



DIVERSIDADE GENÉTICA: PACIENTES QUIMÉRICOS E SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA

Genetic diversity: chimeric patients and their impacts on public health

José de Oliveira Alves Júnior¹, Amanda Barbosa Formiga¹, Davi Nathan Fernandes dos Santos¹, Gabriela do Vale Souza¹, Lorene Braz Nunes Silva¹, Wellington Cipriano Albuquerque¹.

¹Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande - PB, Brasil.

*Autor para Correspondência: joseoliveiraalves0106@gmail.com

RESUMO

Quimerismo é uma condição rara proporcionada pelo comportamento imprevisível do genoma humano, caracterizado pela incomum presença de mais de um material genético em um único indivíduo. Devido à existência desse duplo DNA, a vítima possui maiores chances de desenvolver doenças genéticas, cujo diagnóstico correto se torna um desafio para a equipe de saúde. Desse modo, objetivando avaliar o atendimento de pacientes quimeras em instituições de saúde e o desempenho profissional em lidar com essa situação, o grupo realizou uma revisão na literatura de trabalhos, ou registro de casos a partir da década de noventa nos buscadores científicos Google Scholar, PubMed, Scielo e Portal de Periódicos Capes de pacientes quimeras que procuraram ajuda médica para a patologia manifestada e obtiveram diferentes diagnósticos para seu problema. Notou-se que, em casos antigos, o índice de diagnósticos ineficazes para o grupo supracitado era maior. Entretanto, com o passar do tempo e com o avançar dos estudos e do aconselhamento genético, percebeu-se uma melhora na qualidade e velocidade em detectar a condição de quimera, oferecendo tratamentos mais adequados à vítima, como também, reparou-se que em profissionais



especializados na área genética tinham melhor atendimento, apesar de que ainda há uma necessidade de investimentos para o atendimento de indivíduos com distintas condições genéticas. Portanto, visto a complexidade da genética e a presença de patologias relacionadas a ela, é vital que haja diagnósticos eficientes e melhor desempenho profissional em analisá-los.

Palavras-chave: quimerismo; pacientes quimeras; diagnósticos; sistema de saúde.

ABSTRACT

Chimerism is a rare condition caused by the unpredictable behavior of the human genome, characterized by the unusual presence of more than one genetic material in a single individual. Due to the existence of this double DNA, the victim has greater chances of developing genetic diseases, whose correct diagnosis becomes a challenge for the health team. Thus, aiming to evaluate the care of chimera patients in health institutions and the professional performance in dealing with this situation, the group carried out a literature review of works, or case records from the nineties on in the scientific search engines Google Scholar, PubMed, Scielo and Portal de Periódicos Capes of chimera patients who sought medical help for the manifested pathology and obtained different diagnoses for their problem. It was noted that, in old cases, the rate of ineffective diagnoses for the aforementioned group was higher. However, with the passage of time and with the advancement of studies and genetic counseling, an improvement in the quality and speed of detecting the chimera condition was noticed, offering more adequate treatments to the victim, as well as, it was noticed that in professionals specialists in the genetic area had better care, although there is still a need for investments to care for individuals with different genetic conditions. Therefore, given the complexity of genetics and the presence of pathologies related to it, it is vital that there be efficient diagnoses and better professional performance in analyzing them.

Keywords: chimerism; chimera patients; diagnoses; health system.



INTRODUÇÃO

Historicamente, o termo quimerismo esteve associado às mais antigas histórias mitológicas da Grécia, mencionando uma criatura mista com características de diferentes animais em seu corpo (BULFINCH, 2002). No entanto, mesmo com o passar do tempo, o termo foi conservado pela comunidade científica para descrever indivíduos que possuíam mais de um material genético (Ácido Desoxirribonucleico ou DNA) em sua composição estrutural (RUIZ-ARGÜELLES *et al.*, 2004). Em seus estudos, Granzen (2014) afirma que a medicina assume essa condição como rara, entretanto, ela foi registrada pela primeira vez na década de 50 com o início dos avanços dos estudos genéticos, transparecendo a hipótese que casos de quimeras humanas podem ser mais comuns do que a sociedade imagina, portanto, isso demonstra como a variabilidade genética é crescente fomentando a importância, cada vez maior, do sistema de saúde compreender mais sobre essas condições para atendê-las corretamente.

Nessa realidade, Iriat *et al.* (2019) evidenciou que doenças de origem genética são um grande desafio a serem lidadas pelo sistema de saúde, pois elas afetam a estabilidade do meio coletivo visto a sua passagem por hereditariedade, ou seja, mesmo sendo raras, ou não, essas patologias também merecem ser tratadas. Desse modo, o quimerismo, por possuir a natureza supracitada, pode se manifestar em diversas doenças autoimunes ou estruturais sendo de difícil diagnóstico pela sua existência não ser tão conhecida ou, pelo fato de doenças genéticas, por vezes, não receberem imediata assistência (BERTOLLO *et al.*, 2013). Assim, tendo em vista tais situações, elaborou-se a seguinte pergunta norteadora: que impactos as diversidades genéticas, como o quimerismo, causam no sistema de saúde?

Tal questionamento e análise são importantes, porque, segundo o Ministério da Saúde, cerca de 80% das patologias denominadas raras possuem traços de origem ou total causa genética, surgindo de forma crônica no período neonatal ou adquirido durante a vida por alguma interação anormal do meio externo com o corpo humano, o que exige maiores cuidados da equipe médica profissional com esses pacientes. Dessa forma, o quimerismo exemplifica o que variabilidade genética transpassa: manifestação de enfermidades ligadas aos genomas que exige maior atenção pela saúde coletiva e que afeta, não só a vítima, como



também a família dos enfermos (LUZ *et al.*, 2016). Nesse sentido, Guedes e Diniz (2009) demonstraram que o treinamento profissional adequado para o correto diagnóstico e aconselhamento genético são essenciais para o auxílio social e psicológico de pacientes que passam por patologias genéticas. Portanto, é vista a importância de se buscar refletir e entender esse tema, visto que há um impacto social envolvido acerca da vitalidade que a população deve ter e em países, como no Brasil, a saúde é um direito universal e integral garantida pelo artigo 196 da Constituição Federal de 1988 (BRASIL, 2016), havendo essa promessa de oferecer acesso de qualidade à população, para manutenção da sua estabilidade física e psicológica. Assim, o objetivo central desse estudo foi promover essa reflexão por meio da revisão da literatura sobre essa temática visando facilitar o acesso da busca de quem se interessar em conhecer mais sobre o assunto.

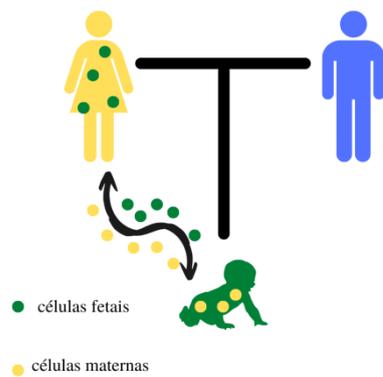
Manifestações mais comuns do quimerismo

Segundo os estudos de Luiz (2018), há duas manifestações do quimerismo: artificial e natural. O artificial consistiria na dualidade de material genética adquirida ao longo da vida por influência de fatores externos a que geram alterações na estrutura química interna do corpo, como rejeição de um órgão transplantado a um indivíduo, permitindo a aderência de um segundo DNA auxiliando no desenvolvimento de doenças perigosas. Ainda no estudo mencionado, o quimerismo natural consistiria na condição da doença adquirida ainda no desenvolvimento intrauterino com o neonato possuindo doenças crônicas, inicialmente, imprevisíveis por não serem notadas hereditariamente no perfil dos pais.

O estudo de Ana e Cunha (2016) demonstrou uma subdivisão dos quimerismos naturais mais comuns, sendo eles, dentre os descritos, o microquimerismo, ou quimerismo transplacentário, e o tetragamético. No microquimerismo fetal-materno ocorre o transporte bidirecional de células da gestante com o conceito, e vice-versa, ainda em período intrauterino, essas células contêm material genético de ambos e podem se alojar nos dois corpos compondo aquela estrutura (figura 1) e, posteriormente, em casos de um segundo filho, a gestante pode transmitir as células do primeiro filho e a dela (BARCELLOS; ANDRADE, 2004). Já no tetragamético, ocorre à fecundação de dois óvulos por dois

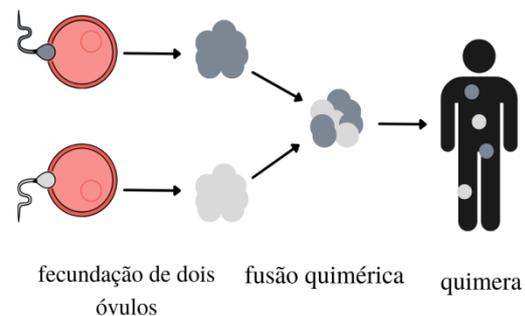
espermatozoides distintos e, ao iniciar a mitose, em algum momento ambos se fundem (figura 2) dando origem a um único ser (JIMÉNEZ *et al.*, 2015).

Figura 1: microquimerismo fetal-materno



Fonte: Afonso, 2020

Figura 2: quimerismo tetragamético



Fontes: Gabrich e Fonseca, 2016

É válido esclarecer que, como supracitado, o quimerismo artificial tem a mesma lógica do microquimerismo, em que, alguma adversidade externa (como transplantes) invade o corpo com seu material genético alojando-se e desencadeando perturbações.

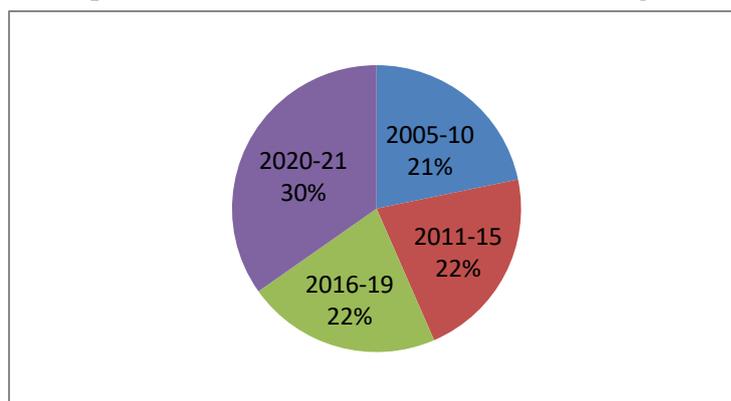
MATERIAL E MÉTODOS

Para esse estudo, a equipe de pesquisa realizou um levantamento descritivo usando a abordagem quali-quantitativa pela procura de trabalhos científicos publicados em ordem cronológica, partindo da década de noventa, que tratavam do tema através da descrição do aconselhamento genético e como a diversidade genética tem impacto na saúde pública por meio do atendimento desses pacientes nesse sistema, utilizando por base as vítimas da condição de quimerismo, tratando como o genoma humano é propício o suficiente para gerar novas condições genéticas exigindo um atendimento eficiente, vital e de qualidade para todos, independente do seu problema enfrentado.

Assim, sabendo-se que a pergunta norteadora foi vital para a construção do foco dessa escrita, esse trabalho foi realizado em três etapas, sendo a primeira a procura e

colhimento dos trabalhos científicos e demais obras acadêmicas que abordam ou agregam ao estudo na área de doenças genéticas, atendimento na saúde coletiva e como ocorre a interação dos pacientes essas comorbidades crônicas com o sistema de saúde que é oferecido. A procura do material foi feita pela utilização de buscadores acadêmicos como PubMed, Google Scholar, a Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Science Direct e o Portal de Periódicos Capes, colhidos artigos, resumos, dissertações e notícias de pacientes quiméricos noticiados na mídia em redes com a BBC News Brasil. A segunda etapa foi a síntese do material buscado, revisando e incluindo-o através de critérios previamente selecionados como a forma de abordar o assunto de forma sucinta, de fácil compreensão, e rica a ponto de sanar quaisquer dúvidas que surjam com a leitura do conteúdo e que estejam no limite cronológico posto pelo grupo. O gráfico 1 demonstra o percentual de estudos retirados nos diferentes períodos, considerados mais recentes pela equipe e, portanto, que possuem maior número de publicações achadas.

Gráfico 1: percentual de estudos encontrados cronologicamente



Fonte: dados da pesquisa

Como tal, algumas das obras selecionadas retratavam o tratamento profissional frente a pacientes com complicações manifestadas pela sua genética, como as pacientes quimeras, buscando verificar o desempenho profissional e a forma com que o sistema de saúde lidou com a situação. Foram descartados trabalhos que não atendiam aos critérios de seleção ou que apresentavam abordagem sem riqueza ou esclarecimento do assunto.

Na terceira etapa, realizou-se a reunião de todos os estudos inclusos pelos critérios para se realizar a síntese de resultados, analisando o impacto que pessoas com variabilidades genômicas, principalmente quimeras, traziam como reflexão ao sistema de saúde e seu atendimento. Logo, também foram analisadas situações que a ajuda profissional foi tida por eficiente ou tardia considerando o ambiente e estrutura fornecidos para esses atendimentos. Desse modo, a reunião para a escrita foi realizada quando toda a equipe chegou a uma conclusão unânime.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 sintetiza, de forma geral, os casos de quimeras encontrados na literatura utilizada, relatando a conduta profissional e registrando o impacto que a diversidade genética pode causar na saúde pública e na abordagem profissional.

Quadro 1: Análises de casos quimeras e da conduta profissional refletindo o tratamento da saúde pública

Autor	Título	Descrição do caso quimera	Conduta profissional
Aguiar <i>et al.</i> , 2008	Hermafroditismo verdadeiro – relato de caso	Homem, 26 anos, com queixa de menúria e mastalgia, sendo identificadas mamas hipertróficas e presença de útero e ovário.	O paciente foi submetido à mamoplastia bilateral e histerectomia, os estudos realizados evidenciaram com precisão o diagnóstico de Hermafroditismo Verdadeiro. Posterior às intervenções cirúrgicas, o paciente evoluiu com a conclusão da sintomatologia e melhorou da dificuldade de convívio social.
Alpízar Miranda, 2009	Quimerismo genético um nuevo paradigma para la medicina legal	Paciente de 52 anos com insuficiência renal como consequência da Glomeruloesclerose segmentar focal. Na preparação para o transplante, foi realizado um teste de histocompatibilidade, o qual sugeriu que a paciente não seria mãe biológica de seus filhos.	A paciente, então, passou por diversos testes laboratoriais que, por fim, determinaram a presença de 2 populações de células no seu tecido tireoidiano, com 2 tipos de DNAs diferentes. Tal diagnóstico evidencia, portanto, a hipótese de quimerismo tetragamético, em que durante a gestação ocorre a fusão de 2 embriões do mesmo sexo.
Freire <i>et al.</i> , 2018	Lúpus neonatal – relato de caso com achados	Paciente masculino, parto normal, apresentou já ao	Após o nascimento, o paciente foi encaminhado para a



	exuberantes	nascimento lesões eritematocrostosas e exulceradas localizadas na face, tronco e membros, além de mãos e pés em descamação.	realização de diversos exames. No exame laboratorial evidenciou-se plaquetopenia (nível excepcionalmente baixo de plaquetas no sangue). Já com os resultados do exame clínico dermatológico levantou-se a hipótese do diagnóstico de lúpus neonatal. Por fim, foi sugerido um tratamento expectante com a orientação de não exposição ao sol e de consultas regulares com pediatra e dermatologista. Um mês após a consulta inicial, ocorreu regressão das lesões subcutâneas, com uma melhora evidente do caso clínico.
Reda; Martins, 2013	The differential diagnosis of inflammatory joint disease in maternal-fetal microchimerism	Caso de quimerismo em que a doadora do Hemocentro Regional de Guarapuava-PR, com três gestações do sexo masculino, apresentou dor articular antes da última doação.	Foi identificado na paciente as células fetais ainda presentes na sua circulação mesmo após 20 anos da última gestação. Os exames laboratoriais mostram um possível término da imunotolerância às células fetais circulantes na doadora e, desse modo, a hipótese de doença de “enxerto-versus-hospedeiro” foi elaborada para explicar a doença articular manifestada pela doadora. Assim, os usos adequados dos métodos laboratoriais permitiram o diagnóstico preciso para definir a causa do quadro clínico.
Tavares <i>et al.</i> , 2009	Lúpus eritomatoso neonatal	Este é um caso clínico de um recém-nascido que apresentava lesões de vasculite cutânea, esplenomegalia e plaquetopenia persistente.	Na biópsia de pele revelou atrofia da epiderme e depósitos dérmicos intersticiais de mucina que atingiam o tecido celular subcutâneo. A paciente passou por terapia antibiótica empírica e consultas com hematologista, mas, ainda assim, aos 7 meses de idade desenvolveu dermatite atópica sendo realizado um novo controle analítico e a mãe foi direcionada para outra consulta de Medicina Interna.



			Nota-se, portanto, com este caso, que o Lúpus Eritematoso Neonatal por ser uma doença rara e a maioria das mães serem assintomáticas, o diagnóstico preciso e um tratamento adequado para os pacientes ainda é extremamente difícil tornando-se um desafio para a saúde pública.
Madan, 2020	Natural human chimeras: A review	Paciente de 33 anos curiosa sobre uma mancha vermelha em meio ao seu tórax. Assistiu a um documentário sobre o assunto de quimeras humanas de resolver investigar sobre	Realizado testes de DNA para checar a presença do duplo material genético, justificando que por causa do quimerismo a paciente teria problemas imunológicos e alergias, devido à presença dos vestígios da sua irmã absorvida ainda na fase intrauterina.

Fonte: dados da pesquisa

Notou-se uma desigualdade de desempenho profissional no manejo das variedades genéticas oriundas das manifestações da condição quimérica. Dessa forma, em casos antigos, os exames se apresentaram como não tão eficazes e rápidos, todavia, qualidade e velocidade do sistema de saúde, refletida na conduta profissional, foram evoluindo conforme o tempo. Isso se dá, visto que, com o decorrer do tempo os estudos acerca da variedade genética e consequente manifestação e aconselhamento de suas doenças foi evoluindo com o tempo, alcançando cada vez mais profissionais (BERTOLLO *et al.*, 2013).

No entanto, o aprimoramento de estudos sobre o genoma humano se demonstra essencial, pois, como visto na tabela 1, a existência de indivíduos com essa anormalidade pode dificultar seu rastreamento frente a manifestação de alguma doença, como também, dificultar outros exames realizados que tem por base a leitura do material genético, como no caso dos exames de DNA para a perícia (ARCABASCIO, 2007). Essa hipótese também é confirmada nos estudos de Ana Virgínia e Gabriela Fonseca (2016) e por Luciene Luiz (2018), que elucidaram o caso da paciente Karen Kegan que, em 1998, realizou exames para transplante renal e obteve o resultado de que, supostamente, não era a mãe dos seus filhos e, pela inicial ineficaz conduta profissional do sistema de saúde em lidar com essa situação, a



vítima quase perdeu a guarda dos seus filhos. Felizmente os mesmos estudos narram que o caso de Karen Kegan foi resolvido quando o juiz, que também acompanhou o parto dos primeiros filhos da paciente, pediu melhores exames de DNA confirmando que Karen era uma quimera e também genitora dos seus filhos. O caso da Kegan é explicado pela possível absorção de um irmão seu ainda no período intrauterino, caracterizando um caso de quimerismo tetragamético (YU *et al.*, 2002).

A literatura é clara em demonstrar que a hereditariedade é responsável por passar mutações como a trabalha, pois, essas anormalidades podem não se manifestar, inicialmente, como uma doença exigindo que haja um maior desempenho da rede de saúde em lidar com essas situações (PATTERSON, 2010). Nesse sentido, o incentivo e investimento na especialização de profissionais para lidarem com a adversidade genética no meio da saúde coletiva em que estão inseridos é de extrema necessidade (BERTOLLO *et al.*, 2013).

Entretanto, casos de variabilidade genética passaram a ser melhores documentados pela mídia jornalística, em redes como a BBC News Brasil que noticiou o caso de quimerismo manifestado em irmãos siameses, suas formas e resultados na separação, aumentando a representatividade desses grupos. A abordagem midiática pode se tornar interessante para incentivar aqueles que possuem alguma anormalidade em sua estrutura corporal a procurar ajuda e investiga-la, assim como ocorreu com a paciente Taylor Muhl que, como citado, descobriu sua condição após acompanhar uma matéria sobre esse assunto. A profilaxia urgente pode ser muito eficaz contra manifestações mais graves do quimerismo, como no lúpus eritomatoso neonatal, em que, o corpo do neonato, por apresentar diferentes materiais genéticos, pode desencadear reações autoimunes do corpo combatendo a si mesmo e tornando-se mais fraco (BRAVO *et al.*, 2002). Cogitar a hipótese de que alguns enfermos, aparentemente confusos em exames tradicionais, podem encontrar respaldo quanto na avaliação genômica é uma alternativa viável, visto que muitas anormalidades se manifestam, por vezes, como enfermos mais comuns, apresentando alterações na pele como reações alérgicas como também ocorrem em algumas ocorrências de quimerismo confundidos por dermatites já que pode haver aparição de lesões e aumento no volume da pele (BODNI, 2013). Ademais, o incentivo em mais estudos envolvendo a adversidade gênica ajudaria o



sistema de saúde a lidar com variações não costumeiramente presentes e saber lidar com elas sem fornecer reforço discriminatório ou de preconceito, aporte necessário para alguns grupos com fenótipos bem marcantes como no caso das quimeras hermafroditas, caracterizada pela presença de fisionomias de ambos os sexos (SCHOENLE *et al.*, 1983).

Portanto, com o avançar da sociedade, possuir diagnósticos mais eficazes e competentes com relação ao assunto se torna importante para conferir maior qualidade de vida para todos os habitantes do tecido social.

CONCLUSÕES

Tendo conhecimento dos resultados do estudo, conclui-se que houve melhora na qualidade com o que o sistema de saúde aprendeu a lidar com a adversidade genética. Essa adaptação adveio em conjunto com o incentivo de estudos e do aconselhamento genético, demonstrando que para a conduta profissional e o aporte a pessoas com enfermos genéticos melhora é necessário ter estruturação e investimentos na especialização dos profissionais da saúde. Além disso, a representatividade desse grupo é importante para haver incentivo na investigação em caso de anormalidade que existam ou surjam em sua estrutura corporal.

REFERÊNCIAS

- AFONSO, Ana Rita Martins. **Microquimerismo Fetal e Saúde da Mulher**. 2020. Dissertação (mestrado integrado para obtenção do grau mestre em medicina) – Universidade Beira Interior, 2020. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/10669/1/7469_15905.pdf. Acesso em 18 out. 2021.
- AGUIAR, Maurício Figueiredo Massulo; DIAS, Dayana Bitencourt; FERREIRA, Eleonora Arnaud Pereira *et al.* **HERMAFRODITISMO VERDADEIRO – RELATO DE CASO**. p. 6. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0101_5907/2008/v22n4/a2271.pdf. Acesso em 20 out. 2021.
- ALPÍZAR, José Luís Quirós; MIRANDA, Kattia E. Alpízar. Quimerismo Genético un nuevo paradigma para la medicina legal. ASOCOMEFO - **Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica**, Costa Rica, vol. 26, n.2, p.1-6.setembro. 2009.



Disponível em: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v26n2/a05v26n2.pdf>. Acesso em 10 out. 2021.

ARCABASCIO, Catherine. Chimeras: Double the DNA - Double the Fun for Crime Scene Investigators, Prosecutors, and Defense Attorneys? **Faculty Scholarship**, v. 40, p. 435, 2007. Disponível em: https://nsuworks.nova.edu/law_facarticles/39. Acesso em 20 nov. 2021.

A volta para casa de gêmeas siamesas após mais de 50h de cirurgias para separação. **BBC News Brasil**, Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-54608964>. Acesso em 20 out. 2021.

BARCELLOS, Karin Spat Albino; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. Microquimerismo fetal-materno nas doenças reumáticas auto-ímmunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, p. 53–61, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/JmZqBWGWQqYgnvrGwtcKBvb/?lang=pt>. Acesso em 12 out. 2021.

BERTOLLO, Eny Maria Goloni; CASTRO, Rodrigo; CINTRA, Mariangela Torreglosa Ruiz; *et al.* O processo de Aconselhamento Genético. p. 7, 2013. Disponível em: [https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_\(Volume_20\(1\)_2013_jan-mar.pdf](https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_(Volume_20(1)_2013_jan-mar.pdf). Acesso em 19 nov. 2021.

BODNI, Rosa Ana. Microquimerismo en dermatología. **Dermatología Argentina**, v. 19, n. 1, p. 48–52, 2013. Disponível em: <https://dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/957/604>. Acesso em 14 out. 2021.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Presidência da República, [2016]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm. Acesso em: 5 dez. 2021.

BRAVO, Tania Cristobo; FERNÁNDEZ, Irene Guerrero; BRINGUES, Julieta Salellas; MARGENAL, Héctor Zayas. Lupus Eritomatoso Neonatal. **Acta Pediatr Méx**, v. 23, n. 5, p. 1-4. 2002. Disponível em: http://189.203.43.34:8180/bitstream/20.500.12103/1544/1/ActPed2002_45.pdf. Acesso em 17 nov. 2021.

BULFINCH, Tomas. O livro de ouro da mitologia: (a idade da fábula): história de deuses e heróis. Tradução David Jardim Júnior. 26 ed. Rio de Janeiro: Ediouro Publicações S/A, 2002.

Caso de Leucemia Aguda agressiva com características clínico-patológicas distintas de Leucemia Mieloide Crônica em fase blástica. p. 16. Disponível em: <https://repositorio->



aberto.up.pt/bitstream/10216/52781/2/TESE%20%20caso%20de%20leucemia%20aguda%20Oagressiva%20com%20caractersticas.pdf. Acesso em 10 out. 2021.

Constituição da República Federativa do Brasil - Art. 196. Disponível em: https://www.senado.leg.br/atividade/const/con1988/con1988_15.03.2021/art_196_.asp. Acesso em 14 out. 2021.

FREIRE, Karina; GUIMARÃES, Hannah; MENDES, Cristiane; *et al.* Neonatal lupus: case report with exuberant findings. **Residência Pediátrica**, v. 8, n. 3, p. 147–150, 2018. Disponível em: <http://residenciapediatrica.com.br/detalhes/355/lupus%20neonatal-%20relato%20de%20caso%20com%20achados%20exuberantes>. Acesso em 20 out. 2021.

GABRICH FONSECA FREIRE RAMOS, Ana Virgínia; RODRIGUES BELO DA CUNHA, Lorena. Um outro eu: o caso das quimeras humanas. **Revista de Bioética y Derecho**, n. 38, p. 101–117, 2016. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1344/rbd2016.38.17048>. Acesso em 22 out. 2021.

GRANZEN, Robert. The Human Chimera: Legal Problems Arising From Individuals with Multiple Types of DNA. **Law School Student Scholarship**, 2014. Disponível em: https://scholarship.shu.edu/student_scholarship/485. Acesso em 15 nov. 2021.

GUEDES, Cristiano; DINIZ, Debora. A ética na história do aconselhamento genético: um desafio à educação médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 33, p. 247–252, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S010055022009000200012>. Acesso em 20 out. 2021.

IRIART, Jorge Alberto Bernstein; NUCCI, Marina Fisher; MUNIZ, Tatiane Pereira; *et al.* Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 3637–3650, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2019.v24n10/3637-3650/pt/>. Acesso em 02 dez. 2021.

JIMÉNEZ, Isabel Arce; CUBILLO SUAREZ, Walter; HÜTT CENTENO, Erika; *et al.* Implicaciones médico legales del Quimerismo. **Medicina Legal de Costa Rica**, v. 32, n. 1, p. 102–108, 2015. Disponível em: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-00152015000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=es. Acesso em 20 out. 2021.

LUIZ, Luciene Freitas. **Quimeras Humanas e a Questão do DNA como Prova Irrefutável na Filiação**. 2018. Monografia (graduação em bacharelado em direito) – Faculdade de Ciências Jurídicas Sociais. 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/12512/1/211274334%20Luciene%20Luiz.pdf>. Acesso em 29 out. 2021.



MADAN, Kamlesh. Natural human chimeras: A review. **European Journal of Medical Genetics**, v. 63, n. 9, p. 103971, 2020. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103971>. Acesso em 8 nov. 2021.

Ministério da Saúde - Governo Federal do Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em:
<https://www.gov.br/saude/pt-br/pagina-inicial>. Acesso em 20 out. 2021.

PAIS, Telma Elisa Neto. Síndrome de Wiskott-Aldrich : a propósito de um caso clínico. 2020. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/47496>. Acesso em 20 out. 2021.

PATTERSON, Luccy. Um olhar sobre as doenças genéticas – Science in School, 2010. Disponível em: <https://www.scienceinschool.org/pt-pt/article/2010/insight-pt-pt/>. Acesso em 9 out. 2021.

REDA, Seme Youssef; MARTINS, Marina Lobato. The differential diagnosis of inflammatory joint disease in maternal-fetal microchimerism. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 6, p. 406–409, 2013. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/Nvt9m6VY5pmYLhMT6frKtFv/?format=pdf&lang=en>. Acesso em 17 out. 2021.

RUIZ-ARGÜELLES, Guillermo J; BORDES-AZNAR, Javier; DÍAZ-CABALLERO, Norma. La importancia del quimerismo en medicina. v. 140, n. 5, p. 4, 2004. Disponível em:
<http://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v140n5/v140n5a18.pdf>. Acesso em 18 nov. 2021.

SANTOS LUZ, Geisa dos; SILVA, Mara Regina Santos da; DEMONTIGNY, Francine. PRIORITY NEEDS REFERRED BY FAMILIES OF RARE DISEASE PATIENTS. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 25, n. 4, 2016. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072016000400311&lng=en&tlng=en. Acesso em 20 out. 2021.

SCHOENLE, E.; SCHMID, W.; SCHINZEL, A.; *et al.* 46,XX/46,XY chimerism in a phenotypically normal man. **Human Genetics**, v. 64, n. 1, p. 86–89, 1983. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00289485>. Acesso em 28 out. 2021.

TAVARES, Hugo Braga; RAMOS, Lia; ANTUNES, Marika Bini; BARBOT, José; ROSÁRIO, Conceição; TAVEIRA, Miguel. Lúpus Eritomatoso Neonatal. **Nascer e Crescer revista do hospital de criança maria pia**, v. 18, n. 3, p. 1-3, 2009. Disponível em:
https://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1252/1/LupusEritomatoso_18-3.pdf. Acesso em 2 nov. 2021.

YU, Neng; KRUSKALL, Margot S.; YUNIS, Juan J.; *et al.* Disputed Maternity Leading to Identification of Tetragametic Chimerism. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 20, p. 1545–1552, 2002. Disponível em:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa013452>. Acesso em 20 out. 2021.