

EZEQUIEL MARTINS FERREIRA

(ORGANIZADOR)

GENÉTICA:

Demandas nacionais por ciência e tecnologia



EZEQUIEL MARTINS FERREIRA

(ORGANIZADOR)

GENÉTICA:

Demandas nacionais por ciência e tecnologia



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 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 Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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



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



Genética: demandas nacionais por ciência e tecnologia

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G328 Genética: demandas nacionais por ciência e tecnologia /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0277-0

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.770222705>

1. Genética. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da
(Organizador). II. 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



Atena
Editora
Ano 2022

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.



APRESENTAÇÃO

Desde as pesquisas iniciais realizadas por Mendel até os dias atuais, um longo e desafiador caminho foi traçado por geneticistas e profissionais da área da saúde no sentido de conhecer cada vez mais a informação contida em nossos genes, assim como utilizar esse mecanismo no desenvolvimento de instrumentos e metodologias aplicáveis.

Sabemos que através da genética é possível compreender os mecanismos e leis que regem a transmissão das características através das gerações, desta forma essa área não apenas se limita à saúde, mas sim a uma diversidade de campos relacionados ao desenvolvimento científico e tecnológico do país. Deste modo, o estudo da estrutura e função dos genes ao nível molecular, abordando o DNA, genes e o genoma que controlam todos os processos vivos, foi extremamente importante e continua sendo desafiador para o desenvolvimento das nações.

A genética compreende um leque outras áreas específicas que transitam da saúde propriamente dita a agricultura, melhoramento, biodiversidade dentre outras, e todas elas dia após dia expõe a necessidade de investimentos que permitam e possibilitem avanços dentro dos estudos genômicos, metagenômicos, utilizando – se das técnicas cada vez mais refinadas da engenharia genética, como o CRISPER por exemplo.

De forma muito evidente, nos últimos anos, a genética tem influenciado diversas pesquisas promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa em diversas áreas e principalmente na saúde e aliada à revolução tecnológica essa tem contribuído muito com o avanço no campo da pesquisa.

Deste modo, desejamo que o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. E finalmente parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ACIDEMIA ISOVALÉRICA

Sara Frota de Carvalho
Taís Amorim Rodrigues
Gustavo Batista Ferraz
Ana Larissa Amorim Rodrigues
Lucas Frota de Carvalho
Maria Denise Fernandes Carvalho de Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227051>

CAPÍTULO 2..... 12

SISTEMA DE REPRODUÇÃO E TAMANHO EFETIVO EM TESTES DE PROGÊNIES DE *Myracrodruon urundeuva* F.F. & M.F. ALEMÃO

Francieli Alves Caldeira Saul
Marília Gabriela Pereira
Keller Barbosa de Lima
Regivan Antônio de Saul
Daniele Fernanda Zulian
Silvelise Pupin
Marcela Aparecida de Moraes Silvestre
José Cambuim
Miguel Luiz Menezes Freitas
Mario Luiz Teixeira de Moraes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227052>

CAPÍTULO 3..... 24

OS AVANÇOS TERAPÊUTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE TAY-SACHS

Taís Amorim Rodrigues
Sara Frota de Carvalho
Gustavo Batista Ferraz
Ana Larissa Amorim Rodrigues
Lucas Frota de Carvalho
Maria Denise Fernandes Carvalho de Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227053>

CAPÍTULO 4..... 31

LA LUCHA LIBRE, POTENCIAL TURÍSTICO DE LA CIUDAD DE PACHUCA, HIDALGO, MÉXICO

Nancy Testón Franco
Noemí Vega Lugo
Carolina González Espinoza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227054>

CAPÍTULO 5..... 40

LA ÉTICA Y LA ESTÉTICA EN EL CONTEXTO INVESTIGATIVO

Viviana Margarita Monterroza Montes

Ubaldo Buelvas Solórzano

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227055>

CAPÍTULO 6..... 46

INCLUSÃO DA MÍDIA DIGITAL COMO TECNOLOGIA EMPREENDEDORA NO CUIDADO MATERNO INFANTIL

Camila Aires Machado

Cláudia Maria Gabert Díaz

Cláudia Zamberlan

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227056>

CAPÍTULO 7..... 49

ALTERNATIVAS DE APRENDIZAJE EXPERIENCIAL PARA EL DESARROLLO TURÍSTICO SUSTENTABLE EN EL CORREDOR BIOLÓGICO DEL CHICHINAUTZIN (MÉXICO)

Norma Angélica Juárez Salomo

Gerardo Gama Hernández

Miguel Ángel Cuevas Olascoaga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227057>

CAPÍTULO 8..... 57

VARIAÇÃO GENÉTICA EM PROGÊNIES DE *Jacaranda cuspidifolia* MART. PROCEDENTES DE UMA ÁREA DEGRADADA DE CERRADO

Marília Gabriela Pereira

Francieli Alves Caldeira Saul

José Carlos de Oliveira Junior

Daniele Fernanda Zulian

Marcela Aparecida de Moraes

Silvelise Pupin

José Cambuim

Alexandre Marques da Silva

Bruno César Rossini

Celso Luis Marino

Mario Luiz Teixeira de Moraes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227058>

CAPÍTULO 9..... 70

TALLER INICIAL: COMO ESTRATEGIA POTENCIADORA DEL INVOLUCRAMIENTO ACADÉMICO EN ESTUDIANTES NUEVOS, UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE CHILE INACAP SEDE CONCEPCIÓN TALCAHUANO

Evelyn Martínez Stenger

Marcia Espinoza Díaz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7702227059>

SOBRE O ORGANIZADOR.....	80
ÍNDICE REMISSIVO.....	81

CAPÍTULO 1

ACIDEMIA ISOVALÉRICA

Data de aceite: 02/05/2022

Data de submissão: 08/04/2022

Sara Frota de Carvalho

Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2746172558877614>

Taís Amorim Rodrigues

Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/9127696677733755>

Gustavo Batista Ferraz

Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5695720658759262>

Ana Larissa Amorim Rodrigues

Graduanda do curso de Farmácia. Universidade Federal do Ceará – UFC
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5804098992625915>

Lucas Frota de Carvalho

Nutricionista. Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau.
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/0642275873732444>

Maria Denise Fernandes Carvalho de Andrade

Médica Geneticista do complexo hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC). Formada pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Doutorado em Genética pela USP (Universidade de São Paulo). Presidente da Regional Norte e Nordeste da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM), Membro Titular da Sociedade Americana e Europeia de Genética Médica. Professora adjunta da Universidade Estadual do Ceará e Unichristus.
Fortaleza - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1093806094902957>

RESUMO: **Introdução:** Erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças genéticas raras oriundas de defeitos enzimáticos que provocam a deficiência de uma via metabólica. Deste modo, a síntese, transporte ou degradação de moléculas não ocorre de forma satisfatória. A acidúria isovalérica é um EIM raro e está relacionada ao metabolismo da leucina. **Objetivos:** Sintetizar informações relevantes acerca da etiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da Acidemia Isovalérica. **Materiais e Métodos:** Este trabalho é uma revisão integrativa de literatura, na qual houveram buscas de artigos na *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Embase. Foram selecionados cinco artigos originais, publicados no período entre 2017 e 2022, além de outros materiais com informações relevantes, como diretrizes, livros e consensos. **Resultados**

e Discussão: A acidemia isovalérica é causada pela deficiência da enzima isovaleril Co-A desidrogenase e pode cursar com um grande espectro de manifestações clínicas. Seu diagnóstico ocorre através do reconhecimento de sinais e sintomas, do estudo dos ácidos orgânicos na urina, da presença de isovalerilcarnitina no sangue, do estudo enzimático e, principalmente, do estudo das mutações no gene DIV. O tratamento das acidemias orgânicas consiste essencialmente em dietas com fórmulas específicas. **Considerações finais:** Apesar da sua baixa prevalência, os erros inatos do metabolismo têm potencial de morbimortalidade quando diagnosticados e tratados tardiamente. Por isso, é fundamental que os profissionais de saúde estejam capacitados a reconhecê-los.

PALAVRAS-CHAVE: Erros Inatos do Metabolismo dos Aminoácidos. Acidemia Isovalérica. Diagnóstico. Tratamento.

ISOVALERIC ACIDEMIA

ABSTRACT: Introduction: Inborn errors of metabolism (IEM) are rare diseases or genetic diseases of enzymatic diseases that cause a deficiency of a metabolic pathway. In this way, it does not occur in a harmful way. Isovaleric aciduria is a rare IEM and is related to leucine metabolism. **Objectives:** To synthesize relevant information about the biology, clinical picture, diagnosis and treatment of Isovaleric Acidemia. **Materials and Methods:** This work is an integrative literature review, in which there are searches for articles in the Virtual Health Library (VHL) and in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Embase databases. There were five original articles, published in the selected period between 2017 and 2022, in addition to other relevant materials, such as guidelines and consensus. **Results and Discussion:** Isovaleric Acidemia is the Innovative Curative Acidemia of the Isovagenase Enzyme and can be with major clinical manifestations. Its diagnosis through the recognition of symptoms and symptoms, the study of organics in the urine, the presence of isovaler in the blood, mainly the study of occurrences in the DIV gene. The treatment of organic acidemias essentially consists of diets with specific formulas. **Final considerations:** Despite the low prevalence, the innates of metabolism have the potential for errors in morbidity when their errors and treatments have been corrected. Therefore, it is essential for health professionals to recognize them.

KEYWORDS: Inborn Errors of Amino Acid Metabolism. Isovaleric acidemia. Diagnosis. Treatment.

1 | INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, Doença rara (DR) é aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, portanto, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. As Doenças Raras possuem uma vasta gama de sinais e sintomas e variam não só de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa acometida pela mesma condição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças genéticas raras que ocorrem devido à deficiência de alguma via metabólica pela falta de uma enzima que está envolvida na síntese, transporte ou degradação de moléculas. O bloqueio de uma etapa do processo

tem como resultado a falta ou o excesso de uma determinada substância, podendo, ainda, interferir em uma via metabólica alternativa. Os erros inatos do metabolismo, apesar de serem doenças raras, quando considerados em conjunto atingem um número considerável de pessoas. Atualmente, mais de 500 desordens são conhecidas, correspondendo a cerca de 10% das doenças genéticas, com incidência cumulativa de 1:2.000 nascidos vivos (ROMÃO et al., 2017).

As acidemias ou acidúrias orgânicas são doenças hereditárias autossômicas recessivas causadas pela deficiência severa da atividade de uma enzima, resultando no acúmulo tecidual de um ou mais ácidos carboxílicos. Esses erros inatos do metabolismo são considerados as doenças metabólicas com maior frequência em crianças gravemente doentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)..

As acidemias orgânicas podem ser classificadas em quatro tipos principais, que são: acidemia metilmalônica, acidemia propiônica, acidemia isovalérica (IVA) e doença da urina com xarope de bordo. A maioria dos pacientes com acidemia orgânica manifesta seus sintomas durante o período neonatal ou no início da infância. Após um período inicial de bem-estar, esses pacientes geralmente desenvolvem episódios de acidose metabólica com risco de vida, caracterizados por um aumento do anion gap (TUNCEL et al., 2018).

Apesar de rara, a acidemia isovalérica é uma doença relevante, já que possui vasta gama de manifestações e pode ocasionar sequelas e óbitos quando não diagnosticada precocemente. Deste modo, é fundamental que os profissionais da saúde sejam aptos a identificar a doença e tratá-la corretamente.

2 | OBJETIVOS

2.1 Geral

Sintetizar informações relevantes acerca da Acidemia Isovalérica.

2.2 Específicos

2.2.1. Conhecer a etiologia e epidemiologia da Acidemia Isovalérica.

2.2.2 Descrever o quadro clínico e o diagnóstico dos pacientes com Acidemia Isovalérica.

2.2.3 Citar os principais recursos terapêuticos utilizados e o prognóstico dos portadores de Acidúria Isovalérica.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão integrativa da literatura realizada através das buscas de artigos na *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Embase.

A elaboração desta revisão seguiu as seguintes etapas: elaboração de uma pergunta-guia e dos objetivos geral e específicos, definição dos critérios de inclusão e exclusão, pesquisa dos descritores específicos de cada plataforma, seguida da busca por artigos utilizando-se dos descritores adequados.

A seleção dos artigos encontrados se deu através da leitura do título, do resumo e dos trabalhos na íntegra. Foram excluídos aqueles que não eram pertinentes à pergunta da pesquisa, não cumpriam os critérios de inclusão ou possuíam algum critério de exclusão.

A pergunta-guia utilizada na pesquisa foi: “Qual o conhecimento atual acerca da acidemia isovalérica?”. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos originais, em qualquer linguagem, disponíveis na íntegra, publicados entre 2017 e 2022, com temáticas referentes à etiologia, diagnóstico, tratamento ou prognóstico da Acidúria Isovalérica. Já os critérios de exclusão foram: artigos publicados sobre experimentos *in vitro* ou com animais, além de artigos de revisão de literatura.

Pelo fato de não existir descritor DECS específico para a patologia estudada, a pesquisa na BVS foi realizada com: “Erros Inatos do Metabolismo dos Aminoácidos” AND “Doenças Genéticas Inatas”. Após a seleção dos artigos, foram realizadas suas leituras, com a seleção dos principais conceitos de cada um e posterior criação de uma tabela-resumo com os principais dados coletados e suas respectivas referências, além da apresentação dos resultados obtidos, das discussões acerca do tema e das redações das considerações finais. Essas resoluções foram realizadas de modo a permitir que o leitor desta revisão avalie de forma mais crítica o trabalho e a sua aplicabilidade no cotidiano.

Já a busca de trabalhos utilizados na introdução e discussão ocorreu através da pesquisa das seguintes palavras-chave: “acidemia isovalérica”, “Isovaleril coA desidrogenase”, “acidemias orgânicas” e “erros inatos do metabolismo”. Foram selecionados artigos, manuais, consensos ou livros recentes que tivessem como assunto principal a acidemia isovalérica, abordando os mais diversos aspectos da patologia e atualizações sobre o tema. A coleta de dados ocorreu entre fevereiro de 2018 e abril de 2022. Os textos foram analisados e sintetizados de forma reflexiva, a fim de se obterem informações consistentes e relevantes para este artigo.

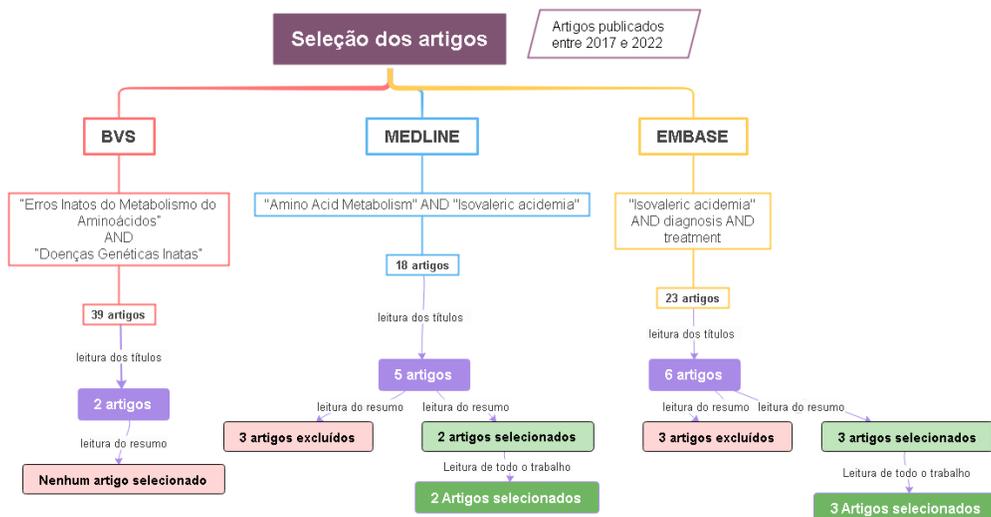


Figura 1 - Fluxograma de Seleção de Artigos

Fonte: autoria própria.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Epidemiologia

A acidúria isovalérica é um raro erro inato do metabolismo que está relacionado ao metabolismo da leucina e possui uma prevalência variável. Sua prevalência estimada no mundo é de 1: 100.000 recém-nascidos diagnosticados por triagem neonatal e 1: 280.000 diagnosticados após o início dos sintomas. Países ocidentais têm prevalência de 1: 526.000 (0.19 casos por 100.000 total de habitantes) (COUCE et al., 2016).

4.2 Etiologia e aspectos genéticos

A acidemia isovalérica é uma doença genética de herança autossômica recessiva na qual distúrbios relacionados a um único gene, o isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD), ocasionam a perda da função de uma única proteína, a enzima isovaleril CoA desidrogenase (uma flavoenzima homotetramérica mitocondrial), resultando em concentrações anormais de metabólitos vinculados na sequência de reação (MOHSEN; VOCKLEY, 2015).

O gene IVD está localizado no cromossomo 15q14–15, que consiste em 12 exons abrangendo aproximadamente 16 kb de DNA genômico. Mutações que reduzem ou eliminam a atividade da enzima isovaleril CoA desidrogenase (que é responsável pelo terceiro evento da quebra da leucina) acarretam o acúmulo de ácido isovalérico, composto tóxico ao organismo, e seus derivados, especialmente a isovalerilglicina (não tóxica). Ocorre, ainda, o acúmulo secundário de amônia e de lactato, que também são tóxicos. Esse desequilíbrio das substâncias é detectável na urina, plasma e sangue, especialmente

em programas de triagem neonatal (MOHSEN; VOCKLEY, 2015).

Através do teste de acompanhamento molecular, observou-se um alelo mutante (nomenclatura histórica: A282V, nomenclatura atual: A314V) muito frequente em pacientes detectados por triagem neonatal. A avaliação clínica destes pacientes aponta que o alelo A282V confere um fenótipo clínico mais leve da doença. Desse modo, a determinação do genótipo do paciente em relação a essa mutação tem implicações tanto para o aconselhamento genético, quanto para o manejo do paciente (SAKAMOTO et al, 2015).

Até o momento, já foram identificadas mais de 25 mutações no gene IVD em associação com a acidemia isovalérica. Neste contexto, a heterogeneidade da acidemia isovalérica e a correlação genótipo/fenótipo devem ser considerados, após a detecção através dos testes de triagem, de modo que um melhor aconselhamento, manejo clínico e diagnóstico pré-sintomático seja possível (KAYA et al., 2013).

O trabalho de Shigematsu, Hata e Tajima (2010) identificou que pacientes com Acidemias Orgânicas, como a Acidúria Isovalérica, poderiam apresentar defeitos imunes adaptativos tornando-os suscetíveis a infecções.

4.3 Quadro clínico

A criança nasce assintomática, devido ao fato de que, até o parto, a mãe metaboliza as proteínas corretamente (apesar de ser portadora de um gene mutado). Quando o bebê começa a se alimentar, no entanto, as proteínas do leite são degradadas em aminoácidos. Alguns destes aminoácidos não são degradados corretamente, devido ao defeito enzimático e, conseqüentemente, ocorre o acúmulo do ácido isovalérico e seus derivados, como amônia e lactato. Em 50% dos casos, os sinais e sintomas manifestam-se poucos dias após o nascimento, com vômitos, recusa alimentar e dificuldade de sucção (CHO; LEE; KIM; KIM; CHOI; YOO, 2013).

Antigamente, a acidemia isovalérica era descrita em duas únicas apresentações clínicas: uma forma neonatal aguda e outra crônica intermitente. Estudos mais recentes indicam, no entanto, que há pacientes que se encaixam entre essas duas apresentações clínicas e outros que, apesar de apresentarem testes positivos para mutações de DIV, parecem ser assintomáticos. Portanto, a IVA possui um largo espectro de manifestações clínicas (SEZER; BALCI, 2016).

A forma neonatal aguda é observada com maior frequência e é mais letal. Essa forma da doença é caracterizada por vários sintomas, que incluem vômitos e acidose grave nos primeiros dias de vida, seguidos de progressão para letargia, convulsões, encefalopatia neonatal, coma e morte, caso a terapia adequada não seja iniciada. O bebê pode apresentar, ainda, um odor característico de “pés suados”.

Hiperglicemia, acidose metabólica e cetoacidose diabética também foram relatadas em pacientes com IVA. Já na forma intermitente crônica, mais branda, a primeira manifestação clínica pode não aparecer até que a criança tenha alguns meses ou anos de

vida (PINTO et al., 2017).

Em ambas as formas, um episódio agudo de descompensação metabólica pode ser desencadeado por infecções, das quais a gastroenterite é a mais comum, intervenções cirúrgicas, principalmente devido ao alto risco de morbimortalidade com o uso de anestésicos, desidratação ou ingestão excessiva de proteínas. Achados laboratoriais típicos durante crises metabólicas são acidose metabólica, hiperamonemia, cetonúria, hipo ou hiperglicemia, anemia, trombocitopenia, neutropenia ou pancitopenia. Episódios não tratados de crises metabólicas podem levar à morte ou sequelas neurológicas (PINTO et al., 2017).

4.4 Diagnóstico

Baseia-se, inicialmente, no reconhecimento de sinais e sintomas característicos. Em seguida, com base na clínica do doente, é realizado um estudo dos ácidos orgânicos na urina, que demonstra a elevação do ácido isovalérico e seus derivados, especialmente a isovalerilglicina, que pode ser detectada no plasma do paciente. O estudo enzimático e, principalmente, o estudo das mutações no gene DIV confirmam o diagnóstico e permitem realizar o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal, se for necessário. O diagnóstico laboratorial demonstra a presença de acidose metabólica com cetose, hiperamonemia, neutropenia, trombocitopenia e hipocalcemia (WAJNER et al., 2001).

Na acidemia isovalérica, o coeficiente de inteligência não parece estar relacionado ao número de episódios catabólicos, mas está inversamente relacionado à idade do paciente na época do diagnóstico, o que reforça a relevância de um diagnóstico precoce para o bom prognóstico das acidemias orgânicas (TRATADO DE PEDIATRIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

Na triagem neonatal para acidemia isovalérica, o marcador primário utilizado é a isovaleril/2-metilbutirilcarnitina (C5), que se apresenta em valores acima da normalidade como consequência ao aumento da isovalerilcarnitina. Também é comum usar diferentes proporções baseadas em C5 como marcadores secundários, como C5/C8 (octanoilcarnitina, C8), na amostra de sangue seco em papel (MUÑOZ, 2020).

4.5 Diagnóstico diferencial

As características clínicas podem ser facilmente confundidas com outras patologias, principalmente com as demais acidemias orgânicas. Além disso, o quadro clínico inespecífico pode ser erroneamente diagnosticado como decorrente de quadro séptico. A obtenção rápida do diagnóstico é fundamental, visto que a evolução do paciente pode ser beneficiada se o diagnóstico for feito nos primeiros 10 dias de vida (WAJNER et al., 2001).

4.6 Tratamento e prognóstico

Os principais objetivos do tratamento são prevenir o acúmulo de metabólitos tóxicos

e os quadros de descompensação metabólica (MUÑOZ, 2020). O tratamento das acidemias orgânicas consiste essencialmente em dietas com fórmulas específicas, aporte adequado de calorias e uso de cofatores enzimáticos. Substâncias que removem os metabólitos tóxicos acumulados ou produtos não sintetizados em decorrência do bloqueio de passos enzimáticos também podem ser utilizados (ROCHA et al., 2008).

A medida mais importante para evitar a intoxicação com os produtos tóxicos acumulados na IVA e prevenir a sua acumulação futura é, em primeiro lugar, restringir as proteínas naturais da alimentação, visto que elas contêm o aminoácido precursor do processo, a leucina. Ademais, pode ser feita a administração oral de glicina e carnitina, que asseguram a excreção eficiente de isovaleril-CoA. O prognóstico do paciente depende da data do diagnóstico e do início do tratamento: quanto mais precoce a idade do diagnóstico e o tratamento, melhor o prognóstico, (A WANI; QURESHI; JEHANGIR; AHMAD; HUSSAIN, 2016).

O trabalho de Szymańska et al. (2020) fez uma análise retrospectiva com avaliação clínica e neurológica de dez pacientes poloneses diagnosticados com IVA. Os quadros clínicos e neurológicos destes pacientes ao longo do tempo foram adequados, como resultado de um diagnóstico precoce e manejo adequado. Embora o tratamento precoce não tenha evitado descompensações, elas foram mais leves nesses pacientes.

Já o estudo nacional, prospectivo, observacional e multicêntrico de MÜTZE (2021) buscou avaliar o benefício clínico a longo prazo da triagem neonatal para Acidúria Isovalérica. O trabalho concluiu que o rastreamento reduziu a mortalidade na IVA clássica, mas não protegeu de forma confiável contra descompensações metabólicas neonatais graves, cruciais para um resultado neurocognitivo favorável. Em contraste, indivíduos com IVA leve tiveram excelentes resultados clínicos, independentemente da terapia de manutenção metabólica.

Evans e colaboradores (2017) concluíram, através de seu estudo retrospectivo longitudinal, que o crescimento de pacientes com erros inatos do metabolismo protéico intermediário nem sempre são ideais, mesmo quando há ingestão adequada de proteínas e calorias.

4.7 Aconselhamento genético

Durante o aconselhamento genético é realizado:

- a. Levantamento de histórico pessoal e familiar;
- b. Avaliação dos exames clínicos e genéticos já realizados;
- c. Indicação de outros exames, se necessário;
- d. Análise dos dados, visando diagnosticar, confirmar ou excluir uma condição genética conhecida;
- e. Fornecimento de informações acerca da natureza da doença genética identificada

- e de suas implicações para a saúde física ou mental do indivíduo afetado;
- f. Esclarecimento sobre o mecanismo de herança e cálculo de risco de ocorrência ou recorrência em irmãos ou filhos de um indivíduo afetado;
- g. Identificação de familiares assintomáticos – que não apresentam sintomas mas são portadores de alteração genética – e dos riscos desses familiares desenvolverem a doença ou transmiti-la para seus filhos;
- h. Orientação pré-natal para casais ou gestantes com risco de ocorrência ou recorrência de doenças genéticas em seus descendentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acidúria isovalérica é uma doença hereditária rara, autossômica recessiva, relacionada ao metabolismo da leucina. Quando não tratada, essa doença pode provocar consequências graves e irreversíveis. Todavia o diagnóstico e o tratamento precoces melhoram o prognóstico e a qualidade de vida dos afetados. Portanto, a IVA deve ser mais conhecida pelos médicos e profissionais da saúde, principalmente pelos pediatras, a fim de otimizar a terapêutica e o manejo adequado do paciente portador.

REFERÊNCIAS

- A WANI, Nisar; QURESHI, Umer Amin; JEHANGIR, Majid; AHMAD, Kaiser; HUSSAIN, Zahid. Atypical MR lenticular signal change in infantile isovaleric acidemia. **Indian Journal Of Radiology And Imaging**, [S.L.], v. 26, n. 01, p. 131-134, jan. 2016. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-3026.178362>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- CAMPOS Júnior, D. ., & BURNS, D. (2017). Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria, 825–842.
- CHO, Jin Min; LEE, Beom Hee; KIM, Gu-Hwan; KIM, Yoo-Mi; CHOI, Jin-Ho; YOO, Han-Wook. Chronic intermittent form of isovaleric aciduria in a 2-year-old boy. **Korean Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 56, n. 8, p. 351, 2013. Korean Pediatric Society. <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2013.56.8.351>.
- COUCE, María L; ALDAMIZ-ECHEVARRÍA, Luís; A BUENO, María; BARROS, Patricia; BELANGER-QUINTANA, Amaya; BLASCO, Javier; GARCÍA-SILVA, María-Teresa; MÁRQUEZ-ARMENTEROS, Ana M; VITORIA, Isidro; VIVES, Inmaculada. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. **Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 62, n. 3, p. 355-360, 1 dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2016.144>.

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis del estudio piloto: MSUD, IVA y HCY (CBS). — Paula Cantero Muñoz, María del Carmen Maceira Rozas. — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento . en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad;2020.

EVANS, Maureen; TRUBY, Helen; BONEH, Avihu. The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 188, p. 163-172, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.048>.

KAYA, Namik; COLAK, Dilek; AL-BAKHEET, Albandary; AL-YOUNES, Banan; TULBAH, Sahar; DAGHESTANI, Maha; AL-MUTAIRI, Fuad; AL-AMOUDI, Mohammed; AL-ODAIB, Ali; AL-AQEEL, Aida I. Identification of a novel IVD mutation in a consanguineous family with isovaleric acidemia. **Gene**, [S.L.], v. 513, n. 2, p. 297-300, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.09.097>.

LAMBRECHT, Alix; PICHARD, Samia; MAUREY, Hélène; SEGARRA, Nuria Garcia; DRUNAT, Séverine; ACQUAVIVA-BOURDAIN, Cécile; PASSEMARD, Sandrine; BENOIST, Jean-François; FAURET-AMSELLEM, Anne-Laure; SCHIFF, Manuel. Angelman syndrome and isovaleric acidemia: what is the link?. **Molecular Genetics And Metabolism Reports**, [S.L.], v. 3, p. 36-38, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.03.004>.

MOHSEN, Al-Walid A.; VOCKLEY, Jerry. Kinetic and spectral properties of isovaleryl-CoA dehydrogenase and interaction with ligands. **Biochimie**, [S.L.], v. 108, p. 108-119, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2014.11.007>.

MÜTZE, Ulrike; HENZE, Lucy; GLEICH, Florian; LINDNER, Martin; GRÜNERT, Sarah C.; SPIEKERKÖETTER, Ute; SANTER, René; BLESSING, Holger; THIMM, Eva; ENSENAUER, Regina. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 857-870, 7 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12364>.

PINTO, A.; DALY, A.; EVANS, S.; ALMEIDA, M.F.; ASSOUN, M.; BELANGER-QUINTANA, A.; BERNABEI, S.; BOLLHALDER, S.; CASSIMAN, D.; CHAMPION, H.. Dietary practices in isovaleric acidemia: a european survey. **Molecular Genetics And Metabolism Reports**, [S.L.], v. 12, p. 16-22, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.02.001>.

ROCHA, J. C., DIOGO, L., CABRAL, A., & ALMEIDA, M. F. De. (2008). Consenso para o tratamento nutricional das acidúrias isovalérica, propiónica e metilmalónica. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 39(1), 30–40.

ROMÃO, Andressa; SIMON, Priscila Endlich Alves; GÓES, José Eduardo Coutinho; PINTO, Louise Lapagessede Camargo; GIUGLIANI, Roberto; LUCA, Gisele Rozone de; CARVALHO, Francisca Ligia Cirilo. APRESENTAÇÃO CLÍNICA INICIAL DOS CASOS DE ERROS INATOS DO METABOLISMO DE UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERÊNCIA: ainda um desafio diagnóstico. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 258-264, 31 jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017/35/3/00012>.

SAKAMOTO, Osamu; ARAI-ICHINOI, Natsuko; MITSUBUCHI, Hiroshi; CHINEN, Yasutsugu; HARUNA, Hidenori; MARUYAMA, Hidehiko; SUGAWARA, Hidenori; KURE, Shigeo. Phenotypic Variability and Newly Identified Mutations of the IVD Gene in Japanese Patients with Isovaleric Acidemia. **The Tohoku Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 236, n. 2, p. 103-106, 2015. Tohoku University Medical Press. <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.236.103>.

SEZER, Taner; BALCI, Oya. Infantile Spasms during Acute Metabolic Decompensation in an Infant with Isovaleric Acidemia. **Journal Of Clinical Neurology**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 376, 2016. Korean Neurological Association. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2016.12.3.376>.

SHIGEMATSU, Yosuke; HATA, Ikue; TAJIMA, Go. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 283-288, 4 maio 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9111-9>.

SZYMAŃSKA, Edyta; JEZELA-STANEK, Aleksandra; BOGDAŃSKA, Anna; ROKICKI, Dariusz; EMCZYŃSKA-SELIGA, Ewa Ehmke Vel; PAJDOWSKA, Magdalena; CIARA, Elżbieta; TYLKI-SZYMAŃSKA, Anna. Long Term Follow-Up of Polish Patients with Isovaleric Aciduria. Clinical and Molecular Delineation of Isovaleric Aciduria. **Diagnostics**, [S.L.], v. 10, n. 10, p. 738, 23 set. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10100738>.

TUNCEL, Ali Tunç; BOY, Nikolas; MORATH, Marina A.; HÖRSTER, Friederike; MÜTZE, Ulrike; KÖLKER, Stefan. Organic acidurias in adults: late complications and management. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 765-776, 15 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0135-2>.

WAJNER, Moacir; BARSCHAK, Alethéa G.; LUFT, Ana Paula; PIRES, Ricardo; GRILLO, Eugênio; LOHR, Alfredo; FUNAYAMA, Carolina; SANSEVERINO, Maria Teresa; GIUGLIANI, Roberto; VARGAS, Carmen R.. Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no brasil. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 77, n. 5, p. 1-15, out. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572001000500011>.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Academia isovalérica 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

Aminoácidos 2, 4, 6

Aprendizaje 49, 50, 52, 53, 55, 72

D

Diagnóstico 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 25, 26, 29

Doença de Tay-Sachs 24, 25, 26, 27, 28, 29

E

Educación superior 56, 70, 71, 72, 74, 75, 78, 79

Erros inatos 1, 2, 3, 4, 8, 10

Espécie dioica 12, 13, 22

Estética 40

Ética 40, 41, 42, 43, 44, 45

Experiencial 49

F

Florescimento 13, 15, 17, 18, 19, 22

I

Inserción 70, 72

Involucramiento 36, 70, 71, 73, 78

J

Jacarandá-caroba 15, 16, 58, 59, 60

L

Lucha libre 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39

M

Metabolismo 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10

Mídia digital 48

P

Parâmetros genéticos 23, 58, 61, 62, 65, 67, 69

Patrimônio cultural 31, 36, 37, 38, 39, 56

População 13, 15, 20, 21, 26, 46, 58, 59, 60, 61, 64, 65, 66, 67

R

Restauração florestal 58

Retención 70, 71, 73, 75, 76, 77

T

Terapêutica 9, 25, 27, 29

Teste de progênies 12, 13, 15, 16, 19, 20, 23, 58, 60, 61, 64, 65, 67

Transición 70, 73, 74, 79

Tratamento 1, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 24, 25, 26, 29, 69

Turismo 31, 36, 37, 38, 49, 52, 55

Turismo deportivo 31, 37, 38

GENÉTICA:

Demandas nacionais por ciência e tecnologia

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

GENÉTICA:

Demandas nacionais por ciência e tecnologia



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