início de ação lento, entre 6 a 12 semanas, o que faz delas um precursor dos corticosteroides. Seu uso em monoterapia foi questionado por estudos mais recentes, contudo a associação com inibidor do fator de necrose tumoral (Infliximabe) já é bem indicada na diminuição da imunogenicidade. A literatura mostra que o tratamento na associação de Azatiopurina com Infliximabe por seis meses é mais eficaz que a monoterapia com Infliximabe para induzir e manter a remissão sem esteróides. Além disso, é importante ressaltar uma redução significativa das taxas de cirurgia em até 40% com o uso dessa classe. Um ponto crítico relevante, é a baixa segurança do Infliximabe, de modo que é necessário acompanhamento para não causar prejuízo, sendo assim é indicado, após uma semana de uso, a contagem de leucócitos e, com 45 dias, a avaliação do hemograma e função hepática, que podem ser alterados com a utilização dessa classe.^{4,6,12}

A terapia biológica com inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF) é realizada através de anticorpos monoclonais direcionados contra certas integrinas ou interleucinas, sendo indicada para doença de Crohn moderada ou grave com resposta inadequada ao tratamento convencional. A utilização pode trazer respostas já na primeira semana de uso, mas o efeito terapêutico pode levar até seis semanas. Quando prescrito em associação com os imunossupressores, mostra um melhor efeito terapêutico do que quando comparado à monoterapia. Atualmente, há três principais representantes da classe, que são infliximabe, adalimumabe e certolizumabe, sendo o infliximabe o mais utilizado e menos associado a hospitalizações, cirurgias e uso de esteroides, administrado por via endovenosa. Antes que qualquer um desses três medicamentos sejam iniciados, é necessário excluir a possibilidade de ter infecção por hepatite B, tuberculose latente, de modo que, caso seja identificada, precisa ser encaminhado a um especialista. Além disso, aproximadamente 5% dos pacientes sofrem de psoríase ou síndrome do tipo lúpus pelo uso do anti-TNF. Também permanecem desafios no tratamento de idosos com comorbidades significativas e pacientes com histórico de malignidade.^{4,6,12}

Os inibidores seletivos da molécula de adesão utilizados na Síndrome de Crohn moderada a grave, que tenham resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional com corticosteróides, imunossupressores ou terapia anti-TNF, agem somente no intestino. O primeiro representante e mais utilizado é o Vendolizumabe, anticorpo IgG monoclonal humanizado que tem como objetivo inibir a migração de leucócitos. Ele pode ser usado na indução e na remissão, contudo tem um início de ação lento, podendo demorar até 12 semanas e, quando tem uma resposta inicial, ele mantém em remissão por 1 ano. É administrado via endovenosa e possui alto custo. O vendolizumabe não é a

escolha ideal em estado grave que necessitam de uma resposta rápida ao tratamento, mas sim como primeira escolha biológica onde a segurança é uma preocupação. ^{4,12}

O inibidor de interleucina, anticorpo monoclonal mais recente, aprovado em 2016 para uso em Doença de Crohn moderada e grave é o Ustekinumab. Este medicamento é administrado com uma infusão única, seguida de injeções subcutâneas a cada 8 semanas. Assim como ocorre com os agentes anti-TNF, é necessário verificar se os pacientes não possuem hepatite B ou tuberculose latente. Seu início de ação é em 6 semanas e sua eficácia pode ser comparada ao anti-TNF. O objetivo da terapia médica é induzir e manter uma remissão clínica sem esteroides e melhorar a qualidade de vida do paciente. O ustekinumab não é primeira opção frente ao anti-TNF e ao Vendolixumabe, porém, tem preferência para os pacientes com psoríase. No momento, os anti-TNF são de menor custo, possuem experiência clínica maior e a segurança a longo prazo é confirmada quando comparada aos biológicos que ainda necessitam de estudos pós-comercialização. ^{4,12}

A cirurgia é uma opção terapêutica muito utilizada, possuindo diversas indicações de modo que, a maioria dos pacientes será submetida ao tratamento cirúrgico durante o curso de sua doença. Esse método terapêutico é indicado em situações de sintomas obstrutivos, falha da terapia medicamentosa dependência de esteróides, displasia, câncer, doença de Crohn fistulizante ou perianal com complicações infecciosas e problemas relacionados à drenagem da fístula, de modo que, o procedimento a ser realizado depende do fator agravante. A cirurgia não é um tratamento curativo, assim, tem como objetivo melhorar a qualidade de vida e apresentar soluções momentâneas. Infelizmente, cerca de 50% dos pacientes desenvolverão recorrência dentro de 5 anos após a cirurgia. De tal modo, é de suma importância que seja realizado a colonoscopia com 6 a 12 meses após o tratamento, afim de avaliar a probabilidade de recidiva nos próximos 1 a 5 anos. A terapia medicamentosa é utilizada para prevenir a recorrência clínica, contudo, nem sempre tem um bom resultado. Por fim, dentre os tratamentos, o anti-TNF ainda é o que apresenta o melhor resultado. ⁴

O prognóstico da doença tem como critério de avaliação a gravidade clínica, manifestações sistêmicas, dados laboratoriais, métodos de imagens, marcadores genéticos e sorológicos. Tem como principais preditores prognósticos negativos a idade de início da doença jovem, a presença de doença extensa, doença estressora e o histórico de tabagismo. Pelo estudo de Fagan, na avaliação dos dados laboratoriais, os dois parâmetros mais utilizados são a taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e o nível da proteína C reativa (PCR). Para a avaliação dessa gravidade, existem várias opções de imagem, essas modalidades incluem acompanhamento gastrointestinal superior do intestino delgado (GI), endoscopia por cápsula, enteroscopia por push, tomografia computadorizada (TC), imagiologia de medicina nuclear e ressonância magnética (RM). Os mais atuais métodos são as alterações genéticas, mutação que ocorrem no gene da imunidade inata NOD2, que possibilitam o prognóstico para um curso da doença mais agressivo e complicado. Além disso, há o sorológico, que é realizado pelos pacientes que já têm diagnóstico da doença de Crohn a partir dos testes ASCA e pANCA, que podem ajudar a identificar aqueles com alto risco de complicações precoces e a necessidade de cirurgia. Com esses dados, é possível estratificar os pacientes por risco de progressão e estabelecer um tratamento mais individualizado e eficiente. ⁷

COMPLICAÇÕES

A doença de Crohn possui uma apresentação clínica que consiste em períodos de remissão e fases de exacerbação com o processo inflamatório em atividade. Devido aos períodos de exacerbação, esses pacientes podem desenvolver complicações consideráveis e comuns nessa doença, tais como estenose, fístulas, abscessos, sangramentos retais, obstruções e raramente o tromboembolismo arterial. De acordo com os avanços, essas complicações foram relacionadas ao fator genético, associado as condições ambientais, que garante alterações como a diminuição das bactérias luminais e também o aumento da permeabilidade intestinal, ocasionando lesões gastrointestinais que repercutem no grau dessas complicações. No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta a doença no seu período de exacerbação, geralmente, com a presença de inflamações. De tal modo, esses pacientes devem ser tratados de maneira correta, visto que podem progredir com o aparecimento, sobretudo, de estenoses e fístulas. Dentre as complicações da doença, as que cursam com indicação de procedimento cirúrgico são principalmente as fístulas, os abscessos e as estenoses.^{9,10}

A estenose é a complicação mais frequente na doença de Chron. Ela acontece através de uma exacerbação dos mecanismos inflamatórios, que na tentativa de reparar os danos nos tecidos, direcionam uma produção excessiva de componentes da MEC, gerando acúmulo no lúmen do intestino, reduzindo o diâmetro e provocando uma obstrução. A estenose pode ocorrer em qualquer local do intestino, porém é mais comum no íleo, na região ileocolônica, devido ao seu menor diâmetro em relação ao cólon. Nesses casos, a ressecção intestinal cirúrgica é indicada como uma solução instantânea, contudo a recorrência pós-operatória com anastomose é frequente, aumentando assim os níveis de complexidade da doença.¹⁰

Já as fístulas estão presente em cerca de 25% dos pacientes com doença de Crohn e são consideradas o nível mais alto de complicação da doença. Os pacientes com a presença de fístula são classificados independentemente da presença de estenose ou não, visto que a estenose só tem valor classificatório se for a única complicação. As fístulas e abscessos representam fenótipos de doença penetrante e, patogeneticamente acredita-se que elas se desenvolvam em regiões de alta pressão a montante de uma estenose, através de inflamações da espessura total da parede intestinal. Essas complicações, podem levar a uma redução da qualidade de vida e a uma morbidade significativa, visto que cerca de 34% dos pacientes com fístulas, têm recorrência do quadro.^{10,11}

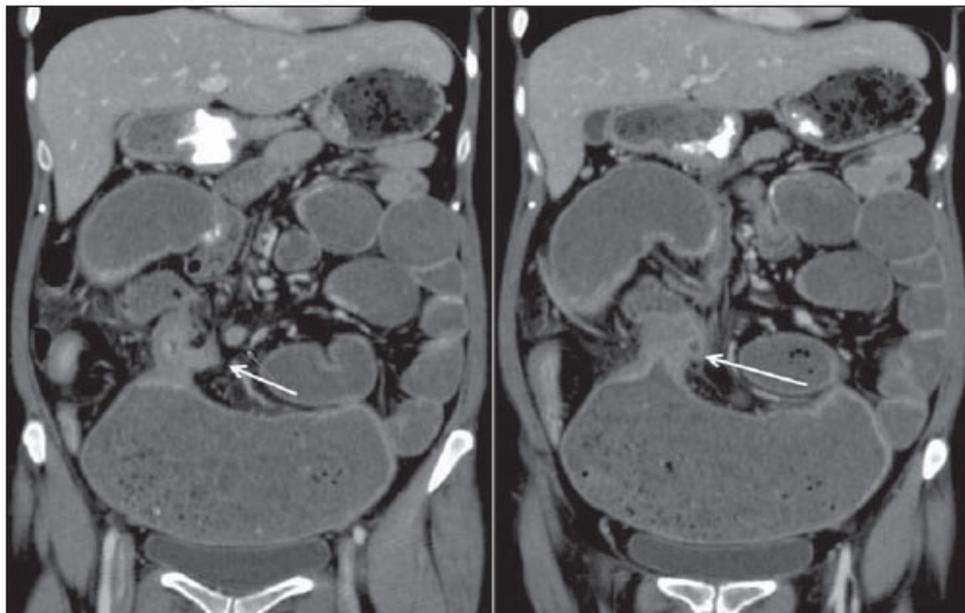


Fig. 9.3: entero-TC demonstra espessamento parietal acentuado do íleo distal, com estenose e significativa dilatação a montante. Paciente 36 anos, sexo feminino e portadora da doença de Crohn. Existe trajeto linear do local espessado já citado ao cólon transverso, caracterizando fistula enterocólica (setas). ¹⁶

REFERÊNCIAS

1. AGARWALA R; SINGH A.K.; SHAH J.; MANDAVDHARE S.H.; SHARMA V. **Ileocecal thickening: Clinical approach to a common problem.** JGH Open. Abril/2019.
2. ATSUMU, Osada; HIROAKI, Yamada; SAYURI Takehara; YUUCHIRO, Tozuka; TAITO, Fukushima; HIROYUKI, Oka; HIROSHI, Okazaki; SHOHEI Nagaoka. **Gastrocnemius myalgia as a rare initial manifestation of Crohn's Disease.** Intern Med., Julho/2018.
3. ERBAYRAK Mustafa; TURKAY Cansel; ERASLAN Elife; CETINKAYA Hulya; KASAPOGLU Benan; BEKTAS. **Mehmet. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases.** Clinics. 64(5): 421-425. Cited Abril/2019.
4. FEUERSTEIN, Joseph D.; CHEIFETZ, Adam S.; **Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management.** Mayo Clinic Proceedings. [s.l.], v.92, n.7, p. 1088-1103, Jul. 2017.
5. FERRÉ, María Pilar Ballester; BOSCA-WATTS, Marta Maia; PÉREZ, Miguel Mínguez. **Crohn's disease.** Medicina Clínica (barc). [s.l.], v.151, n.1, p. 26-33, Jul/2018.
6. HABR-GAMA, Angelina; CERSKI, Carlos T. S.; Moreira José P. T.; CASERTA, Nelson M. G.; JUNIOR Olival O., ARAUJO. Sérgio E. A. **Doença de Crohn intestinal: manejo.** Rev Assoc Med Bras. 57(1):10-13. 2011.
7. LICHTENSTEIN, Gary R. **"Marcadores prognósticos emergentes para determinar a história natural da doença de Crohn e melhorar as estratégias de manejo: uma revisão da literatura recente"** Gastroenterologia e hepatologia vol. 6,2. 2010.

8. LIMSRIVILAI, Julajak; PAUSAWASDI, Nonthalee. **Intestinal tuberculosis or Crohn's disease: a review of the diagnostic models designed to differentiate between these two gastrointestinal diseases.** *Intestinal Research* 2020.
9. LOPES, Antonia Mauryane; MOURA, Laís Norberta; MACHADO, Raylane da Silva Grazielle; SILVA, Roberta Freitas. **Qualidade de vida em pacientes com doença de Crohn.** *Revista eletrônica trimestral de enfermagem.* ISSN 1695-6141 N 47. Julho/2017.
10. RIEDER, Florian; ZIMMERMANN, Ellen M; REMZI, Feza H.; SANDBOM, William J. **Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review.** *Gut* vol. 62,7, 2013.
11. STEINHART, A. H.; PANACCIONE, R.; TARGOWNIK, L.; BRESSLER, B.; KHANNA, R.; MARSHALL, J. K.; AFIF, W.; BERNSTEIN, C. N.; BITTON, A.; BORGAONKAR, M.; CHAUHAN, U.; HALLORAN, B.; JONES, J.; KENNEDY, E.; LEONTIADIS, G. I.; LOFTUS, E. V. Jr.; MEDDINGS, J.; MOAYYEDI, P.; MURTHY, S.; PLAMONDON, S.; ROSENFELD, G.; SCHWARTZ, D.; SEOW, C.H.; WILLIAMS, C.. **Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus.** *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 1(4), 141–154, 2018.
12. SULZ M.C.; BURRI E.; MICHETTI P.; ROULER G; PEVRIN- BIROULET L.; SEIBOLD F. **Treatment Algorithms for Crohn's disease.** *Digestion.* 13:1-15. Março/2020.
13. TONTINI G.E.; VECCHI M.; PASTORELLI L.; NEURATH M.F.; NEUMANN H.; **Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives.** *World J Gastroenterol.* Jan./2015.
14. TORRES, Joana et al. **Crohn's disease.** *The Lancet.* [s.l.], v.389, n.10080, p. 1741-1755, Abr/2017.
15. VEAUTHIER, Brian; HORNECKER, Jaime R.. **Crohn's Disease: Diagnosis and Management.** *American Family Physician.* [s.l.], v.98, n.11, p. 661-669, Dez/2018.
16. COSTA-SILVA, Luciana; MARTINS, Tatiana; PASSOS, Maria do Carmo Friche. **Enterografia por tomografia computadorizada: experiência inicial na avaliação das doenças do intestino delgado.** *Radiologia Brasileira*, v. 43, n. 5, p. 303-308, 2010.

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

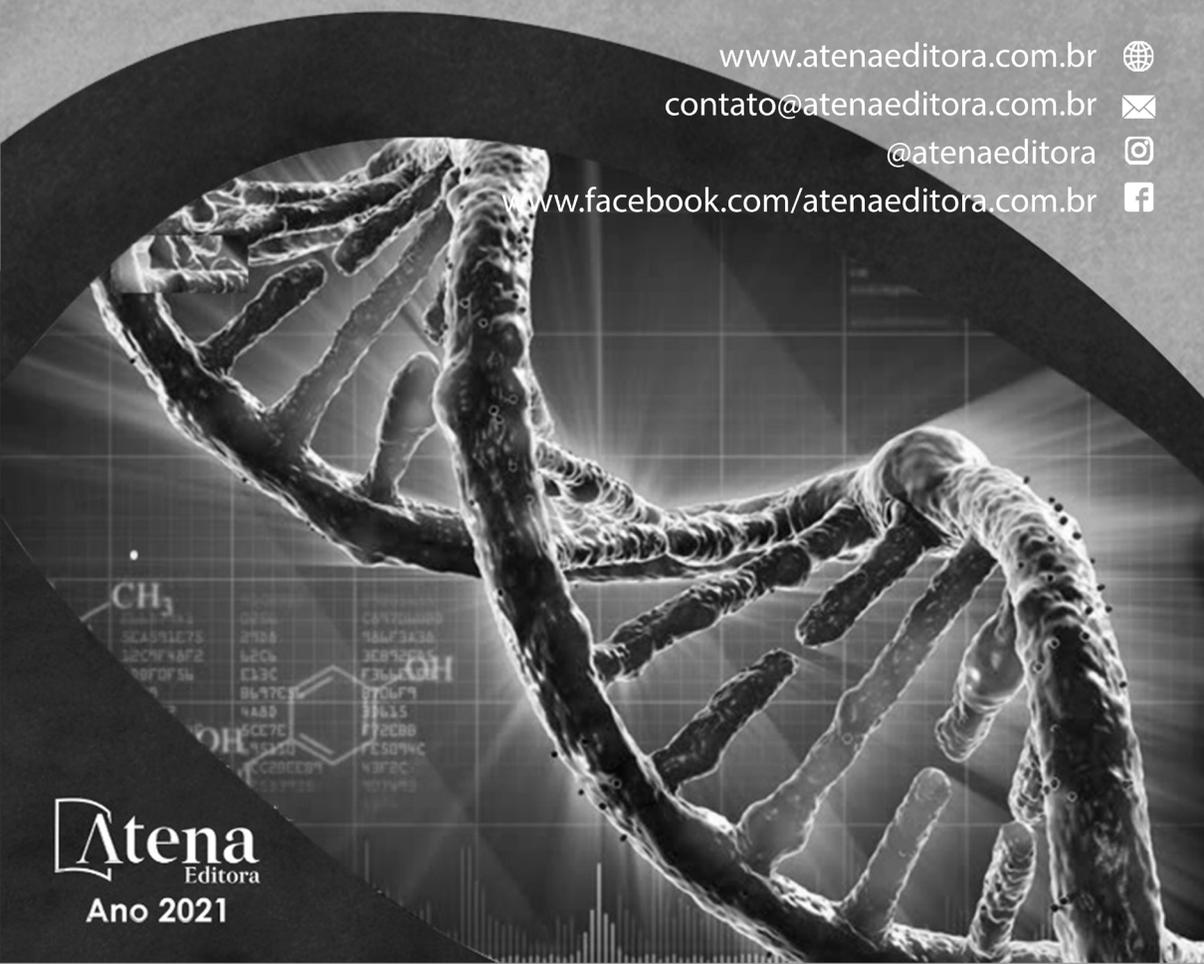
www.atenaeditora.com.br 

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

