

# 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 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 ORGANIZADORES .....334**

Data de aceite: 19/05/2021

**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**

### INTRODUÇÃO

Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que acomete os neurônios motores inferiores e superiores, culminando em incapacidade progressiva e até mesmo óbito devido à falência respiratória. Ainda nos dias atuais, é considerada uma doença rara, que não é diagnosticada por nenhum teste laboratorial ou exame de imagem específico. Dada a gravidade e o potencial fatal da doença, seu efeito sobre a população é de medo, espanto e curiosidade <sup>8</sup>.

A primeira descrição desta doença foi feita em 1824, por Charles Bell. Este médico pesquisador estava interessado em compreender as relações entre a função motora e os nervos da região anterior da medula, descrevendo, portanto, casos de disfunção motora isolada <sup>5</sup>.

Apesar do interesse crescente pelo estudo de doenças que cursavam com fraqueza muscular progressiva – como os casos descritos por Duchenne e Aran –, a comunidade médica

do século XIX ainda não havia diferenciado as doenças musculares das doenças relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) <sup>5</sup>.

Os créditos pela primeira descrição oficial da ELA são oferecidos à Jean-Martin Charcot, médico responsável pela correlação feita em 1874 entre a patologia e os fundamentos da doença conhecidos até então. Entretanto, ainda foram necessários mais alguns anos até que Charcot formalizasse sua teoria de que as células da substância cinzenta anterior eram a sede da atrofia muscular progressiva, o que possibilitou separar a ELA de outras condições que também cursavam com atrofia muscular progressiva <sup>5</sup>.

Charcot coletou casos de outros médicos e analisou os seus próprios por mais de 10 anos. Acredita-se que este longo período de estudo foi consequência não só da pequena expectativa de vida da época, mas da dificuldade de acesso que os pacientes tinham para alcançar os serviços de saúde e também devido às técnicas primitivas de autópsia <sup>5</sup>.

Dentro do contexto atual, a ELA ainda é tema de muitas pesquisas. O desenvolvimento de centros multidisciplinares especializados na doença e mecanismos de suporte de vida assistidos são essenciais para melhorar a taxa de sobrevivência, mas principalmente a qualidade de vida dos pacientes <sup>10</sup>.

### ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A base da neuropatologia da ELA é definida pela perda de função dos neurônios motores inferiores e superiores (*Figura 13.1*).

Os neurônios motores superiores saem do córtex cerebral em destino à medula, e suas lesões cursam com espasticidade, limitação funcional, reflexos anômalos e incoordenação. Os neurônios motores inferiores, por sua vez, originam-se na medula e destinam-se aos músculos, de forma que sua perda causa fraqueza muscular, fasciculação e câimbras <sup>8</sup>.

A degeneração dos axônios do trato corticoespinal leva à esclerose dos cornos laterais da medula. Como consequência, surge atrofia desnervacional (amiotrofia) dos músculos da língua, orofaringe e membros, mas não há acometimento dos músculos oculares e da bexiga <sup>8</sup>.

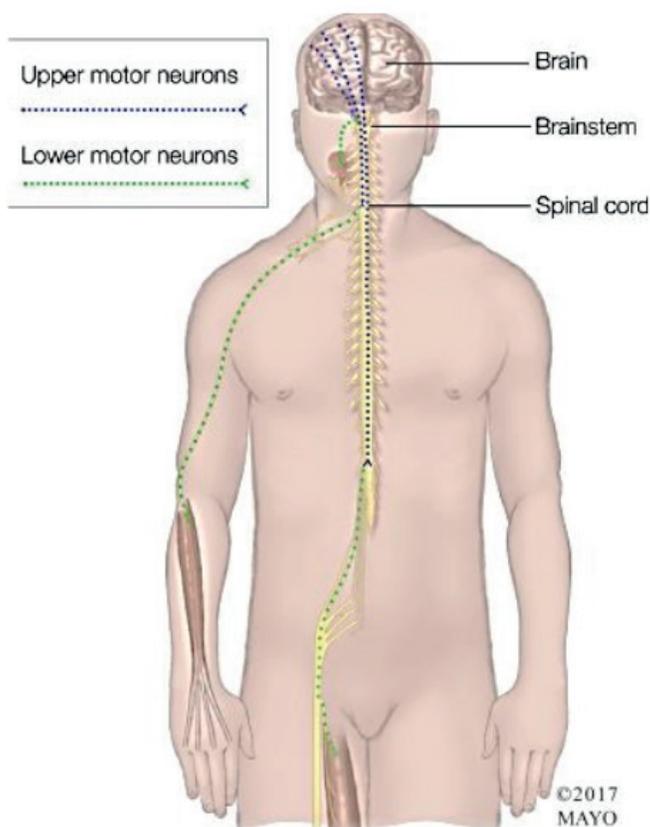


Fig. 13.1. O sistema motor primário e as conexões entre os neurônios motores superiores, neurônios motores inferiores e o órgão efetor muscular.

Um aspecto importante na fisiopatologia neuronal, que inclusive foi relacionado à gravidade da degeneração do neurônio motor superior, é a ativação das células da micróglia. Uma vez ativada frente ao sofrimento neuronal, a micróglia produz diversas citocinas pró-inflamatórias, causando maior grau de inflamação no cérebro.

Os principais mediadores pró-inflamatórios incluem o fator de necrose tumoral alfa, a interleucina 1B e a molécula adaptadora de ligação ao cálcio ionizada. Em associação, a micróglia também produz espécies reativas de oxigênio (superóxido e óxido nítrico),

quimiocinas e fatores neutróficos. Até certo ponto, este processo inflamatório é benéfico, porém, como é muito intenso, torna-se prejudicial por impulsionar a neurodegeneração <sup>9</sup>.

Por outro lado, a ativação de astrócitos já é bem caracterizada na ELA e em outras doenças degenerativas. Assim como a microglia, os astrócitos podem promover a sobrevivência neuronal através de secreção de fatores tróficos, regulação de nutrientes e controle de aminoácidos excitatórios. No entanto, no contexto da doença, os astrócitos podem assumir um potencial papel tóxico, contribuindo para a patogênese da doença. Alguns trabalhos sugerem que liberação de fatores inflamatórios pela micróglia serve como gatilhos para ativação de astrócitos neurotóxicos que acabam contribuindo para o agravamento da disfunção do neurônio motor <sup>6</sup>.

Além da patogênese neurológica, diversos estudos têm demonstrado a concomitância de alterações sistêmicas em pacientes portadores de ELA, incluindo anormalidades estruturais nas células hepáticas, nas células da pele, nas mitocôndrias musculares, no metabolismo sistêmico do glutamato, na produção de citocinas inflamatórias, no metabolismo de glicose lipídeos e vários outros locais. Parte do hipermetabolismo que está sendo estudado nesses pacientes podem ser causada por produção anormal de energia mitocondrial no músculo esquelético, gerando excesso de espécies reativas citotóxicas de oxigênio que podem interagir com células do sistema nervoso central <sup>4</sup>.

Mutações no gene da enzima superóxido desmutase 1 (SOD1) estão presentes em até 20% dos casos de ELA. O mecanismo neuropatológico dessa mutação ainda não é totalmente conhecido, mas é sabido que a presença da SOD1 mutada confere mais severidade à degeneração dos neurônios motores inferiores que dos neurônios motores superiores <sup>9</sup>.

A ELA está fortemente relacionada à demência frontotemporal (DFT) não só clinicamente, mas também nos âmbitos genético e neuropatológico. Algumas variantes genéticas foram descritas para ambas as doenças, como as mutações C9ORF72, TARDBP e TBK1. O gene KIF5A, em especial, pode se correlacionar com outras doenças neurodegenerativas além da ELA e da DFT, incluindo a paraplegia espástica hereditária e a neuropatia hereditária <sup>1</sup>.

A expansão repetida do hexanucleotídeo C9ORF72 pode apresentar-se clinicamente de várias formas, incluindo ELA, DFT e ataxia cerebelar. Alguns autores sugerem o estudo dessas anormalidades em pacientes portadores de ELA familiar <sup>3</sup>.

Especificamente as mutações genéticas relacionadas à deleção do gene C9ORF2 de macrófagos e micróglia em modelos animais resultou em acúmulo lisossômico, hiperatividade imunológica e aumento da expressão das citocinas IL-6 e IL-1, alterando a normalidade da função imune dessas células. Ainda não há evidências que comprovem que esse tipo de alteração também ocorre no organismo humano. No entanto, esses achados colaboram com a hipótese de que a imunidade sistêmica alterada possa desempenhar um papel ativo na patogênese da doença <sup>6</sup>.

Tanto nos pacientes com ELA quanto nos pacientes com DFT, existem incursões citoplasmáticas densas positivas para ubiquitina nas células do corno anterior da medula, as quais não são coradas por hematoxilina e eosina ou outros métodos tradicionais. As evidências mais recentes relacionaram esses achados com as proteinopatias do gene

TDP-43, as quais também são encontradas na doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, encefalopatia pós-traumática e neurodegeneração <sup>9</sup>.

KIF5A é uma proteína motora responsável pelo transporte anterógrado de organelas, e é expressa seletivamente nos neurônios. Foram descobertos pontos de perda de função do gene KIF5A, sendo todas eles localizados em sítios de domínio de ligação de carga do terminal C, afetando a emenda do exon 27. As mutações da KIF5A podem resultar em fenótipos diferentes, dependendo de sua posição no gene: mutações específicas dos sítios de domínio da ligação de carga do terminal C causam o fenótipo típico de ELA ou uma síndrome neonatal severa caracterizada por mioclonia; já as mutações do terminal motor N cursam com paraplegia espástica hereditária ou neuropatia de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 <sup>1</sup>.

Somado a isso, o gene ANXA11 codifica a proteína anexina A11, a qual é responsável pela ligação de fosfolípidos dependentes de cálcio. Os estudos demonstraram que a o gene ANXA11 mutante tende a formar agregados citoplasmáticos neurotóxicos. Já a mutação p.R92C no exon 4 do gene que codifica a glicosiltransferase GLT8D1 foi descrita como uma linhagem autossômica dominante da ELA <sup>1</sup>.

Macroscopicamente, não são observadas alterações grosseiras nos cérebros acometidos pela ELA. Por outro lado, a medula espinhal pode apresentar atrofia das raízes nervosas anteriores e atrofia do giro pré-central. Em associação a essas alterações da substância cinzenta, pode ser observada redução da substância branca, especialmente no trato corticoespinhal. Quando há associação entre ELA e DFT, a atrofia do córtex frontal e/ou temporal é mais marcante, inclusive a nível macroscópico nas autópsias <sup>9</sup>.

A análise microscópica dos tecidos cerebrais lesados indica perda neuronal e axonal. Ocorre também uma desmielinização dos axônios das colunas espinhais anteriores e laterais. O corno anterior da medula reduz de tamanho, e, conseqüentemente, os neurônios motores desta região também são degenerados (Figura 13.2) <sup>9</sup>.

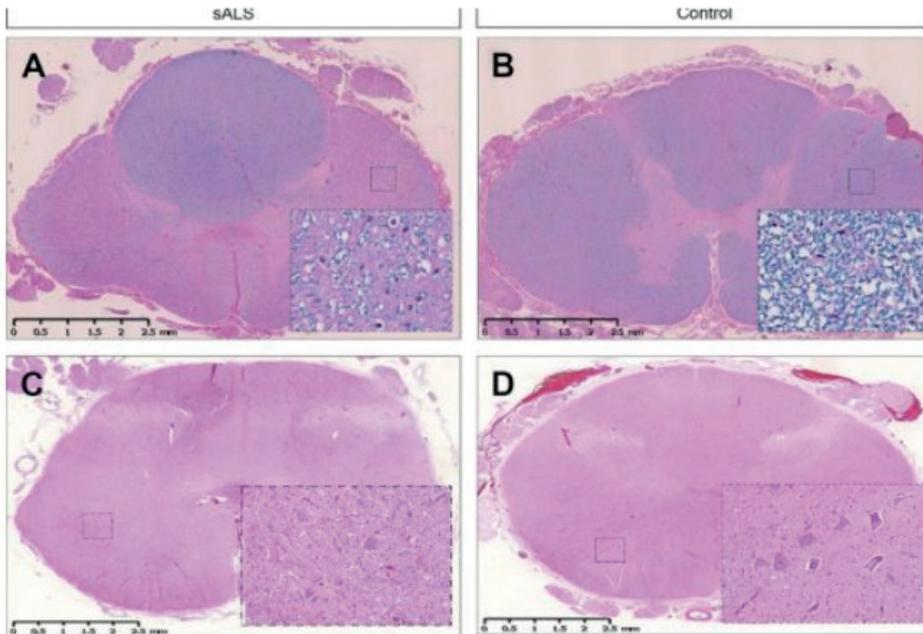


Fig 13.2. A esclerose lateral é mostrada na medula espinhal torácica na esclerose lateral amiotrófica (A) e comparada com o controle (B). As pastilhas mostram perda de mielina nos setores de substância branca sob maior potência (20X). A perda de neurônios motores é mostrada na medula espinhal na esclerose lateral amiotrófica (C) e comparada com o controle (D). Os insertos (40X) mostram neurônios motores nos cornos anteriores sob maior potência (40X) (Luxol azul rápido com hematoxilina e eosina (A, B); hematoxilina e eosina (C, D). As visualizações de baixa potência são 1X.

## VARIANTES DA ELA

A esclerose lateral primária apresenta acometimento prioritário do neurônio motor superior, e pouco ou nenhum envolvimento do neurônio motor inferior. A desmielinização é mais intensa no corpo caloso, enquanto que a ELA cursa com maior desmielinização no giro frontal superior <sup>9</sup>.

Por outro lado, a atrofia muscular progressiva acomete praticamente só os neurônios motores inferiores, causando pouca ou nenhuma manifestação clínica relacionada aos neurônios motores superiores. Apesar disso, estudos recentes mostraram degeneração do trato corticoespinhal mesmo quando não havia sinais ou sintomas relacionados aos neurônios motores superiores <sup>9</sup>.

A atrofia muscular espinhal é causada por mutações homocigóticas no gene SMN1 e caracteriza-se por afetar principalmente os neurônios motores inferiores. Qualquer faixa etária pode ser acometida por esta variante, sendo considerada a principal causa genética de morte infantil <sup>9</sup>.

A paraparesia espástica hereditária faz parte de um grupo de doenças hereditárias que cursam com espasticidade lentamente progressiva dos membros inferiores. Os locais

mais acometidos são os tratos piramidais e os axônios dos neurônios, principalmente aqueles da região lombar da medula espinhal. Ocasionalmente pode existir perda de células do corno anterior. Até o momento, já foram descobertas evidências de relação entre a paraparesia espástica hereditária com proteinopatias TDP-43<sup>9</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

A esclerose lateral amiotrófica é considerada a doença do neurônio motor mais comum no mundo. Nos Estados Unidos, a prevalência da ELA é de 5 pessoas a cada 100.000, enquanto sua incidência é de 1,7 a cada 100.000 (OSKARSSON; GENDRON; STAFF, 2018). Na Europa, o número total de casos se aproxima de 3 a 5 a cada 100.000<sup>2</sup>.

É uma doença mais comum em homens do que em mulheres (2:1). Sua evolução é caracteristicamente mais rápida em pacientes com idade mais avançada no momento do diagnóstico, déficit cognitivo, lesão bulbar ao diagnóstico e certos genótipos<sup>10</sup>.

Costuma afetar pessoas entre 40 e 50 anos, sendo já conhecido que sua incidência aumenta proporcionalmente com a idade<sup>2</sup>. A forma juvenil da ELA corresponde a 5% dos casos e acomete indivíduos menores de 30 anos, especialmente do sexo masculino<sup>11</sup>.

A média de sobrevida dos pacientes com ELA é de 2 a 5 anos a partir do início dos sintomas. Contudo, na forma juvenil, a sobrevida pode se estender para além de 5 anos<sup>11</sup>. O óbito decorre principalmente de falência ventilatória<sup>8</sup>.

Cerca de 90% dos casos são esporádicos, derivados de origem desconhecida<sup>10</sup>. Os 10% restantes são considerados familiares, uma vez que são causados por uma mutação localizada em um gene mendeliano autossômico dominante. Em relação aos casos familiares, em 30 a 40% dos casos a causa genética mais comum é uma expansão repetida do hexanucleotídeo G4C2, no cromossomo 9<sup>8</sup>. Até 50% dos pacientes com ELA apresentam algum grau de alteração cognitiva-comportamental. Até 33% dos pacientes manifestam simultaneamente demência frontotemporal<sup>4</sup>.

## ALTERAÇÕES CLÍNICAS

Diversos sistemas e órgãos e, portanto, diversas regiões corporais podem ser acometidas pela doença. Por conseguinte, é importante estar atento para as várias manifestações clínicas que podem ser atribuídas à ELA (*Figura 13.3*)<sup>8</sup>.

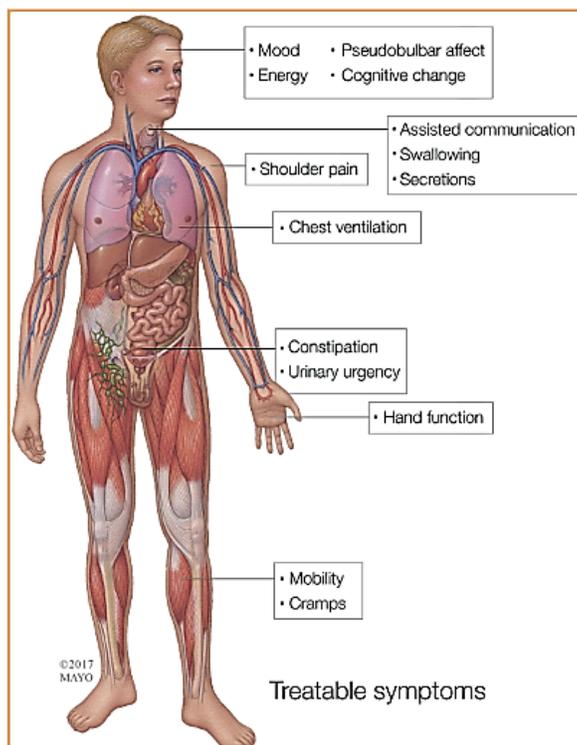


Fig 13.3. Ilustração dos sintomas que podem ser atribuídos à esclerose lateral amiotrófica.

Charcot descreveu um protótipo das manifestações clínicas da esclerose lateral amiotrófica, caracterizando o início da doença na região cervical. Este pesquisador dividiu a doença em três estágios. No primeiro, são encontrados espasmos dos braços e das pernas, porém sem perda sensitiva, associados à atrofia muscular do tronco e dos membros superiores. A postura com a cabeça inclinada para frente devido à fraqueza muscular regional é descrita como típica dessa fase (*Figura 13.4*). Cerca de 6 a 9 meses depois, no segundo estágio, as pernas começam a ficar rígidas, evoluindo até a incapacidade de deambular. No último estágio, os sintomas bulbares agravam-se e o óbito costuma ocorrer dentro de 2 a 3 anos <sup>5</sup>.

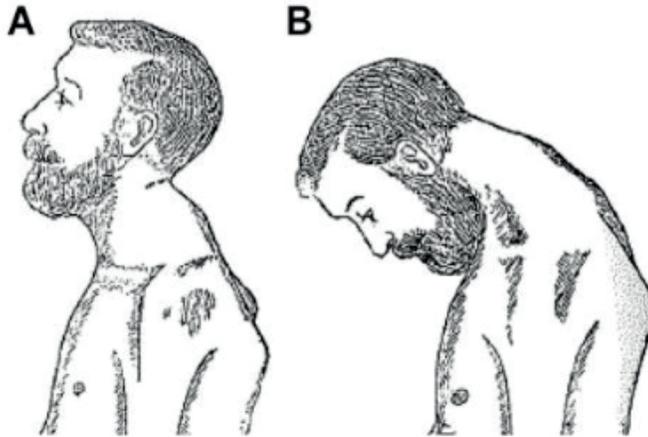


Fig 13.4. Atrofia muscular progressiva causada pela fraqueza dos músculos do pescoço. (A) Postura habitual da cabeça, levemente inclinada para trás. (B) Posição em que a cabeça fica caída se o paciente tenta mantê-la na posição habitual.

As manifestações clínicas surgem de acordo com o local e o grau de degeneração neuronal (*Figura 13.5*). Inicialmente, os sintomas parecem de forma focal em algumas regiões aleatórias do corpo, como nos músculos bulbares, mastigatórios, faciais, faríngeos, linguais, laríngeos, ou músculos dos membros. Quando a doença começa nos membros, os déficits costumam ser unilaterais <sup>4</sup>. Apesar de acometer os músculos do tronco, raramente inicia-se com comprometimento dos músculos respiratórios. Distúrbios do sono e astenia podem ser sintomas de insuficiência respiratória, assim como a insônia pode ser consequência da ansiedade, depressão ou dor <sup>10</sup>.

Os sintomas iniciais variam conforme o grau de acometimento dos neurônios motores inferior e superior, bem como das regiões do corpo inicialmente afetadas. As manifestações da lesão dos neurônios motores superiores incluem hiperreflexia, espasticidade, clônus e sinal de Babinski, devendo-se testar o reflexo plantar, o empurrão da mandíbula e o sinal de Hoffmann. Quando há envolvimento dos neurônios motores superiores do bulbo, é comum haver disartria espástica, isto é, fala arrastada, lenta, distorcida e trabalhosa. Já a sintomatologia da lesão dos neurônios motores inclui fraqueza muscular, fasciculação e câimbra. Outros sintomas frequentemente observados no início da doença incluem fadiga, pouca resistência a atividades físicas e depressão <sup>11</sup>.

Depois, a doença progride por contiguidade, o que pode ser visto de duas formas: as alterações focais tornam-se progressivamente pior nesta mesma região, e em seguida a disfunção motora se espalha por regiões contíguas, progredindo para o lado contralateral (o que é consistente com a anatomia dos neurônios motores inferiores, cujas fibras passam pela decussação das pirâmides no bulbo) ou para o outro membro ipsilateral, uma vez que as fibras dos neurônios motores inferiores não se cruzam <sup>4</sup>.

Posteriormente, os sinais de degeneração progridem para outras regiões do corpo e, com o passar do tempo, os déficits motores tornam-se cada vez mais complexos <sup>4</sup>.

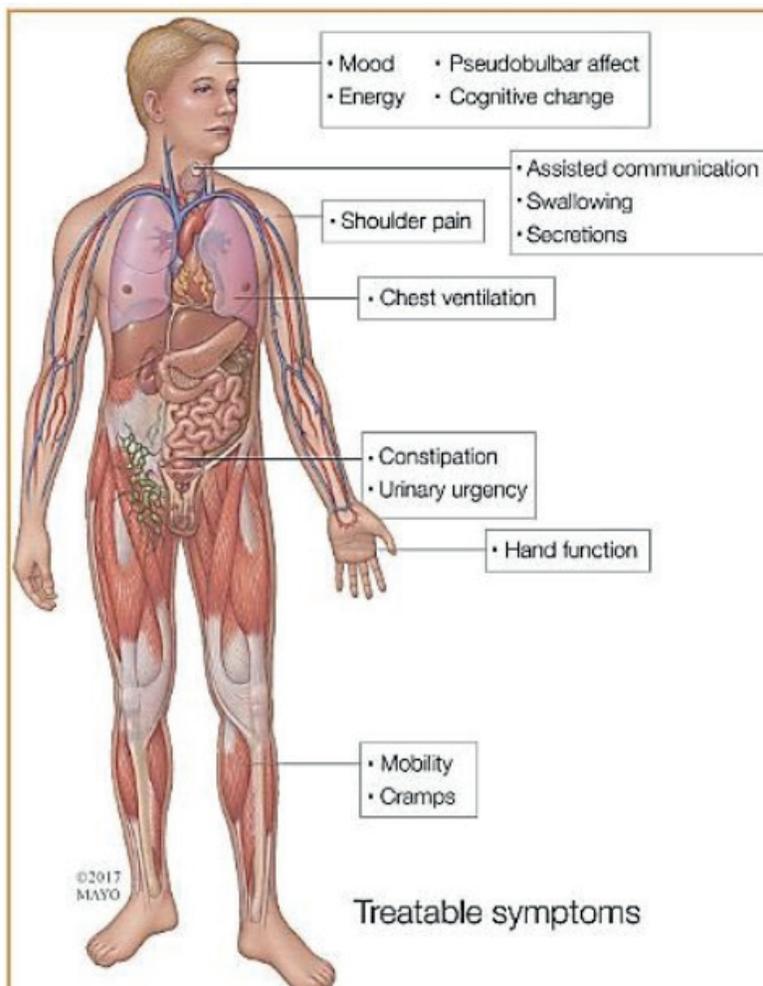


Fig. 13.5. A patologia clínica da ELA se espalha de maneira contígua e temporal. Na medula espinhal saudável (A), a integridade neuronal global está intacta. No estágio pré-sintomático (B), a disfunção dos neurônios motores começa, mas permanece local e ainda não se traduz em apresentação clínica. A degeneração neuronal subsequente e a disseminação sequencial da disfunção celular começam a afetar a função do neurônio motor e a resultar em sinais precoces dos sintomas (C). A neurotoxicidade se propaga de neurônio para neurônio e de região para região, resultando em um efeito em cascata que destrói os neurônios motores regionalmente (D) e é transmitido para regiões anatômicas adjacentes, resultando em disfunção sistêmica dos neurônios motores, apresentando-se como doença grave (E).

Quando há acometimento intenso dos neurônios frontopontinos é comum observar labilidade emocional, que, junto com a espasticidade facial, caracteriza a paralisia pseudobulbar <sup>11</sup>.

A demência frontotemporal, também conhecida como Doença de Pick, pode estar associada à boa parte dos casos de esclerose lateral amiotrófica <sup>2</sup>. Esta entidade clínica é marcada por afasia primária progressiva, demência semântica e variações comportamentais<sup>4</sup>.

Disfagia pode ser encontrada em algum momento da evolução em até 85% dos pacientes e o principal mecanismo que justifica essa alteração é a fraqueza e/ou a rigidez dos músculos da deglutição. As complicações da disfagia incluem perda de peso, sialorreia (salivação excessiva pela incapacidade de deglutir a saliva) e broncoaspiração <sup>10</sup>.

A forma juvenil da ELA é caracterizada por acometer pacientes menores de 30 anos, principalmente do sexo masculino. Manifesta-se como fraqueza muscular simétrica e progressiva <sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Até o presente momento, não há nenhum método diagnóstico específico para esclerose lateral amiotrófica <sup>8</sup>. O diagnóstico é basicamente clínico, correlacionando os dados da anamnese com os achados do exame físico. A eletroneuromiografia é recomendada como método complementar, visando confirmar a extensão da denervação <sup>2</sup>.

Exames laboratoriais e de neuroimagem são realizados rotineiramente para descartar doenças que possam ser confundidas com a ELA. Os principais diagnósticos diferenciais são neuropatia periférica, doença de Lyme, deficiência de vitamina B12, doença tireoidiana e intoxicação por metais pesados <sup>2</sup>.

Relacionando as regiões envolvidas com os achados de lesão dos neurônios motores superior e inferior, outros diagnósticos diferenciais são aventados (*Quadro 13.1*) <sup>8</sup>.

<b>Região acometida</b>	<b>Achados suspeitos de lesão do neurônio motor superior</b>
<b>Bulbar</b>	Lesões cerebrais (aneurisma, esclerose múltipla, tumor)
<b>Cervical</b>	Mielopatia cervical
<b>Lombossacral</b>	Mielopatia torácica

Quadro 13.1. Doenças comumente consideradas como diagnóstico diferencial para esclerose lateral amiotrófica.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Terapias que comprovadamente melhoram de forma expressiva e duradoura o quadro clínico dos pacientes diagnosticados com ELA ou que sejam capazes de interromper a progressão dos sintomas de forma permanente ainda são limitadas <sup>8</sup>.

O Riluzol foi aprovado para uso em pacientes diagnosticados com ELA em 1995 como uma terapia modificadora da doença <sup>8</sup>, graças ao seu feito antiglutamatérgico e, por isso, neuroprotetor <sup>10</sup>. Este foi um dos primeiros medicamentos que evidenciou aumento da sobrevida em até 3 meses, porém não houve impacto considerável na qualidade de vida

desses pacientes. Recomenda-se usar o Riluzol com cautela em pacientes com disfunção hepática, pois é possível haver aumento das enzimas hepáticas marcadoras de lesão nos primeiros meses. Além disso, como existem alguns relatos de neutropenia, recomenda-se monitorar o leucograma e a função hepática mensalmente nos primeiros 3 meses e depois trimestralmente <sup>10</sup>.

Alguns países como Japão, Coreia do Sul e Estados Unidos aprovaram o uso do Edaravone, um sequestrador de radicais livres. Estudos iniciais evidenciaram que a associação de Edaravone com Riluzol é significativamente benéfica para reduzir a progressão da doença. O custo desta terapia é alto e ainda são poucos os estudos que comprovem seus reais efeitos na evolução da doença <sup>8</sup>.

O Alfa-tocoferol (Vitamina E) é descrito como potencialmente benéfico para o tratamento da ELA, uma vez que sua ação antioxidante pode ajudar a diminuir a evolução dos sintomas nos estados mais leves da doença <sup>10</sup>.

Haja vista que as medicações propostas para o tratamento ainda carecem de mais estudos, a estratégia terapêutica mais concreta consiste em instituir um tratamento de suporte individualizado, que deve ser gerado de acordo com a evolução dos sintomas. Neste planejamento, estão inclusos cuidados neuroprotetores e sintomáticos, manejo respiratório, aporte nutricional adequado, reabilitação, suporte psicológico e finalmente, cuidados paliativos na doença avançada, como mostra a figura 13.6 <sup>10</sup>.

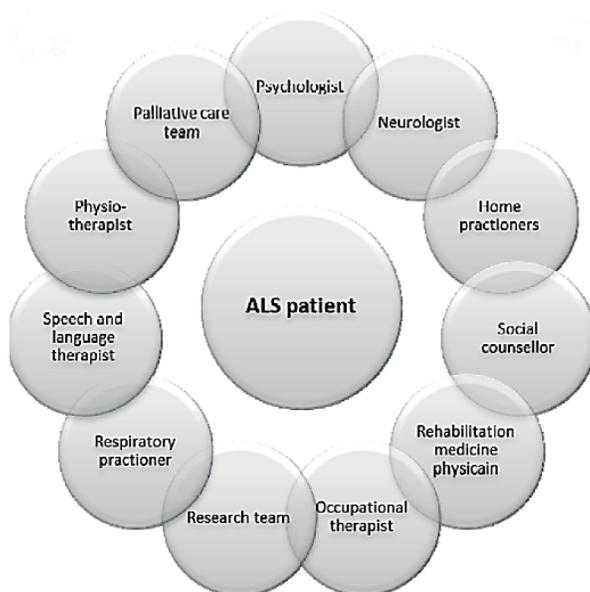


Fig 13.6. Rede multidisciplinar no atendimento do paciente com ELA.

Alguns medicamentos específicos são usados para tratar os sintomas. As principais medicações incluem antidepressivos tricíclicos e relaxantes musculares (Quadro 13.2) <sup>10</sup>.

Quanto ao prognóstico, a sobrevida desses pacientes é em média de 3 a 5 anos a partir do início dos sintomas. E apenas 5% a 10% dos pacientes apresentam uma sobrevida

de 10 anos ou mais <sup>10</sup>.

Sintomas	Tratamento	Posologia
Espasticidade	Baclofeno 10mg	Dose Inicial: 1 comprimido 2x/dia
Labilidade Emocional	Clomipramina Amitriptilina Fluoxetina 20mg Paroxetina 20mg	Dose Inicial:10-15mg 1x/dia Iniciar com metade da dose
Sialorreia	Clomipramina Amitriptilina Escopolamina	Dose inicial: 10-15mg 1x/dia

Quadro 13.2. Tratamento sintomático.

## COMPLICAÇÕES

A falência do sistema respiratório é a principal causa de óbito nos pacientes com ELA. Existe uma grande variedade de manifestações de tal complicação, mas, de modo geral, são observadas dificuldade para falar e broncoaspiração decorrentes da diminuição da coordenação muscular bulbar; dispneia, ortopneia e hipoventilação causadas pela perda do estímulo diafragmático feito pelo nervo frênico <sup>7</sup>.

A desnutrição é uma complicação frequente ao longo do curso da doença, sendo que a perda de peso intensa se torna um fator de pior prognóstico para os pacientes. Tal condição pode ser explicada pelo hipermetabolismo que ocorre em consequência à fraqueza e ao desuso da musculatura. Além disso, a dificuldade na ingestão de nutrientes pelo comprometimento da musculatura da orofaríngea com consequente prejuízo do reflexo de deglutição ocorre em até 85% dos pacientes em algum momento da evolução da doença. O manejo nutricional deve ser precoce, incluindo a adaptação dos alimentos para consistência fluida, maior ingestão de alimentos com alto teor calórico proteico e suplementação nutricional. Nos casos de doença mais avançada, a instituição de dispositivos invasivos como a gastrostomia torna-se necessária para manter o aporte calórico ideal <sup>10</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1- BRENNER, D.; WEISHAUP, J. H. **Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics**. Current Opinion in Neurology, v. 32, n. 5, p. 735–739, 2019.
- 2- BROWN, R. H.; AL-CHALABI, A. **Amyotrophic lateral sclerosis**. New England Journal of Medicine, v. 377, n. 2, p. 162–172, 2017.
- 3- GOLDMAN, J. S. et al. **Multiple system atrophy and amyotrophic lateral sclerosis in a family with hexanucleotide repeat expansions in C9orf72**. JAMA Neurology, v. 71, n. 6, p. 771–774, 2014b.
- 4- GRAD, L. I. et al. **Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)**. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, v. 7, n. 8, p. 1–16, 2017.
- 5- KATZ, J. S.; DIMACHKIE, M. M.; BAROHN, R. J. **Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective**. Neurologic Clinics, v. 33, n. 4, p. 727–734, 2015.

6- LYON, M. S. et al. **Inflammation, Immunity, and amyotrophic lateral sclerosis: I. Etiology and pathology**. *Muscle and Nerve*, v. 59, n. 1, p. 10–22, 2019.

7- NIEDERMEYER, S.; MURN, M.; CHOI, P. J. **Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis**. *Chest*, v. 155, n. 2, p. 401–408, 2019.

8- OSKARSSON, B.; GENDRON, T. F.; STAFF, N. P. **Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018**. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 93, n. 11, p. 1617–1628, 2018.

9- SABERI, S. et al. **Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants**. *Neurologic Clinics*, v. 33, n. 4, p. 855–876, 2015.

10- SORIANI, M. H.; DESNUELLE, C. **Care management in amyotrophic lateral sclerosis**. *Revue Neurologique*, v. 173, n. 5, p. 288–299, 2017.

11- TARD, C. et al. **Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value**. *Revue Neurologique*, v. 173, n. 5, p. 263–272, 2017.

## 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

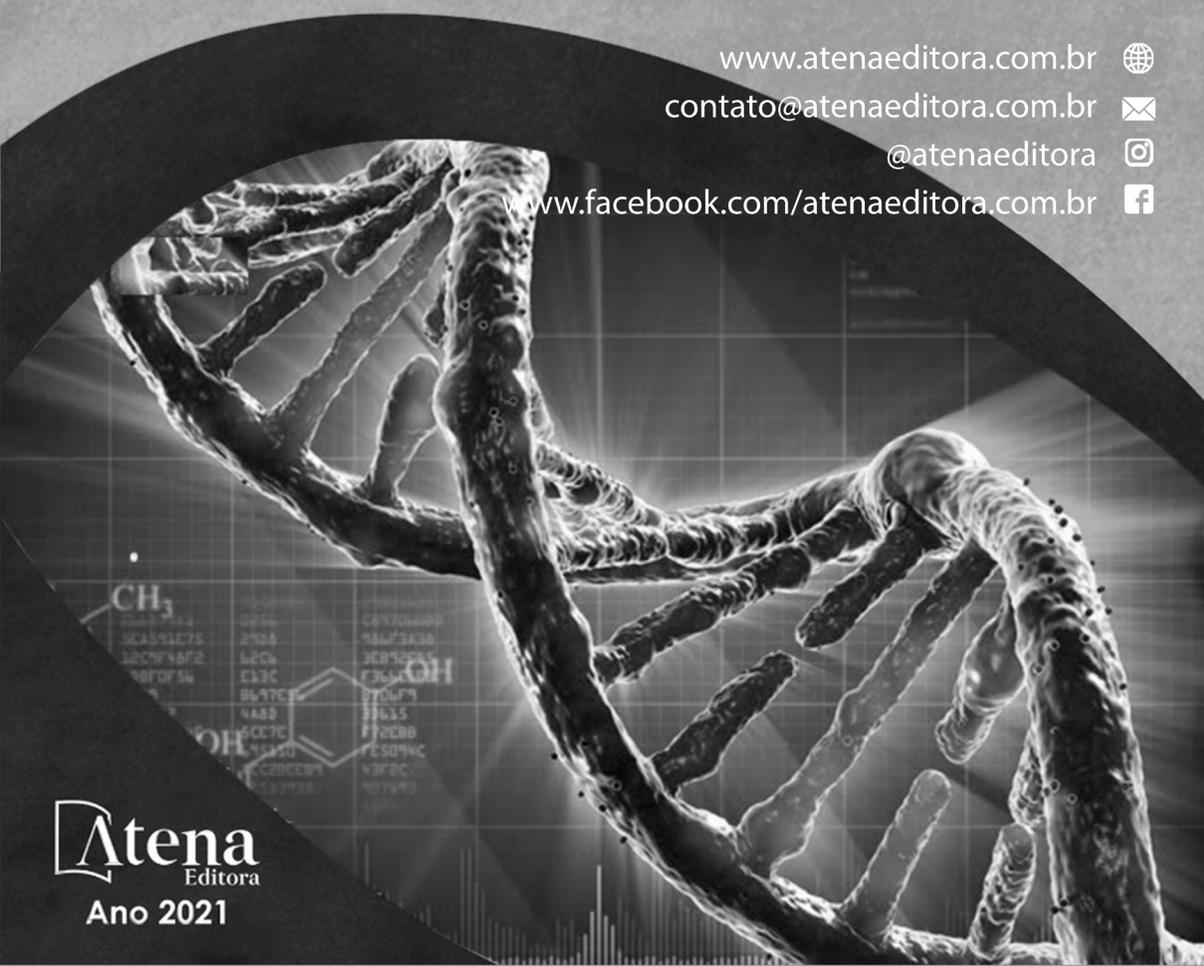
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[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

