



Weinmann Serdil







AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA DA MULHER IDOSA

A importância do check-up anual no combate às doenças benignas e malignas que acometem mulheres com mais de 60 anos

CONFIRA TAMBÉM: ✓ Cardiologia ✓ Endocrinologia ✓ Ginecologia ✓ Oncologia ✓ Pediatria



Grupo Fleury inaugura maior Núcleo Técnico Operacional da América Latina para exames especializados

-  ALTO GRAU DE INOVAÇÃO
-  ALTA ESPECIALIZAÇÃO
-  MAIOR PRODUTIVIDADE
-  NOVAS METODOLOGIAS



Aponte sua câmera
para o QR Code e
saiba mais



Há quase um século de história traçando tendências na saúde brasileira, o **Grupo Fleury** realiza mais um movimento de pioneirismo e inovação e inaugura o maior **Núcleo Técnico Operacional** da América Latina para exames especializados.

Com uma área instalada de **8.500 m²**, na Zona sul de São Paulo, o novo espaço triplica a capacidade produtiva, chegando a **500 mil testes** processados por dia, e um total de **120 milhões por ano**.

O novo núcleo segue atendendo a grande demanda do Estado de São Paulo, além de todas as nossas operações no Brasil e laboratórios do setor de diagnósticos em países como México, Chile e Colômbia.

A área de pesquisa e desenvolvimento é um dos pilares fundamentais de crescimento do **Grupo Fleury**, por isso implementamos uma nova linha de automação que simplifica os processos de análises com alto grau de qualidade e sem intervenção humana.

E como sustentabilidade está presente em nosso DNA, todo o planejamento e execução desse projeto contemplou práticas de eficiência, sustentabilidade, além de bem-estar dos nossos colaboradores e médicos.

Caminhamos de forma consistente, com o firme compromisso de sermos o mais relevante ecossistema de saúde do País, sendo cada vez mais acessível, mais integrado e mais sustentável.



GRUPO FLEURY NO BRASIL, EXCELÊNCIA E COMPROMISSO



Linhas de negócio

- 📍 **Unidades de Atendimento:** 300 unidades em dez estados e no Distrito Federal
- 📍 **Operações em Hospitais:** realização de diagnósticos para 31 hospitais, tanto de análises clínicas quanto de imagem e outras especialidades.
- 📍 **Laboratório de Referência:** exames de alta complexidade para laboratórios, hospitais e clínicas em todo o Brasil.

Grupo Fleury

- 📍 **Portfólio amplo em Medicina Diagnóstica:** cerca de 3,5 mil testes em 37 diferentes áreas.
- 📍 **6,8 milhões de atendimentos e mais de 60 milhões de exames realizados em 2021.**
- 📍 **Quadro de 13,7 mil colaboradores e 3,8 mil médicos.**
- 📍 **Receita bruta de R\$ 4,2 bilhões em 2021.**

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.



Instagram Facebook @laboratorioweinmann weinmann.com.br

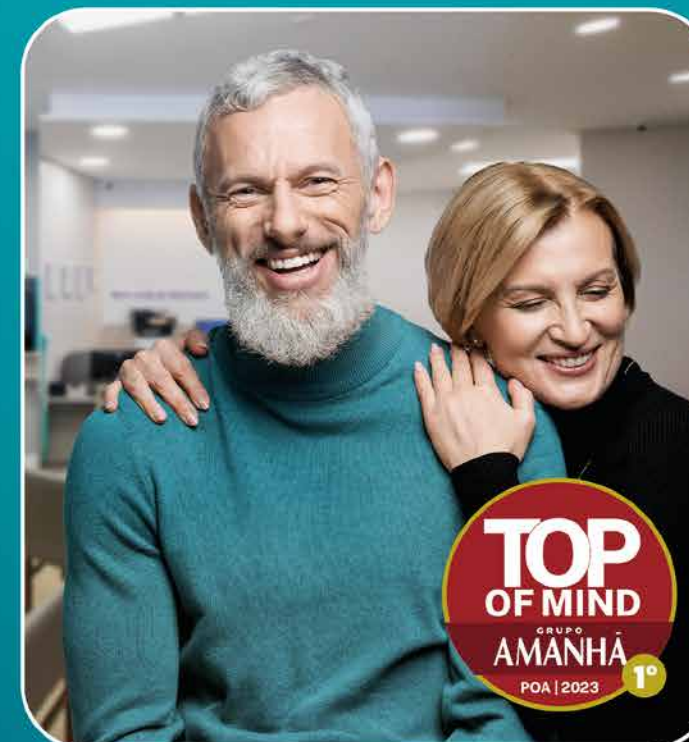
Laboratório Weinmann, pela 12ª vez, o Laboratório de Análises Clínicas **mais** lembrado pelos gaúchos.

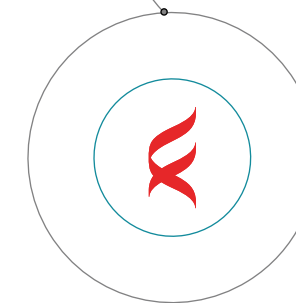
Este é o reconhecimento pelo trabalho de excelência que entregamos diariamente a nossos clientes e pacientes, sempre com **respeito, dedicação e carinho** em todos os momentos. **Muito obrigado!**

Laboratório Weinmann acabou de postar uma foto. 30s

Laboratório Weinmann agora O resultado já saiu!

Weinmann





A coleta domiciliar do **Weinmann** oferece toda a qualidade e excelência dos nossos laboratórios para o seu paciente realizar exames em casa, no trabalho ou onde preferir. **E sem pagar nada a mais por isso!***



Diversos tipos de exames com praticidade, conforto e qualidade:

- + Agendamento de membros da mesma família em um único dia
- + Equipe qualificada para realizar a coleta em todas as idades
- + Isenção da taxa de visita
- + Portfólio completo para exames laboratoriais, **incluindo testes para Covid-19**

*Mediante apresentação do voucher promocional



Weinmann VAI ATÉ VOCÊ

CUIDANDO DO SEU PACIENTE, E
DE TODA A FAMÍLIA, ONDE ESTIVER

Responsável Técnico:

Dra. Kátia Zanotelli Fassina - CRM: 23.034

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

Dra. Ana Carolina Silva Chuery

Dra. Bárbara G. Silva

Dra. Fernanda Aimee Nobre

Dra. Maria do Socorro Pinheiro Margarido

Dr. Octavio Augusto Bedin Peracchi

Gerente de Marketing:

Sandra Marcellos

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella (MTB 30.628)

Criação e Design Gráfico:

PariseCom

Direção de Arte:

Sérgio Parise

Diagramação:

Alessandra Velini

Alexandre Barros

Felipe Neves

Impressão:

Maistype

	10	NEUROLOGIA ▶ Nova classificação dos gliomas pediátricos segue a recomendação da OMS, que propõe diagnóstico integrado radiofenotípico, histológico e molecular dessas condições
	18	ONCOGENÔMICA ▶ Painel somático para tumores do SNC contribui para a classificação de gliomas e neoplasias neurogliais
	24	PAINÉIS MULTIGENES ▶ Chegam novas opções para investigar as síndromes de predisposição ao câncer hereditário
	28	GENÔMICA ▶ Painel genético germinativo para investigação de câncer de pâncreas hereditário auxilia o diagnóstico da neoplasia
	30	INFECTOLOGIA ▶ Painéis para arboviroses contribuem com o diagnóstico diferencial dessas infecções
	32	INFECTOLOGIA NA PRÁTICA ▶ Quais são as principais infecções congênitas e suas manifestações clínicas
	36	GERIATRIA ▶ Avaliação ginecológica da mulher idosa é importante aliada na manutenção da qualidade de vida nessa faixa etária
	42	SAÚDE DA MULHER ▶ Marcador HE4 pode ser utilizado para indicar a probabilidade de malignidade em casos de lesões ovarianas
	46	EXPERIÊNCIA ONCOTYPE ▶ Especialista convidado compartilha sua prática clínica em casos de câncer de mama
	50	ENDOCRINOLOGIA ▶ Saiba mais sobre as principais características e os métodos diagnósticos relacionados à hipertensão endócrina
	56	CARDIOLOGIA ▶ Conheça a amiloidose cardíaca, doença rara, de caráter progressivo e que pode estar associada a processos imunológicos

ERRATA EDIÇÃO 12: Endocrinologia (página 66): Na interpretação de resultado do uso do marcador molecular Mir-Thype, o valor preditivo negativo (VPN) correto em classificações Bethesda III e IV é 95%, e o risco de malignidade em um resultado positivo nas mesmas categorias é 66%. Na tabela, Performance do Teste, o valor VPP correto é 66%.

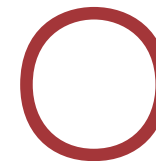
EM BUSCA DA MELHOR SOLUÇÃO DIAGNÓSTICA

Com o crescente aumento da expectativa de vida da população, a área de geriatria vem ganhando destaque ao longo dos anos, sempre buscando melhorar a qualidade de vida dos idosos. Nesse sentido, nossa matéria de capa, Avaliação ginecológica da mulher idosa, apresenta algumas transformações que o envelhecimento provoca no organismo feminino, mostrando como a consulta anual e a realização dos exames periódicos contribuem para a diminuição dos riscos de doenças nessa parcela da população. E por falar em saúde da mulher, enquanto a Infectologia na Prática dá início a uma série de conteúdos sobre infecções no período gestacional, introduzindo, neste primeiro artigo, as principais condições e suas respectivas manifestações clínicas, a sessão Experiência Oncotype DX® traz um estudo de caso apresentado pela médica oncologista convidada, Dra. Cristina Rocha de Medeiros Miranda, que mostra como o exame foi fundamental para a definição da melhor conduta clínica de paciente com câncer de mama.

A edição traz ainda um importante debate sobre os tumores do sistema nervoso central (SNC) na população pediátrica. Isso porque, com a recém-publicada 5ª edição da classificação da Organização Mundial da Saúde, os gliomas pediátricos se tornaram um grupo independente. Nossos especialistas expõem a atual recomendação de um diagnóstico integrado radiofenotípico, histológico e molecular desse grupo de neoplasias, com enfoque no papel das alterações genéticas na identificação precisa da lesão e na predição do comportamento desses tumores. Dando sequência ao tema, apresentamos o painel somático para tumores do SNC, exame realizado por sequenciamento de nova geração (NGS) que, no contexto atual, tem relevante utilidade na avaliação dessas condições. Ainda na seara da Genômica, desde que o Grupo Fleury incorporou o método NGS, dezenas de painéis multigenes já foram desenvolvidos, contribuindo para a investigação de doenças raras, síndromes genéticas e câncer. Nesta edição, a revista destaca justamente os painéis hoje disponíveis chamando a atenção para as últimas novidades postas em rotina, como o CancerPrime, o Fast Cancer e o painel para câncer de pâncreas hereditário, além de descrever outras 11 opções de testes com grande utilidade no contexto da Oncogenômica. O mesmo raciocínio de favorecer o diagnóstico diferencial se aplicou ao desenvolvimento de dois painéis para arboviroses, um reduzido e outro ampliado, que permitem detectar os não raros casos de coinfeções e eliminam a possibilidade da reatividade cruzada, comum em sorologias. A edição traz ainda um interessante artigo na área da Cardiologia, com uma abordagem sobre a amiloidose cardíaca, a partir das suas características clínicas e dos diferentes métodos que contribuem para o seu diagnóstico. Por fim, abordamos as principais características e os métodos diagnósticos relacionados à hipertensão endócrina. Damos boas-vindas às nossas edições de 2023, com a perspectiva de muitas inovações ao longo do ano, sempre reforçando nosso propósito de auxiliá-lo no melhor diagnóstico do seu paciente. Boa leitura!



Katia Zanotelli Fassina
Assessoria Médica
Grupo Fleury



ALÉM DA NEUROIMAGEM:

DIAGNÓSTICO INTEGRADO
RADIOFENOTÍPICO, HISTOLÓGICO
E MOLECULAR DOS GLIOMAS
DO TIPO PEDIÁTRICO

Alterações e
mutações genéticas
ajudam a prever
o comportamento
desses tumores

s tumores do sistema nervoso central (SNC) são as neoplasias sólidas mais frequentes na infância. Embora compartilhem características histológicas semelhantes, os gliomas que ocorrem principalmente em adultos (denominados “tipo adulto”) e os que ocorrem principalmente em crianças (denominados “tipo pediátrico”) diferem substancialmente em termos de comportamento biológico e prognóstico. O reconhecimento dessas diferenças clínicas tem sido motivo de debate na literatura médica e, mais recentemente, a demonstração de características moleculares específicas tornou possível tal distinção. Assim, na recém-publicada 5ª edição da Classificação dos Tumores do SNC da Organização Mundial de Saúde (OMS), os gliomas pediátricos se tornaram um grupo independente pela primeira vez e foram posteriormente subclassificados em gliomas difusos de baixo e alto grau do tipo pediátrico.

Como conceito introdutório, as mutações do gene da isocitrato desidrogenase (*IDH*) são reconhecidas como o principal marcador genético diagnóstico e prognóstico dos tumores gliais difusos do tipo adulto. Tumores *IDH*-mutados têm menor agressividade biológica quando comparados aos do tipo *IDH* selvagem, independentemente dos achados histológicos, o que permite, inclusive, em determinadas condições, o diagnóstico de glioblastoma pela definição molecular. No caso dos tumores do tipo pediátrico, tanto para os de baixo grau quanto para os de alto grau, o *IDH* é sempre selvagem e esta é uma condição excludente. Se houver mutação do *IDH*, de acordo com a classificação, o glioma é do tipo adulto, embora eventualmente possa ocorrer em adolescentes. Nos gliomas tipo pediátrico são outras as vias genéticas e moleculares envolvidas, algumas das quais serão abordadas nesta oportunidade. ►

Gliomas difusos pediátricos de baixo grau

Ao abordarmos os gliomas difusos pediátricos de baixo grau vale reforçar que os avanços no entendimento das bases genéticas deste grupo de neoplasias permitem que reconheçamos que arquiteturas genéticas e epigenéticas estão associadas a grupos etários específicos, regiões cerebrais específicas e variantes morfológicas também específicas, o que nos permite uma melhor caracterização e classificação destas entidades, especificamente em tumores com fenótipos histológicos muitas vezes sobrepostos. Trata-se de um grupo heterogêneo de lesões cerebrais associadas à epilepsia em crianças e adultos jovens e que exibem grande espectro de variantes morfológicas, com alterações genéticas que abrangem principalmente a via da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) e rearranjos *MYB* ou *MYBL1*.

A MAPK é uma das vias oncogênicas mais frequentemente implicadas no câncer humano.

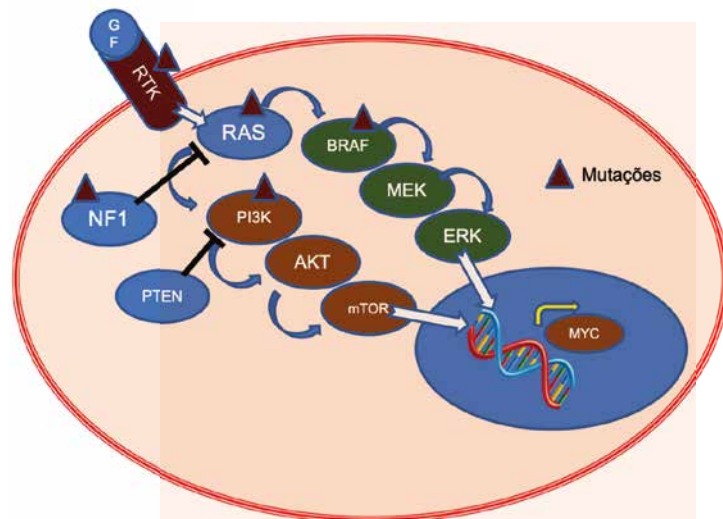


Figura 1
A via MAPK envolve a ligação de um fator de crescimento a um receptor tirosina quinase, que por sua vez ativa o transdutor de sinal RAS, provocando transitoriamente duas cascatas de reações, uma envolvendo BRAF, MEK e ERK e a outra envolvendo PI3K e mTOR. Essas vias de sinalização finalmente convergem ao núcleo, onde estimulam fatores de transcrição, como MYC, que ativam genes promotores de crescimento e multiplicação celular. Adaptado de doi.org/10.1148/rg.2018180109.

Envolve a ligação de um fator de crescimento a um receptor tirosinoquinase que ativa vias de sinalização que finalmente convergem ao núcleo celular, onde estimulam fatores de transcrição que, por sua vez, promovem a ativação de genes promotores de crescimento e multiplicação celular (figura 1). A proteína BRAF é um regulador crucial da via MAPK e a mutação de seu gene é a mais comum em gliomas de baixo grau pediátricos. As duas principais alterações do gene *BRAF* incluem a fusão, mais comumente referida como *KIAA1549:BRAF*, e a mutação pontual V600E. As neoplasias desse subgrupo, assim como outros tumores pediátricos circunscritos, podem ser consideradas uma doença de via única, o que as torna candidatas à terapia-alvo no futuro.

Por outro lado, o *MYB* é um proto-oncogene localizado no braço longo do cromossomo 6, cuja função é codificar fatores de transcrição responsáveis pela proliferação e diferenciação celular. O *MYBL1* (*MYB* proto-oncogene *like 1*, localizado no braço longo do cromossomo 8) está associado ao *MYB* e tem papel semelhante.

Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem

Ocorrendo frequentemente em pacientes jovens em associação com atividade epileptogênica, os tumores neuroepiteliais polimorfos de baixo grau do jovem (PLNTY) são classificados como grau 1 da OMS, apresentam curso clínico benigno e parecem ser bem controlados pela ressecção total macroscópica.

Originam-se no córtex cerebral, aparecendo como uma lesão sólida ou sólido-cística com pouco efeito expansivo. A maioria – 80% dos casos – localiza-se nos lobos temporais, seguidos pelos lobos occipitais e frontais. Os casos descritos com imagem de tomografia

computadorizada (TC) mostram densa calcificação da lesão e, do ponto de vista histológico, invariável presença de componentes celulares semelhantes a oligodendrogliomas, com um padrão de crescimento infiltrativo e intensa imunopositividade para CD34. Embora tenham histologia que se assemelha aos oligodendrogliomas, os PLNTY não têm mutação *IDH* e muito menos codeleção 1p/19q.

Mutações do *BRAF V600E* e fusões envolvendo os receptores de fator de crescimento de fibroblastos, *FGFR2* e *FGFR3*, estão entre as alterações moleculares mais

relevantes nesse contexto. Adicionalmente, a expressão compartilhada de CD34 pode refletir uma ligação entre o PLNTY e outros tumores há muito reconhecidos por sua associação com epilepsia em indivíduos jovens, um atributo comum aos gangliogliomas, aos xantastrocitomas pleomórficos e, em alguns casos, ao tumor neuroepitelial disembrionário (DNET). Chama a atenção, portanto, a intersecção radiofenotípica, já que esses são os principais diagnósticos diferenciais do PLNTY. Não é surpresa, assim, que um padrão fenotípico semelhante possa ser observado em lesões que compartilhem as mesmas vias genômicas (figura 2).

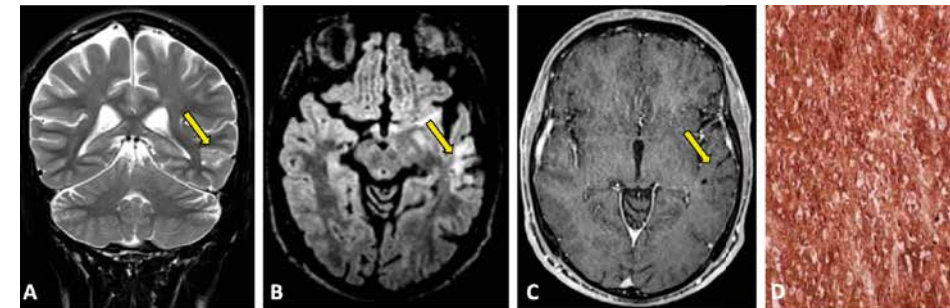


Figura 2
Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY). Lesão corticossubcortical acometendo o segmento posterior do giro temporal médio esquerdo (setas), com hiperintensidade em T2 (A) e FLAIR (B), sem significativo efeito expansivo ou impregnação pelo gadolínio (C). Imuno-histoquímica positiva para CD34 (D), aspecto usual para este tipo tumoral.

Glioma difuso de baixo grau com alteração da via MAPK

Dentre os gliomas difusos pediátricos sem característica histológica específica, as neoplasias com alteração da via MAPK podem ocorrer ao longo do eixo cranioespinhal, mais predominantemente nos hemisférios cerebrais. A convulsão é uma característica clínica de apresentação comum. Esses tumores exibem um padrão de crescimento infiltrativo difuso, com fenótipo histológico de astrocitoma difuso de baixo grau ou oligodendroglioma, mais uma vez sem mutação do *IDH*, o que pode gerar confusão quanto à classificação

e ao tratamento apropriado. Nesse cenário, fica claro, mais uma vez, que a histologia se mostra insuficiente para a correta classificação. Portanto, diante de um paciente pediátrico com um glioma difuso de baixo grau, é imperativa a identificação de alterações na via MAPK, em particular a detecção de mutações *BRAF* ou *FGFR*. Existem poucas descrições radiológicas publicadas de tumores cerebrais que se enquadram especificamente na categoria de gliomas difusos de baixo grau com alteração na via MAPK e, em geral, é possível supor que sua aparência se assemelhe a outros gliomas difusos de baixo grau (figura 3), mas não há critérios de imagem conhecidos que permitam sua identificação. ▶

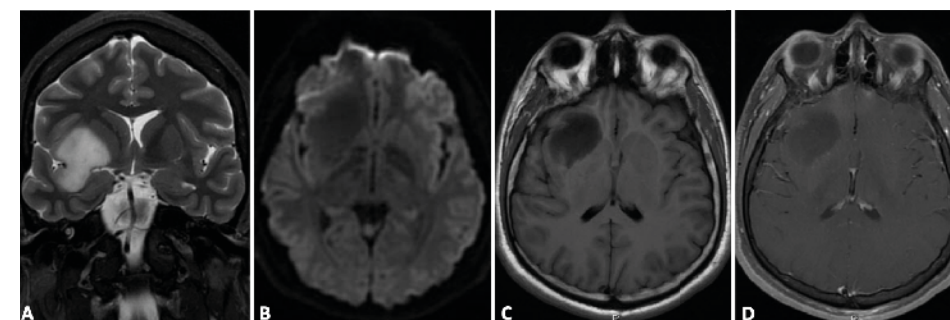


Figura 3
Glioma difuso de baixo grau com alteração da via MAPK. Lesão expansiva de aspecto infiltrativo frontotemporoinssular direita. O padrão de imagem é sobreponível a uma lesão glial de baixo grau, com elevado sinal na sequência ponderada em T2 (A), sem restrição à difusão (B), com margens relativamente bem definidas em T1 (C) e sem impregnação pelo gadolínio (D).

Astrocitoma difuso com alteração *MYB/MYBL1*

Alterações dos genes *MYB/MYBL1* vêm sendo implicadas em várias malignidades hematológicas e neoplasias sólidas, incluindo o glioma difuso do SNC. O astrocitoma difuso com alteração *MYB/MYBL1* é um tumor glial difuso de baixo grau pediátrico também sem mutação *IDH* ou da histona e, agora, sem mutação da via MAPK. Essa lesão, incluída na última classificação da OMS, é classificada como grau 1 e ocorre em crianças e adultos jovens, usualmente na primeira década de vida, com alguns casos descritos em pacientes na terceira década de vida. Alterações do proto-oncogene *MYB*, seja a amplificação, seja a deleção focal, conferem baixa agressividade biológica. Do ponto de vista histológico, são astrocitomas difusos e, do ponto de vista de imagem, têm o padrão fenotípico usualmente associado a uma lesão glial de baixo grau.

Glioma angiocêntrico

O quarto e último tipo tumoral desse grupo, igualmente com alteração *MYB*, apresenta um padrão histológico peculiar e, algumas vezes, um padrão radiofenotípico reconhecível: o glioma angiocêntrico. Reconhecida desde a classificação de 2007, essa lesão envolve tumores supratentoriais corticais de crescimento lento, com padrão fenotípico semelhante

a outros astrocitomas de baixo grau, novamente sem a mutação do *IDH*. Os gliomas angiocêntricos são classificados como grau 1 da OMS e tendem a exibir hiperatenuação à TC, algo não usual para um glioma do tipo adulto. As lesões têm pouco efeito expansivo e ausência de impregnação e de restrição à sequência de difusão. Um aspecto de imagem que merece destaque é o eventual hipersinal espontâneo em T1 na fase pré-gadolinio, tipicamente margeando uma área central com encurtamento de T1 e T2 (figura 4). O impressionante padrão de crescimento perivasculares, de onde vem o nome angiocêntrico, define essa entidade. O prognóstico após a ressecção total macroscópica é muito bom, quase sempre com cessação completa das convulsões.

Gliomas difusos pediátricos de alto grau

A incidência de gliomas difusos pediátricos de alto grau é baixa, estimada em 1,1 a 1,78 por 100.000 crianças. Apesar de pouco prevalentes, tais lesões respondem por mais de 40% de todas as mortes por tumores cerebrais na infância, constituindo-se, em geral, na causa mais comum de óbito relacionado a tumores nesse grupo. Embora as características morfológicas dos gliomas difusos de alto grau sejam semelhantes em adultos e crianças, as características genético-moleculares diferem, tanto que se justifica, mais uma vez, a separação de tais entidades.

Para a melhor compreensão desse grupo de neoplasias, cabe uma revisão sobre as histonas, na medida em que essas proteínas estão implicadas na gênese de parte dos tumores gliais difusos de alto grau do tipo pediátrico. As histonas H3 compõem uma família de proteínas que interagem com o DNA para manter a estrutura da cromatina e regular a expressão gênica. Sofrem modificações decorrentes de metilações e acetilações, que ocorrem na cauda aminoterminal, em pontos específicos. O K27 é um deles e exemplifica a presente discussão. Na ausência de alterações genéticas, a cauda aminoterminal da histona está sujeita à metilação de resíduo de lisina pelo complexo PRC2. Na presença de alguma alteração genética da histona, há uma translocação de lisina por metionina, contribuindo para a gliomagenese.

Glioma difuso da linha média, alteração *H3 K27M*

O primeiro tumor pediátrico glial de alto grau foi descrito em 2016 – o glioma difuso da linha média com alteração *H3 K27M*. Trata-se do protótipo do diagnóstico integrado radiofenotípico, histológico e molecular. Para se fazer o diagnóstico de glioma difuso da linha média com alteração *H3 K27M*, deve-se identificar um tumor com alteração *K27M* da histona 3, ter um fenótipo glial ao estudo histológico e estar localizado próximo a linha média com padrão difuso de crescimento. O termo *alteração* substituiu o termo *mutação* na classificação atual desse tumor,

visto que outras alterações genéticas, além da mutação, podem estar envolvidas. O problema é que tais variantes genômicas implicam um comportamento mais agressivo dessa neoplasia, o que pode explicar, ao menos em parte, a não infrequente dissociação entre os achados histológicos e a evolução clínica das crianças acometidas.

Nos tumores pontinos, nota-se o comprometimento predominantemente anterior, muitas vezes com crescimento exofítico, com deslocamento ou envolvimento da artéria basilar. Com frequência, há compressão e deslocamento do IV ventrículo, além de hidrocefalia obstrutiva (figura 5). O diagnóstico da mutação *H3 K27M* é realizado por estudo imuno-histoquímico, sem mutação do *IDH*. O tumor compromete não apenas o tronco, mas também pode ocorrer no tálamo, nas estruturas subtalâmicas, no verme cerebelar, na área subcalosal e até mesmo na medula. Trata-se de lesões agressivas e de mau prognóstico, consideradas grau 4 pela OMS, independentemente das características histológicas.

É importante reconhecer que não existem critérios de imagem que permitam a distinção inequívoca entre glioma difuso da linha média com alteração *H3 K27M* daqueles sem esse marcador genético. Vale reforçar que um glioma difuso da ponte não é sinônimo de glioma difuso da linha média com alteração *H3 K27M*. Até mesmo porque nem todos esses gliomas se encontram na ponte e, dentre os que estão, 20% não apresentam tal alteração. ►

Figura 4
Glioma angiocêntrico no giro cíngulo direito (setas em A a D). Destaca-se o hipersinal em FLAIR (A) e T2 (B), com pequeno efeito expansivo, ausência de impregnação (D) e de restrição à difusão. O hipersinal na sequência T1 sem contraste (C), tipicamente margeando uma área central com alto sinal em T2 (B) e baixo sinal em T1 (C), pode permitir o diagnóstico presuntivo neste contexto.

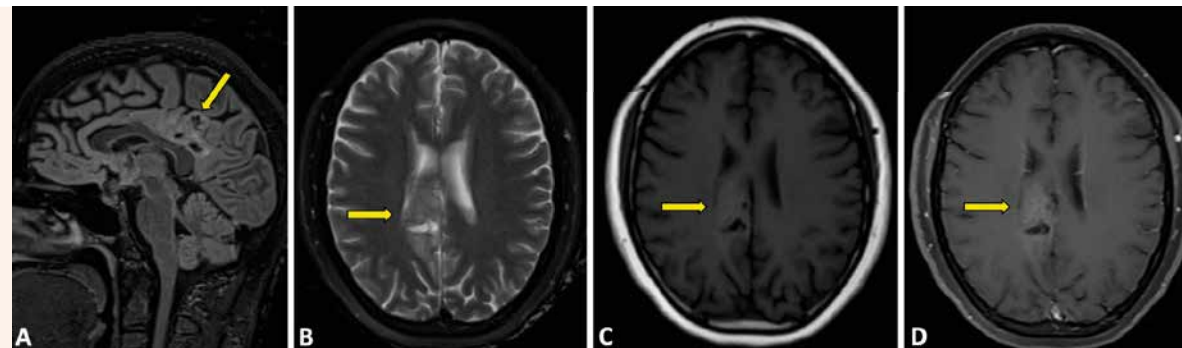
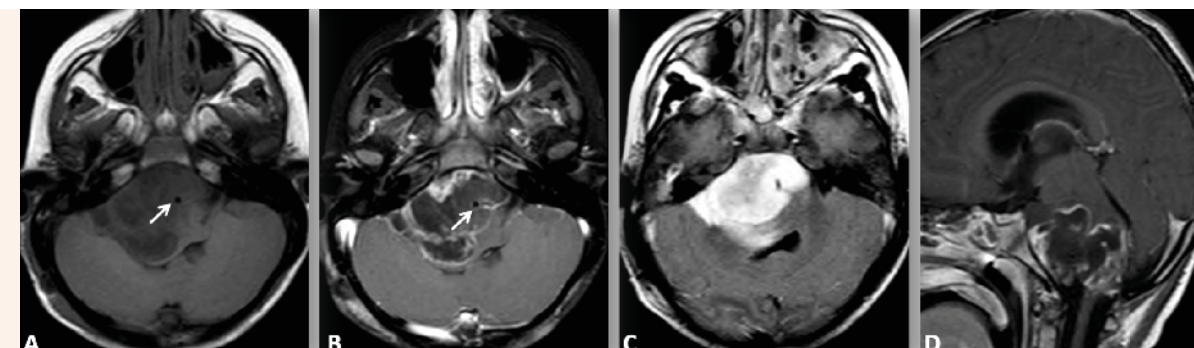


Figura 5
Glioma difuso da linha média, alteração *H3 K27M*. Formação expansiva sólida na porção anterior da ponte, com elevado sinal na sequência FLAIR (C) e baixo sinal em T1 (A). Observa-se o crescimento exofítico envolvendo a artéria basilar (setas), com impregnação heterogênea e predominantemente periférica, pelo gadolínio (B e D).



Glioma hemisférico difuso, mutação H3 G34

O segundo tipo de tumor glial de alto grau tipo pediátrico é o glioma hemisférico difuso, mutação H3 G34. São lesões supratentoriais, particularmente nos lobos frontais e temporais, e tendem a ocorrer em crianças mais velhas, com uma média de idade de 18 anos, tendo um prognóstico ligeiramente melhor quando comparadas ao dos tumores com alteração K27M. As mutações H3 G34 ocorrem com frequência duas vezes menor do que as alterações H3 K27M e estão presentes em 15% dos gliomas de alto grau em adolescentes e adultos jovens. Os estudos de imagem de tumores com mutação

H3 G34 infelizmente não apresentam padrão fenotípico reconhecível. Podem ter aparência de uma lesão infiltrativa com padrão de gliomatose, sem impregnação expressiva pelo gadolínio e eventualmente pequenos focos de calcificações, ou ainda podem ter aparência de uma lesão glial de alto grau, com áreas macroscópicas de necrose / liquefação e impregnação periférica (figura 6). Os achados histológicos correspondem ao de uma lesão glial difusa, usualmente com o padrão histológico anteriormente atribuído ao glioblastoma, com imuno-histoquímica positiva para a mutação. Deve-se salientar, entretanto, que o termo glioblastoma é restrito ao grupo dos tumores gliais do tipo adulto e, portanto, não mais deve ser usado nesse contexto.

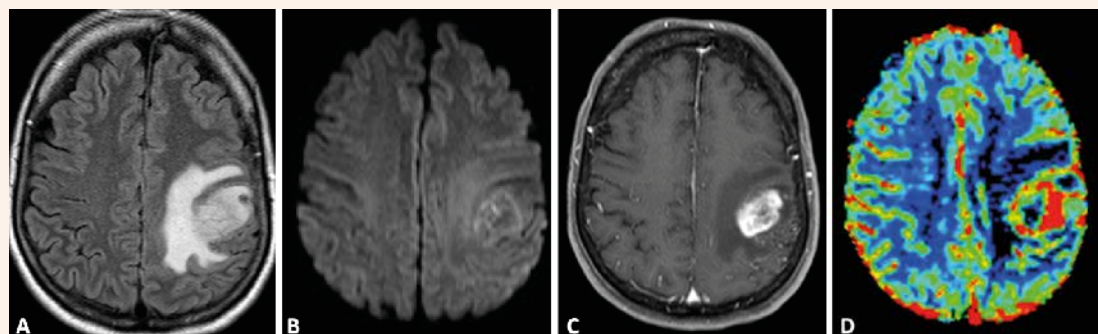


Figura 6
Glioma hemisférico difuso, mutação H3 G34. Lesão expansiva e infiltrativa corticossubcortical parietal esquerda, com elevado sinal em FLAIR (A) e na sequência de difusão (B), a qual denota aumento da densidade celular da lesão. Nota-se impregnação periférica grosseira (C) delimitando área de necrose/liquefação central, além de elevada perfusão tissular (D), atributos de uma lesão neoplásica de alto grau.

Glioma difuso de alto grau tipo pediátrico, H3 e IDH selvagem

Aproximadamente metade dos tumores de alto grau do tipo pediátrico não tem mutações da histona 3 ou do IDH e compõem um grupo altamente heterogêneo que exibe grande variedade de características genômicas e epigenéticas. É um termo guarda-chuva, portanto, que requer

caracterização molecular e integração de dados histopatológicos e genéticos para fins de diagnóstico. Vale destacar que as alterações genéticas variam de acordo com a idade dos pacientes e a localização dos tumores. Não há um padrão de imagem que caracterize esse tipo de neoplasia, mas os achados histológicos e de imagem se sobrepõem àqueles reconhecidos como lesões de alto grau, que recebiam o diagnóstico de glioblastoma pediátrico, uma denominação abolida na nova classificação.

Glioma hemisférico tipo infantil IDH selvagem

Por último, o glioma hemisférico infantil IDH selvagem é um tipo recém-descrito que ocorre em recém-nascidos e bebês com menos de 3 anos de idade, inclusive no período perinatal, e tem um perfil molecular distinto, com genes de fusão envolvendo *ALK*, *ROS1*, *NTRK* ou *MET*. Esses tumores possuem grandes dimensões e são frequentemente hemorrágicos. A caracterização de uma lesão expansiva supratentorial no acompanhamento pré-natal deve incluir essa possibilidade no diagnóstico diferencial. Paradoxalmente, tais tumores estão associados a um melhor resultado em comparação com o dos demais tumores gliais de alto grau, independentemente do grau histológico.

Conclusão

Fica cada vez mais claro que tanto a diferenciação quanto a graduação dos tumores do SNC deixam de ser baseadas exclusivamente em achados histológicos e passam a levar em consideração um grande número de marcadores genéticos e moleculares que precisam ser mais bem conhecidos. Ainda que se mostrem incipientes os tratamentos personalizados baseados nesses marcadores, as alterações e mutações observadas permitem uma melhor compreensão do comportamento biológico das lesões e podem ajudar o clínico na tomada de decisão terapêutica. Resta-nos o desafio de aprofundar o conhecimento neste mundo da genética tumoral e unir esforços na identificação de padrões de imagem que se relacionam com os subtipos de tumores da nova classificação. ■

Consultoria médica:



Dr. Antonio Carlos M. Maia Jr.
Consultor médico em Neuroimagem
antonio.maia@grupofleury.com.br



Dr. Carlos Jorge da Silva
Consultor médico em Neuroimagem
carlos.silva@grupofleury.com.br



Dr. Leandro Tavares Lucato
Consultor médico em Neuroimagem
leandro.lucato@grupofleury.com.br



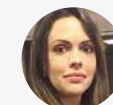
Dr. Carlos Toyama
Consultor médico em Neuroimagem
carlos.toyama@grupofleury.com.br



Dra. Claudia da Costa Leite
Consultora médica em Neuroimagem
claudia.cleite@grupofleury.com.br



Dr. Douglas Mendes Nunes
Consultor médico em Neuroimagem
douglas.nunes@grupofleury.com.br



Dra. Germana Titoneli dos Santos
Consultora médica em Neuroimagem
germana.santos@grupofleury.com.br



Dr. Lucas Avila Lessa Garcia
Consultor médico em Neuroimagem
lucas.garcia@grupofleury.com.br



Dr. Luiz Antonio Pezzi Portela
Consultor médico em Neuroimagem
luiz.portela@grupofleury.com.br

O SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO NA AVALIAÇÃO DOS TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Dados do Instituto Nacional do Câncer estimaram que, em 2022, ocorreram cerca de **11 mil casos de câncer do sistema nervoso central (SNC) no Brasil**. Os gliomas, que compreendem diferentes subtipos, respondem por aproximadamente 80% dessas neoplasias

Em 2016, a classificação dos tumores do SNC da Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou uma mudança importante, que preconizou o diagnóstico integrado das neoplasias cerebrais, incluindo as características histológicas e a análise molecular. A recomendação foi

reiterada, em 2018, pelo Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy e, em 2021, ganhou ainda maior ênfase com a quinta edição da classificação da OMS (OMS CNS5), que incorporou biomarcadores genéticos adicionais.

A associação do fenótipo molecular à histologia introduziu novos tipos e subtipos à classificação tumoral, com impacto tanto na doença em adultos quanto na população pediátrica, tornando-se determinante na avaliação dessas lesões em todas as faixas etárias.

Atualmente, ao diagnóstico de um câncer do SNC, vários genes devem ser analisados, abrangendo diferentes tipos de alterações genéticas. Os avanços recentes no conhecimento do perfil molecular de tais tumores permitem não somente uma classificação mais acurada dos tipos e subtipos das neoplasias encontradas, uma vez que lesões com histologia similar podem evoluir de modo distinto, dependendo da assinatura molecular, como também proporcionam uma melhor compreensão da história natural da doença e, portanto, do prognóstico.

Para completar, a caracterização genética fornece informações que interferem no tratamento, como perfis de sensibilidade e de resistência a determinadas drogas, e auxilia a definição de populações mais homogêneas de pacientes elegíveis para ensaios

clínicos, o que favorece o desenvolvimento de novas terapias.

O sequenciamento de nova geração (NGS), nesse contexto, configura uma metodologia indispensável, já que consegue analisar múltiplos genes simultaneamente, mesmo em amostras de tecido muito pequenas. O painel somático para tumores do SNC, disponível no **Grupo Fleury**, contempla as alterações moleculares relevantes para a classificação de gliomas difusos e circunscritos (incluindo astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas e glioblastomas) e neoplasias neurogliais, possibilitando o diagnóstico de acordo com as recomendações da OMS, além de avaliar a presença de mutações com impacto diagnóstico, prognóstico e terapêutico. A análise do exame usa inteligência artificial (Genoox), mas, evidentemente, conta com avaliação conjunta da equipe técnico-científica e de patologistas, que produzem um relatório interpretativo direcionado ao caso.

Vale ponderar, contudo, que apesar da importância crescente da análise genética, os dados histológicos e de imagem permanecem fundamentais para o diagnóstico integrado que a classificação da OMS propõe, até mesmo porque há tipos tumorais que dependem integralmente desses métodos para o diagnóstico preciso. ▶



Ficha técnica

Painel somático para tumores do sistema nervoso central	
Método	Sequenciamento de nova geração (NGS)
Descrição do exame	Um patologista avalia as amostras tumorais fixadas para a seleção da área tumoral representativa e utiliza dez seções de cada tumor para a extração do DNA e do RNA. O protocolo segue um preparo inicial para a fragmentação das moléculas de DNA e inserção de adaptadores com índices únicos e um outro preparo individualizado para a inserção de adaptadores com índices distintos para as moléculas de RNA. A análise prossegue com a mistura das moléculas de DNA e RNA para enriquecimento das regiões de interesse por captura híbrida. A captura de toda a região codificante de 102 genes, regiões <i>hotspots</i> de 11 genes e regiões de fusões de 39 genes principais é realizada por meio de um painel customizado e, em seguida, sequenciada simultaneamente no equipamento NextSeq500 ou NovaSeq6000 (Illumina). Os dados do sequenciamento são processados em um <i>pipeline</i> de bioinformática, desenvolvido e validado internamente. As variantes identificadas e filtradas passam por uma anotação gênica que utiliza a inteligência artificial Franklin by Genoox. Após esses processos, uma equipe multidisciplinar, composta por médicos patologistas moleculares, geneticistas e profissionais técnico-científicos, discute os resultados de cada caso individualmente para a confecção do laudo.
Tipos de alterações genéticas analisadas	- Trocas de base pontuais (SNV) - Pequenas inserções e deleções (indel) - Alterações no número de cópias (CNV) - Fusões gênicas
Amostras	Fragmentos de tecido fixados em formalina 10% tamponada, embebidos ou não em parafina, e em lâminas de corte histológico, ambos acondicionados em temperatura ambiente Observações: • Caso sejam enviadas somente lâminas, exige-se um número mínimo de 16 unidades não coradas/não montadas, com 5 µm de espessura, acomodadas em porta-lâminas. • A amostra precisa conter células tumorais não necróticas em quantidade acima de 20%. Portanto, passa sempre pela avaliação de um médico patologista antes da análise.
Genes analisados (102 genes completos e 11 somente nas regiões <i>hotspots</i>)	ACVR1 (éxons 4 ao 7); AKL; AKT1; AKT2; AKT3; APC; ARID1A; ATM; ATRX; BAP1; BCOR (éxons 8 ao 15); BRAF; BRCA2; CDK4; CDK6; CDKN2A; CDKN2B; CHEK2 (éxons 10 ao 15); CIC; CTNNA1 (éxons 2 e 3); CTTN1; CYSLTR2; DAXX; DDX3X; DICER1; DNMT3A; EGFR; EIF1AX; EZH2; FGFR1 (éxons 9 ao 15); FGFR2; FGFR3; FOXR2; FUBP1; GAB1; GLI1; GLI2; GNA11; GNAQ; H3F3A (éxons 1 ao 3); HIST1H3A; HIST1H3C; IDH1 (éxon 4); IDH2 (éxon 4); IST1H3B; JAK2; KBTBD4; KDM5A; KDM5C; KDM6A; KLF4; KMT2B; KMT2C (éxons 7 ao 9 e 19 ao 21); KMT2D; KRAS (éxons 2 e 3); LRP1B; LZTR1; MDM2; MET; MLH1; MN1; MSH2; MSH3; MSH6; MYB; MYBL1; MYC; MYCN; NF1; NF2; NOTCH1; NOTCH2; NRAS (éxons 2 ao 4); PALB2; PARP1; PDGFRA; PIK3C2B; PIK3CA; PIK3R1; PIK3R2; PLCB4; POLE; POT1; PPM1D; PRKCA; PTCH1; PTCH2; PTEN; PTPN11; PTPRD; QKI; RB1; RELA; ROS; SETD2; SF3B1; SMARCA4; SMARCB1; SMARCE1; SMO; STAG2; STAT3; SUFU; TCF12; TERT; TET1; TET2; TP53; TRAF7; TSC1; TSC2; VHL; WT1

Continuação - Ficha técnica

Painel somático para tumores do sistema nervoso central	
Genes principais para análise de fusões (39)	ALK; BCOR; BRAF; CIC; DDX31; EGFR; ESR1; EWSR1; FGFR1; FGFR2; FGFR3; FOXR2; HEY1; KANSL1; MAML2; MET; MN1; MYB; MYBL1; MYC; NAB2; NF1; NOTCH1; NTRK1; NTRK2; NTRK3; PLAGL1; PDGFRA; PKD1; PRKCA; PTPRZ1; PVT1; RAF1; RECK; RELA; ROS1; RPL36; ST6GAL1; YAP1
Genes parceiros, nos quais as fusões de 39 genes principais podem ocorrer (170)	AGK; AFAP1; AGBL4; AHCYL1; AKAP13; AKAP9; AMBRA1; ARL17A; ATF1; ATG7; BAIAP2L1; BCAN; BCL6; BCR; BEND2; BEND5; BICC1; BTBD1; C10orf118; C11orf95; C7orf72; C8orf34; CAPRIN1; CAPZA2; CCDC6; CCDC88A; CD74; CEP85L; CHIC2; CLCN6; CLIP1; CLIP2; CNTNAP3; CREB1; CREB3L1; CREBBP; CTNNA3; DANCR; DIP2C; DUX4; EIF3K; ELAVL3; EML4; EP300; EPHB2; ERG; ETV1; ETV4; ETV6; FAM118B; FAM131B; FBXO28; FIP1L1; FLI1; FN1; FOXO1; FOXO4; FRK; FXR1; FYCO1; GF11B; GIT2; GKAP1; GNAI1; GOPC; GPR37L1; GRID2; GTF2I; HMGA2; IRF2BP2; JMJD1C; JPX; KDR; KIAA1549; KIAA1598; KIF5C; KLHL7; KRT8; L3MBTL2; LAP3; LEUTX; LMNA; LMO1; LNX1; LOXL2; MACF1; MACROD2; MAMLD1; MAN1A1; MIR512; MKRN1; MMP16; MRE11A; NACC2; NAV1; NCAPH2; NCOA2; NDRG1; NFASC; NFIA; NOSIAP; NRF1; NUTM1; NUTM2A; OFD1; OGDH; P2RY8; PAICS; PAN3; PATZ1; PCDHGA1; PCSK5; PDGFRB; PEAK1; PKHD1; PLAG1; PPHLN1; PPP1CB; PRKAR2A; PRKAR2B; PYGO1; QKI; RAB11FIP4; RBPMS; RHOT1; RNF130; SART3; SCFD2; SDCCAG3; SEC61G; SEPT14; SLC44A1; SLIT1; SLMAP; SPDYE4; SPECC1L; SQSTM1; SRGAP3; ST7; STAT6; TACC1; TACC3; TEAD3; TFG; TG; TMEM106B; TMEM165; TP53; TP63; TPM3; TPM4; TPR; TRAF2; TRIM22; TRIM24; TRIM63; TRMT61B; TTYH1; UBE2J2; USP46; USP8; VCL; VSTM2A; WHSC1; WT1; ZCCHC8; ZNF135; ZNF710; ZNF84; ZSCAN30
Resultados	Em até 15 dias



Referências:

- Louis DN et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
- Wen PY et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1215-1217.
- Gritsch S et al. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2022 Jan 1;128(1):47-58.
- Cheung VKY et al. Next generation sequencing impacts the classification and management of primary brain tumours. *Pathology*. 2021 Oct;53(6):780-782.

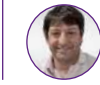
Consultoria médica:



Dr. Aloysio S. Felipe da Silva
Consultor médico em Patologia
aloisio.silva@grupofleury.com.br



Dra. Dafne Carvalho Andrade
Consultora médica em Patologia
dafne.andrade@grupofleury.com.br



Dr. Renato José Mendonça Natalino
Consultor médico em Patologia
renato.natalino@grupofleury.com.br



+200 EXAMES GENÉTICOS

nas áreas de Oncologia, Cardiologia, Neurologia, Pré e Neonatal, Hematologia, Genética Médica, Endocrinologia e Psiquiatria

Maioria dos exames coletados por sangue, saliva e swab



Para médicos, oferecemos suporte PRÉ E PÓS-EXAME:

ASSESSORIA MÉDICA

Para análise dos pedidos médicos e discussão de casos.

CONSULTORIA TÉCNICA

Em relação à codificação TUSS e obrigatoriedade do ROL e DUT.

ATENDIMENTO EM TODO O PAÍS E AMÉRICA LATINA

Com unidades próprias, atendimento móvel e Kit de coleta enviado para a casa do paciente.

Para saber mais, acesse: www.fleurygenomica.com.br



EQUIPE DA GENÉTICA MULTIDISCIPLINAR E COM SUPORTE AO MÉDICO E PACIENTE

SÃO PAULO



Dra. Bianca Linnenkamp
Geneticista com residência em genética médica pelo HCFMUSP, graduação em medicina e mestrado pela PUCPR.



Dra. Caroline Olivati
Geneticista com graduação pela PUC –Sorocaba e residência em genética pela FMUSP.



Dra. Daniele Paixão
Oncogeneticista, mestre e doutora em Oncogenética pelo A.C Camargo Cancer Center e médica titular do A.C Camargo e IBCC.



Dr. Gustavo Spolador
Médico Geneticista pela FMUSP. Áreas de interesse: Genética Molecular e Erros Inatos do Metabolismo



Dra. Vanessa Monteleone
Geneticista com residência em genética médica pelo HCFMUSP e Instituto da Criança - ICR.



Dr. Wagner Baratela
Geneticista com residência em genética médica pela FMRP-USP e doutorado em genética médica pela USP.

BAHIA E RIO GRANDE DO NORTE



Dra. Larissa Bueno
Oncogeneticista, com residência em genética médica pela UNIFESP e médica titular da clínica Cehon e Hospital Aliança na BA.

MARANHÃO E PERNAMBUCO



Dra. Christine Chung
Geneticista e especialista em genética médica pelo Children's Hospital of Philadelphia (CHOP).

RIO DE JANEIRO E ESPÍRITO SANTO



Dra. Anneliese Barth
Geneticista do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, com doutorado pelo IFF/ Fiocruz.

PARANÁ



Dr. Israel Gomy
Geneticista com doutorado em Oncologia pelo AC Camargo e pós-doutorado em Oncologia pela Harvard.

RIO GRANDE DO SUL



Dra. Andrea Kiss
Geneticista com graduação e mestrado pela UFGRS Médica da Santa Casa de Porto Alegre.

COBERTURA NOS PRINCIPAIS convênios nacionais:

Para realizar exame de Genômica via convênio, o paciente deve entrar em contato com o Núcleo de Atendimento. Importante ter em mãos os documentos necessários:

- ✓ Pedido médico
- ✓ Relatório médico
- ✓ Laudo de exames anteriores (se houver)
- ✓ Documentos com CPF
- ✓ Foto da carteirinha do convênio

Núcleo de Atendimento:

☎ 3003.5001 e 📞 (11) 3003.5001



BENEFÍCIOS PARA PACIENTE PARTICULAR:
Condições especiais para a realização de exames genéticos.



Aproxime a câmera do seu celular no QR code e saiba mais

NOVOS PAINÉIS MULTIGENES

Investigação do câncer hereditário ganha mais aliados da genômica

Caracterizadas pelo aumento de risco de desenvolvimento de neoplasias malignas ao longo da vida, as síndromes de predisposição ao câncer hereditário respondem por cerca de 5-10% de todos os diagnósticos da doença. Estão associadas à presença de uma variante patogênica em linhagem germinativa do DNA, em genes envolvidos na regulação do ciclo celular, como os de reparo, supressores de tumor e oncogenes, apresentando geralmente herança autossômica dominante.

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* estão entre os primeiros marcadores genéticos identificados nesse contexto, tendo aberto um importante campo no conceito da medicina personalizada, na medida em que trouxeram um novo paradigma no câncer de mama e de ovário hereditário. Da mesma forma, a descoberta da base molecular da síndrome de Lynch proporcionou uma maior compreensão de seu espectro clínico, permitindo a identificação de indivíduos de alto risco para o câncer colorretal e de endométrio. Além dessas duas condições, hoje já bem estudadas, vários outros genes relacionados às neoplasias hereditárias têm sido reconhecidos, com impacto na prática clínica.

O diagnóstico de tais doenças avançou muito nos últimos anos e vem proporcionando aos pacientes e seus familiares estratégias de prevenção e diag-

nóstico precoce por meio da realização de rastreamento com exames periódicos e, em alguns casos, intervenções redutoras de risco.

Nesse cenário, o advento do sequenciamento de nova geração (NGS) tornou possível o desenvolvimento dos painéis multigenes, cada vez mais usados como exames fundamentais na investigação desses quadros, visto que permitem a avaliação de diversos genes de forma simultânea e com menor custo. Indicados de maneira criteriosa para pacientes selecionados e com resultados individualmente interpretados dentro de um processo de aconselhamento genético, tais testes modificam a conduta clínica para o portador da variante genética e sua família, de acordo com decisões bem embasadas.

O Grupo Fleury colocou recentemente em rotina dois novos exames para a investigação das síndromes de câncer hereditário. O CancerPrime abrange 60 genes relacionados às principais síndromes que apresentam risco de câncer e *guidelines* de manejo bem definidos. Tem utilidade na investigação de várias neoplasias, desde as mais comuns, como de mama, colorretal, ovário, pâncreas e próstata, até as mais raras, como feocromocitomas, sarcomas e tumores neuroendócrinos. Já o Fast Cancer avalia 43 genes, também associados aos principais tipos de câncer, a exemplo dos de mama, ovário e colorretal, mas tem um prazo de resultado mais rápido, sendo, portanto, preferencialmente indicado para pacientes com urgência em conhecer os dados do estudo genético para auxiliar a tomada de decisão cirúrgica no tratamento e na redução de risco.

BENEFÍCIOS DOS TESTES GENÉTICOS NA PESQUISA DE NEOPLASIAS

- ✦ Modificar as estratégias de rastreamento em relação aos exames indicados e idade de início, quando pertinente
- ✦ Sugerir medidas específicas de redução de risco
- ✦ Estimar o risco de doença na família, baseando-se em associações entre genótipo e fenótipo
- ✦ Identificar outros possíveis membros da família em risco
- ✦ Considerar, quando possível, opções de tratamento baseadas em alterações genéticas específicas

CANCERPRIME OU PAINEL PARA PRINCIPAIS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER HEREDITÁRIO (60 genes)

Método: sequenciamento completo por NGS de todas as regiões codificantes e flanqueadoras adjacentes aos éxons de 60 genes acionáveis relacionados ao câncer hereditário, incluindo a análise de variações no número de cópias (CNV)

Genes analisados: *APC* (inclui região promotora), *ATM*, *AXIN2*, *BAP1*, *BARD1*, *BMPR1A* (inclui região promotora), *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *DICER1*, *EPCAM*, *FH*, *FLCN*, *GREM1* (inclui região promotora e região *enhancer*), *HOXB13*, *KIT*, *LZTR1*, *MAX*, *MEN1*, *MLH1* (inclui região promotora), *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *NTHL1*, *PALB2*, *PDGFRA*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PRKAR1A*, *PTCH1*, *PTCH2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RB1*, *RET*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *SMAD4*, *SMARCB1*, *STK11*, *SUFU*, *TMEM127*, *TP53* (inclui região promotora), *TSC1*, *TSC2*, *VHL* e *WT1*

Amostras:

- Sangue periférico
- Saliva*
- Swab de bochecha*

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

FAST CANCER OU PAINEL RÁPIDO PARA CÂNCER HEREDITÁRIO

Método: sequenciamento completo por NGS de todas as regiões codificantes e flanqueadoras adjacentes aos éxons de 43 genes relacionados ao câncer hereditário, incluindo a análise de CNV

Genes analisados: *APC* (inclui promotor), *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *EGFR*, *EPCAM*, *HRAS*, *KIT*, *MEN1*, *MET*, *MLH1* (inclui promotor), *MRE11* (*MRE11A*), *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *NTHL1*, *PALB2*, *PMS1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN* (inclui promotor), *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RB1*, *RET*, *SMAD4*, *SMARCA4*, *STK11*, *TP53* (inclui promotor), *WT1* e *XRCC2*

Amostras:

- Sangue periférico
- Saliva*
- Swab de bochecha*

Prazo do resultado: dez dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

OUTRAS OPÇÕES DE PESQUISA

O Grupo Fleury também dispõe do painel expandido para câncer hereditário, assim como de

PAINEL EXPANDIDO PARA CÂNCER HEREDITÁRIO

Método: sequenciamento completo por NGS de todas as regiões codificantes e regiões flanqueadoras adjacentes aos éxons de 101 genes relacionados ao câncer hereditário, incluindo a análise de CNV

Genes analisados: *ALK, APC* (inclui promotor), *ATM, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A* (inclui promotor), *BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CTC1, CTNNA1, DDB2, DICER1, DKC1, EGFR, EGLN1, EPCAM, EXT1, EXT2, FAN1, FH, FLCN, GALNT12, GATA2, GPC3, GREM1* (inclui promotor e *enhancer*), *HOXB13, HRAS, KIF1B, KIT, LZTR1, MAX, MDH2, MEN1, MET, MITF, MLH1* (inclui promotor), *MLH3, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, NTHL1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POT1, PRF1, PRKAR1A, PTCH1, PTCH2, PTEN* (inclui promotor), *RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, RHBDF2, RNF43, RUNX1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, STK11, SUFU, TERT* (inclui promotor), *TMEM127, TP53* (inclui promotor), *TSC1, TSC2, VHL, WRAP53, WT1 e XRCC2*

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA MELANOMA HEREDITÁRIO

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *BAP1, BRCA1, BRCA2, CDK4, CDKN2A, CHEK2, MC1R, MITF, PTEN* (inclui promotor), *RB1, TP53* (inclui promotor), *TYR*

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA CÂNCER GÁSTRICO HEREDITÁRIO

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *APC* (inclui promotor), *ATM, BLM, BMPR1A* (inclui promotor), *BRCA1, BRCA2, CDH1, CTNNA1, EPCAM, GREM1* (inclui promotor e *enhancer*), *KIT, MLH1* (inclui promotor), *MSH2, MSH6, MUTYH, NF1, PDGFRA, PMS2, RNF43, SMAD4, STK11, TP53* (inclui promotor)

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1* (inclui promotor), *MRE11 (MRE11A), MSH2, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN* (inclui promotor), *RAD50, RAD51C, RAD51D, SMARCA4, STK11, TP53* (inclui promotor) e *XRCC2*

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA TUMORES HIPOFISÁRIOS FAMILIARES

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *AIP, CABLES1, CDKN1B, DICER1, GNAS, GPR101, MAX, MEN1, NF1, PIK3CA, PRKAR1A, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SF3B1, USP48 e USP8*

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 30 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

painéis específicos para diversas síndromes. Conheça a seguir alguns dos testes disponíveis:

PAINEL GENÉTICO PARA POLIPOSES HEREDITÁRIAS

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *APC* (e região promotora), *AXIN2, BMPR1A* (e região promotora), *GREM1* (e região promotora e *enhancer*), *MLH3, MSH3, MUTYH, NTHL1, POLD1, POLE, PTEN* (e região promotora), *RNF43, SMAD4 e STK11*

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *APC, AXIN2, BMPR1A* (inclui promotor), *CDH1, CHEK2, EPCAM, GALNT12, GREM1* (inclui promotor e *enhancer*), *MLH1* (inclui promotor), *MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NTHL1, PMS2, POLD1, POLE, PTEN* (inclui promotor), *RNF43, SMAD4, STK11 e TP53* (inclui promotor)

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA CÂNCER DE PÂNCREAS HEREDITÁRIO

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *APC* (e região promotora), *ATM, BMPR1A* (e região promotora), *BRCA1, BRCA2, CDKN2A, CDK4, EPCAM, MEN1, MLH1* (e região promotora), *MSH2, MSH6, NF1, PALB2, PMS2, SMAD4, STK11, TP53* (e região promotora), *TSC1, TSC2 e VHL*

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA CÂNCER DE PRÓSTATA HEREDITÁRIO

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1* (inclui promotor), *MRE11 (MRE11A), MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN* (inclui promotor), *RAD51C, RAD51D, TP53* (inclui promotor)

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA FEOCROMOCITOMA

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *ATM, DLST, EGLN1, EGLN2, FH, EPAS1 (HIF2A), HRAS, KIF1B, MAX, MDH2, MEN1, MERTK, MET, NF1, RET, SLC25A11, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, TP53, VHL*

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 30 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

PAINEL GENÉTICO PARA SÍNDROME DE LYNCH

Método: NGS, com inclusão de CNV também por NGS

Genes analisados: *EPCAM, MLH1* (inclui promotor), *MSH2, MSH6, PMS2*

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab* (kit de coleta)

Prazo do resultado: 20 dias corridos

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

Consultoria médica:



Dr. Daniele Paixão Pereira
Consultora médica em Genética
daniele.ppereira@grupofleury.com.br



Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
Consultor médico em Genética
wagner.baratela@grupofleury.com.br



CÂNCER DE PÂNCREAS: PESQUISA DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS



Painel genético tem utilidade diagnóstica e contribui com a escolha do tratamento

Entre os tumores sólidos malignos, o adenocarcinoma ductal de pâncreas é um dos que apresentam a maior taxa de mortalidade. No Brasil, corresponde a cerca de 2% de todos os cânceres diagnosticados e por 4% do total de mortes por neoplasias malignas.

Apesar de ser uma doença multifatorial, estima-se que de 10% a 15% dos casos sejam causados por variantes genéticas herdadas e que de 5% a 10% dos pacientes afetados apresentem história familiar positiva para o câncer de pâncreas.

De fato, há duas categorias de risco para esse tumor: as síndromes de predisposição hereditária relacionadas à presença de uma variante patogênica em um gene associado ao aumento de risco para a doença e o câncer de pâncreas familiar, quando o paciente tem história de dois ou mais parentes em primeiro grau acometidos, mas sem uma variante genética identificada em genes conhecidamente relacionados à neoplasia.

Nesse contexto, recomenda-se que indivíduos com diagnóstico de câncer de pâncreas (exócrino ou endócrino) passem pelo aconselhamento genético, que faz um levantamento da história oncológica pessoal e familiar detalhadas e avaliação de risco para uma possível síndrome de predisposição hereditária ao câncer.

Havendo suspeita de predisposição hereditária, o paciente recebe a indicação de realizar o teste genético para a pesquisa de mutações germinativas em genes relacionados à doença. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* estão entre os mais comumente implicados com o câncer de pâncreas hereditário, bem como outros genes, também associados a um aumento de risco, incluindo *ATM*, *PALB2*, *STK11*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*.

Uma vez que a maior parte dos indivíduos sintomáticos já está com doença avançada e

incurável ao diagnóstico, torna-se importante a adoção de estratégias para a detecção precoce por meio do rastreamento em indivíduos portadores de uma síndrome de predisposição ou com aumento de risco devido à história familiar positiva, ou seja, com a presença de três ou mais parentes em primeiro ou segundo grau com a doença, do mesmo lado da família.

Para essas pessoas, recomenda-se rastreamento periódico com exames de imagem, como a ultrassonografia endoscópica e/ou a ressonância magnética (RM) ou, ainda, a colangiopancreatografia por RM. A idade de início do rastreio varia de acordo com a mutação identificada na família ou com o histórico familiar desse tumor.

O Grupo Fleury dispõe de um painel genético germinativo direcionado à investigação de câncer de pâncreas hereditário, que contempla a análise de 21 genes por sequenciamento de nova geração (NGS) e inclui análise de deleções e duplicações (CNV). Painéis mais amplos, que abrangem genes relacionados a outros tipos de tumores, também estão disponíveis e podem configurar uma opção em situações específicas, como diante de outros tipos de neoplasia maligna na família. A identificação de uma variante genética associada à predisposição ao câncer de pâncreas pode ainda impactar de forma relevante a estratégia terapêutica. ■

Ficha técnica

PAINEL GENÉTICO PARA CÂNCER DE PÂNCREAS HEREDITÁRIO	
Método	Sequenciamento de nova geração (NGS), com inclusão de CNV também por NGS
Genes analisados	<i>APC</i> (e região promotora), <i>ATM</i> , <i>BMPRI1A</i> (e região promotora), <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CDK4</i> , <i>EPCAM</i> , <i>MEN1</i> , <i>MLH1</i> (e região promotora), <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>NF1</i> , <i>PALB2</i> , <i>PMS2</i> , <i>SMAD4</i> , <i>STK11</i> , <i>TP53</i> (e região promotora), <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> e <i>VHL</i>
Amostra	Sangue periférico ou saliva/ <i>swab</i> * (kit de coleta)
Prazo do resultado	20 dias corridos

*Disponível apenas pela plataforma Fleury Genômica.

Consultoria médica:



Dra. Daniele Paixão Pereira
Consultora médica em Genética
daniele.ppereira@grupofleury.com.br



Dr. Wagner Antonio R. Baratela
Consultor médico em Genética
wagner.baratela@grupofleury.com.br



NOVOS EXAMES FACILITAM O DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ARBOVIROSES

A pesquisa do antígeno NS1 do vírus da dengue e os testes moleculares para os demais patógenos exibem maiores sensibilidade e especificidade

A

lém de dengue, febre Chikungunya e infecção por Zika, existem outros arbovírus em circulação no País, que, embora incidam em menores taxas, podem ser importantes hipóteses diagnósticas. Dentre eles, destacam-se os vírus da febre amarela, Mayaro e Oropouche.

A ocorrência simultânea de várias arboviroses torna muito relevante o diagnóstico diferencial por exames laboratoriais, dada a semelhança entre suas manifestações clínicas iniciais, bem como a possibilidade de coinfeção,

considerando a sobreposição das áreas de circulação desses vírus no território brasileiro. Ademais, a evolução de tais doenças pode ser bastante diferente, com complicações típicas de cada uma delas, que exigem conduta apropriada.

Quando se vale de sorologias, o diagnóstico etiológico pode ser desafiador devido à intensa reatividade cruzada entre os agentes, sobretudo dengue e Zika, da família dos flavivírus, ou Chikungunya e Mayaro, do gênero Alphavirus.

Nesse sentido, a pesquisa do antígeno NS1 do vírus da dengue e os testes moleculares para os demais patógenos exibem maiores sensibilidade e especificidade. Adicionalmente, a pesquisa direta desses agentes possibilita reconhecimento mais precoce das arboviroses, visto que a coleta pode ser realizada nos primeiros dias de sintomas, sem necessidade de aguardar a produção de anticorpos.

Pensando nessas demandas, o Grupo Fleury desenvolveu dois painéis diagnósticos para arboviroses. O mais amplo abrange dengue, Zika, Chikungunya, febre amarela,

Mayaro e Oropouche e é recomendado para esclarecer doença febril aguda em pessoas que tenham viajado para a região amazônica ou para países em que esses agentes estejam presentes, em especial se tiverem passado por áreas rurais ou silvestres. Já o painel reduzido inclui dengue, Zika e Chikungunya, que são mais comuns e circulam praticamente em todo o Brasil, inclusive em áreas urbanas, com variações sazonais. Embora tenham maior sensibilidade nas amostras coletadas em até cinco dias após o início dos sintomas, os testes podem ser úteis ao diagnóstico até o sétimo dia.

Características das principais arboviroses pesquisadas pelos novos painéis

Manifestações clínicas iniciais comuns: febre, cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, exantema

VIRUS	Epidemiologia	Complicações
Dengue	Circulação urbana em todo o território nacional, principalmente nos meses chuvosos	Síndrome hemorrágica e choque hemodinâmico
Zika	Circulação urbana; 80% dos casos concentram-se na Região Nordeste, notadamente nos meses chuvosos	Transmissão materno-fetal, que pode produzir síndrome congênita (com microcefalia), e síndrome de Guillain-Barré
Chikungunya	A maioria dos casos ocorre na Região Nordeste, no Tocantins, no norte de Minas Gerais e em áreas circunscritas de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Em 2023, tem circulado também no Paraná	Doença articular inflamatória crônica, encefalite e neuropatia periférica
Febre amarela	Circulação silvestre e na transição urbana-rural, na forma de surtos regionais	Síndrome íctero-hemorrágica e insuficiência hepática aguda
Mayaro	Circulação silvestre na região amazônica, com surtos localizados ou casos esporádicos	Doença articular inflamatória crônica e encefalite
Oropouche	Circulação urbana e silvestre na região amazônica, com surtos isolados	Meningite e encefalite

Ficha técnica

Painel de arboviroses

Ampliado: Febre amarela, Chikungunya, Mayaro, Oropouche, Zika e dengue

Reduzido: Chikungunya, Zika e dengue

Amostra: plasma e soro

Método: imunoenzimático qualitativo, para dengue, e PCR em tempo real, para as demais doenças

Prazo de resultado: em até quatro dias úteis

Valores de referência: inferior a 0,9 (não reagente), de 0,9 a 1,1 (indeterminado) e superior a 1,1 (reagente), para dengue, e indetectável, para as demais doenças

Consultoria médica:



Dra. Carolina dos Santos Lázari
Consultora médica em Infectologia
carolina.lazari@grupofleury.com.br



Dr. Celso Granato
Consultor médico em Infectologia e Imunologia
celso.granato@grupofleury.com.br

Diagnóstico de infecções congênitas durante a gestação

Quais são as principais doenças
e suas manifestações clínicas

D

urante a gravidez, as infecções maternas podem ser causa importante de complicações para o feto no período pré-natal e, até mesmo, para o recém-nascido no pós-parto, aumentando a taxa de morbidade e mortalidade perinatais. Além disso, crianças que são assintomáticas ao nascer podem apresentar sequelas ao longo de seu desenvolvimento. Isso ocorre porque existem diversas infecções que são passíveis de transmissão vertical, isto é, que podem ser transmitidas ao feto pelo hospedeiro materno, em diferentes idades gestacionais e com uma ampla variedade de manifestações intrauterinas, neonatais e em momentos posteriores da infância.

Os patógenos bacterianos, virais ou parasitários que são transmitidos através da interface maternofetal podem ocasionar infecção no feto e, assim, alterar a organogênese e desencadear anomalias congênitas dos principais órgãos e sistemas. Além das malformações, outras consequências incluem a restrição ►

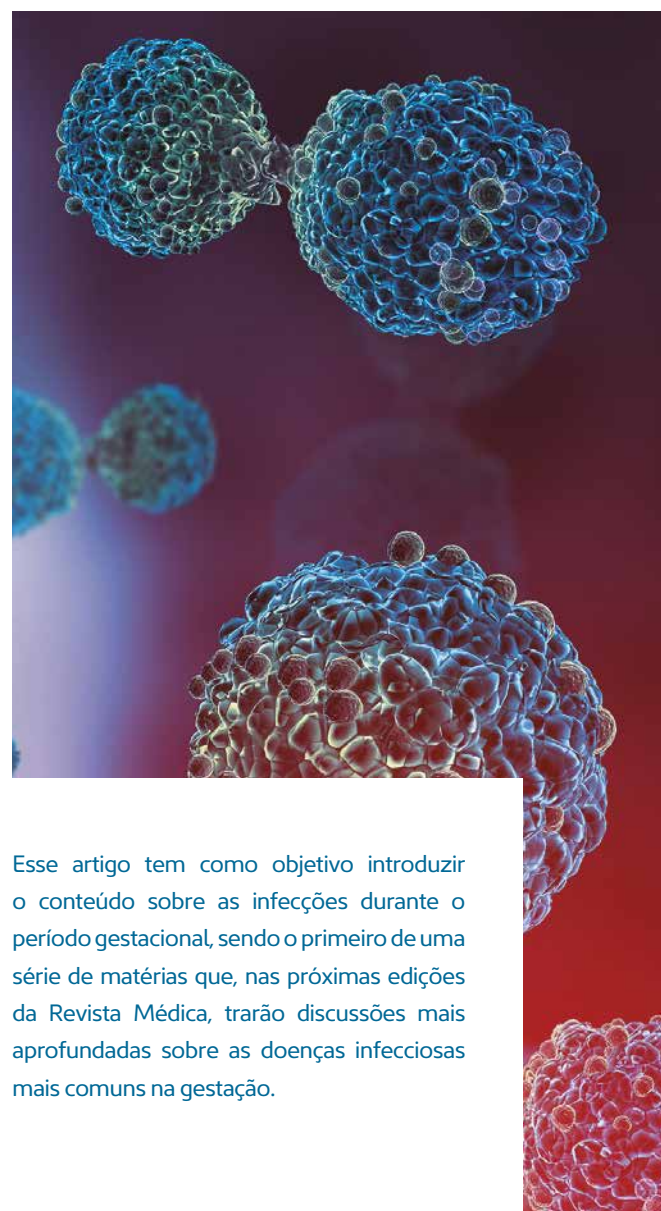
de crescimento, prematuridade, aborto e óbito fetal ou neonatal (*quadro 1*). De modo geral, cerca de 3% dos nascidos vivos apresentam anomalias congênitas, contudo, a proporção de casos que se deve à etiologia infecciosa não é bem estabelecida.

Outro ponto importante é que a ocorrência desses desfechos desfavoráveis é variável de acordo com o agente etiológico e a idade gestacional em que ocorre a aquisição da infecção. Por exemplo, cerca de 10% a 30% dos casos de óbito fetal têm etiologia infecciosa, taxa que pode chegar a 50% na infecção pelo *Treponema pallidum* durante a gestação ou ser inferior a 3% se a infecção for causada pelo eritrovírus (parvovírus B19). As consequências das infecções congênitas podem também se manifestar somente após o parto, com diferentes consequências no recém-nascido – como icterícia, hepatoesplenomegalia, anemia e trombocitopenia – ou ainda mais tardiamente, como déficit auditivo, visual, de crescimento e de desenvolvimento (*quadro 1*).

Entre as infecções congênitas, o citomegalovírus (CMV) é a etiologia mais comum de infecção intrauterina. Nas mulheres em idade reprodutiva, de 45% a 90% apresentam sorologia positiva para CMV e, nas com sorologia negativa, pode haver soroconversão em cerca de 15% a 20% durante a gestação, se habitarem em região com alta prevalência do vírus. A soroprevalência tende a ser mais alta nos países em desenvolvimento quando comparados aos desenvolvidos, assim como nos estratos socioeconômicos mais vulneráveis dentro de um mesmo país.

A rubéola e a toxoplasmose são infecções com distribuição mundial. Nos países que ainda registram novos casos de rubéola, a doença incide mais frequentemente no final do inverno e no começo da primavera e tem importância quando a infecção ocorre na primeira metade da gestação em mulheres suscetíveis. Já a toxoplasmose tem maior incidência em regiões de clima tropical.

O acompanhamento pré-natal é importante para o rastreamento e o tratamento adequado de condições de risco para a gestante e para o feto, mas a consulta pré-concepcional constitui o momento ideal para avaliar e, eventualmente, tratar as doenças, bem como para prevenir as imunopreveníveis. Contudo, algumas situações podem representar um desafio na avaliação dessas gestantes, como o achado de sorologias positivas para um agente infeccioso em paciente assintomática, bem como os achados incidentais na ultrassonografia obstétrica de rotina, que podem estar associados a infecções congênitas. ■



Esse artigo tem como objetivo introduzir o conteúdo sobre as infecções durante o período gestacional, sendo o primeiro de uma série de matérias que, nas próximas edições da Revista Médica, trarão discussões mais aprofundadas sobre as doenças infecciosas mais comuns na gestação.

Quadro 1. Manifestações clínicas das infecções congênitas

Patógeno	Modo de transmissão para a gestante	Manifestações clínicas
Bactérias		
<i>Listeria monocytogenes</i>	Alimentos contaminados	Feto natimorto/abortamento, parto prematuro, sepse neonatal
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)	Sexual	Feto natimorto/abortamento, baixo peso ao nascimento, hepatoesplenomegalia fetal/RN, déficit de desenvolvimento, nariz "em sela", rinite, coriorretinite, anemia, rash, dilatação intestinal, espessamento cutâneo, periostite, deformidades dentárias, fraturas e desmineralização ósseas
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Comensal	Sepse neonatal
<i>Staphylococcus aureus</i>	Comensal	Sepse neonatal
<i>Escherichia coli</i>	Comensal	Sepse neonatal
Vírus		
Citomegalovírus	Fecal-oral, gotículas de vias aéreas, fômites	Ventriculomegalia, microcefalia, calcificação intracerebral, intestino ecogênico/calcificações abdominais, feto natimorto/abortamento, baixo peso ao nascimento, anemia/trombocitopenia, rash, coriorretinite, perda auditiva, déficit de desenvolvimento.
Herpes simples tipos 1 e 2	Sexual, contato oral, gotículas de vias aéreas, fômites	Ventriculomegalia, microcefalia, calcificações intracerebrais, coriorretinite, atrofia óptica, displasia de membro, meningite neonatal, lesões dermatológicas.
Vírus Varicela-zóster	Gotículas respiratórias	RCIU, anormalidades de membros, lesões dermatológicas
Vírus da coriomeningite linfocítica	Fômites (contaminados por excretas de roedores)	Ventriculomegalia/hidrocefalia, déficit de desenvolvimento, déficits sensorial e motor, coriorretinite, perda auditiva
Zika vírus	Vetorial (espécies de <i>Aedes</i>), sexual.	Microcefalia, RCIU, hepatoesplenomegalia, calcificações intra-hepáticas, ventriculomegalia, calcificações intracerebrais, intestino ecogênico, feto natimorto/abortamento
Vírus do Nilo ocidental	Vetorial (espécies de <i>Culex</i>)	Coriorretinite, meningite/encefalite, possível lisencefalia
Vírus da febre do Vale do Rift	Vetorial (espécies de <i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Anopheles</i> e <i>Mansonia</i> , contato com materiais animais contaminados)	Feto natimorto/abortamento, parto prematuro
Parvovírus B19 (Eritrovírus)	Gotículas respiratórias	Anemia, hidropsia, feto natimorto/abortamento
Parasitas		
<i>Plasmodium</i> (malária)	Vetorial (espécies de <i>Anopheles</i>)	RCIU, parto prematuro, hipoglicemia grave
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ingestão de alimentos contaminados ou oocistos	Ventriculomegalia, hidrocefalia, calcificações intracerebrais, cistos do plexo coroide, ascite, RCIU, hepatoesplenomegalia, coriorretinite
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Vetorial (subfamília <i>Triatominae</i>)	RCIU, insuficiência respiratória, hepatoesplenomegalia, meningite, insuficiência cardíaca, hidropsia, doença cardíaca, megacólon

Legendas: RCIU: restrição de crescimento intrauterino; RN: recém-nascido. Adaptado de: Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol.* 2022 Feb20(2):67-82.

Consultoria médica:



Dr. Javier Miguelez
Consultor médico em Medicina Fetal
javier.miguelez@grupofleury.com.br



Dr. Mário Henrique Burlacchini
Coordenador médico de Medicina Fetal
mario.carvalho@grupofleury.com.br



Dr. Celso Granato
Consultor médico em Infectologia
celso.granato@grupofleury.com.br



Dra. Joelma Queiroz Andrade
Consultora médica em Medicina Fetal
joelma.andrade@grupofleury.com.br



Dra. Carolina dos Santos Lázari
Consultora médica em Infectologia
carolina.lazari@grupofleury.com.br

AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA DA MULHER IDOSA

Envelhecimento do Sistema Reprodutivo Feminino pode levar a alterações relacionadas com a deficiência estrogênica e o período após a menopausa, bem como o aumento da prevalência de neoplasias. Exames anuais devem incluir mamas, trato genital inferior (vulva, vagina e colo do útero), útero e ovários

O aumento da expectativa de vida leva a uma necessidade de planejar as ações de saúde da população idosa, com a finalidade de melhorar a prevenção e o tratamento de doenças. As mulheres idosas representam uma proporção maior em relação aos homens, mesmo nas faixas mais avançadas da idade. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, há cerca de 83 homens para cada 100 mulheres na faixa etária de 60 a 69 anos, número que diminui para 63 após os 80 anos de idade. Em termos de expectativa de vida, a média em anos nas mulheres é de 25 aos 60 anos, 17 aos 70, 11 aos 80 anos e 7 aos 90 anos de idade.

O envelhecimento é representado pela modificação de aspectos fisiológicos, bioquímicos e funcional dos órgãos associada ao tempo, que leva a um aumento da suscetibilidade de doenças crônico-degenerativas. Com o envelhecimento do Sistema Reprodutivo Feminino, há alterações relacionadas com a deficiência estrogênica e o período após a menopausa, bem como o aumento da prevalência de neoplasias.

Para muitas mulheres, os anos após a menopausa podem exceder a duração da vida reprodutiva, de forma que é importante conhecer as doenças ginecológicas mais comuns na população idosa

e o potencial impacto dessas enfermidades na função e na qualidade de vida. As mulheres com mais de 65 anos ainda permanecem em risco de adquirir doenças benignas, infecciosas e malignas que reduzem a função e/ou a longevidade se permanecerem sem tratamento.

Deve-se considerar também que pode haver falha na continuidade da consulta ginecológica de rotina por parte da mulher idosa, relacionada por diferentes motivos, como a dependência de terceiros para o transporte e acompanhamento durante a consulta, redução da mobilidade física, que pode dificultar a realização do exame ginecológico, o constrangimento com a consulta ginecológica, e o desconhecimento da necessidade de manter esse acompanhamento médico regular e a realização dos exames periódicos.

A avaliação ginecológica da mulher idosa deve ser feita anualmente, com anamnese orientada e exame clínico cuidadoso, com avaliação de fatores de risco para doenças ginecológicas, que poderá definir a periodicidade da realização de exames complementares. A avaliação deve incluir mamas, trato genital inferior (vulva, vagina e colo do útero), útero e ovários.

MAMAS

O câncer de mama é a neoplasia mais comum nas mulheres, com incidência crescente em diferentes regiões do mundo. No Brasil, é considerado o câncer mais comum, depois dos tumores de pele não melanoma. Além da maior incidência, também é o tumor com maior mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. O câncer é raro antes dos 35 anos de idade, com aumento da incidência após os 50 anos.

O rastreamento do câncer de mama visa a detectar pequenos tumores em mulheres assintomáticas com o objetivo primário de reduzir a mortalidade pela doença. Na população de risco habitual para câncer de mama, o rastreamento deve ser feito anualmente com a mamografia a partir dos 40 anos de idade. A orientação de iniciar o rastreamento aos 40 anos se justifica porque a incidência do câncer entre 40 e 49 anos no Brasil é proporcionalmente maior do que em

países desenvolvidos, onde geralmente o rastreamento se inicia aos 50 anos.

Nas mulheres acima de 74 anos, a continuidade do rastreamento deve ser decidida individualmente, considerando-se a saúde global e a longevidade estimada da paciente. Assim, em mulheres com 75 anos de idade ou mais, a triagem anual com mamografia, de preferência mamografia digital, é recomendada quando a sobrevida esperada supera sete anos, dependendo das comorbidades.

Os outros métodos diagnósticos como a ultrassonografia e a ressonância magnética de mama não se associam com a redução da mortalidade pelo câncer de mama, de modo que esses exames estão indicados especialmente nos subgrupos de mulheres consideradas de alto risco. A ultrassonografia pode ser feita como exame complementar à mamografia nas pacientes com mamas densas ou como "second-look" após a ressonância.

Fatores de risco para câncer de mama

- História familiar de câncer de mama ou ovário em parentes de primeiro grau, principalmente antes dos 50 anos
- História pessoal de câncer na mama contralateral
- Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*
- Nuliparidade
- Menarca precoce e menopausa tardia
- Obesidade após a menopausa
- Consumo de álcool (≥2 doses por dia)
- Densidade mamária elevada
- Irradiação torácica antes dos 30 anos

A ultrassonografia também tem um papel na avaliação diagnóstica de achados no exame clínico das mamas. Doenças benignas das mamas são mais frequentes durante a menacme, com pico de incidência na quarta e quinta décadas de vida. Diante do achado de nódulos ou de fluxo papilar na paciente idosa deve-se descartar a presença de origem neoplásica. ▶

TRATO GENITAL INFERIOR

O envelhecimento e a deficiência estrogênica associam-se com alterações da anatomia e fisiologia vulvovaginal e a avaliação do trato genital inferior é feita por meio da anamnese e exame físico (inspeção vulvar e exame especular), com exames complementares dependendo de cada caso.

Na vulva, doenças benignas comuns compreendem lesões como angioqueratoma, acrocórdon, ceratose seborreica e cistos. Importante lembrar do líquen escleroso de vulva, uma doença inflamatória crônica que se manifesta principalmente por prurido vulvar, que tem como um dos picos de incidência o período pós-menopáusicos. Apesar de ser uma doença benigna, o líquen escleroso não tratado ou de difícil controle é uma via carcinogênica para o câncer de vulva. Já a neoplasia de vulva é rara, corresponde a 5% dos tumores ginecológicos e incide principalmente na faixa etária de 65 a 75 anos de idade. Não há método recomendado para o rastreamento do câncer de vulva, sendo essencial o exame físico vulvar durante a consulta ginecológica.

A inspeção vulvar possibilita a identificação de grande parte das lesões vulvares, sendo possível realizar a biópsia e estudo anatomopatológico quando necessário. Em algumas situações específicas, poderá ser indicada a vulvosopia, exame da vulva feito com magnificação e aplicação de ácido acético a 5% (ver *boxe*).

No exame especular, faz-se a avaliação de colo do útero e vagina, além de coleta de secreção para exame citopatológico e avaliação do conteúdo no caso de suspeita de infecções. A neoplasia primária de vagina é rara e corresponde a menos de 2% dos tumores ginecológicos. Já o câncer de colo do útero é o terceiro câncer mais incidente entre as mulheres brasileiras, apesar de menos frequente na população acima de 65 anos. No entanto, mulheres que não realizam o rastreamento podem apresentar doença avançada nessa faixa etária.



O principal fator de risco para o câncer de colo do útero é a infecção pelo papilomavirus humano (HPV) de alto risco oncogênico, em especial os tipos 16 e o 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer. O rastreamento no Brasil é recomendado pela coleta do exame citopatológico dos 25 aos 64 anos de idade, nas mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual. O exame deve ser feito inicialmente uma vez por ano e, após dois resultados consecutivos negativos, a cada três anos. Dos 30 aos 64 anos também é possível fazer o rastreamento com a pesquisa molecular do DNA do HPV, pela PCR em tempo real, de forma isolada ou combinada com a colpocitologia. Diante de alterações citológicas ou pesquisa positiva para HPV 16 e/ou 18, está indicada a colposcopia, bem como na presença de HPV de outros tipos identificados pelo teste biomolecular em conjunto com alteração citológica.

A interrupção da coleta do exame citopatológico aos 64 anos poderá ser feita se houver dois exames citopatológicos consecutivos negativos nos últimos

cinco anos. Mulheres com mais de 64 anos que nunca fizeram a citologia devem realizar esse exame duas vezes, num intervalo de um a três anos. É prudente orientar as pacientes a partir dos 65 anos de idade que a dispensa da coleta da citologia não significa a falta de necessidade de manter regularmente a avaliação médica ginecológica.

Entre as condições benignas, é comum a vaginite atrófica pós-menopausa, manifestada por prurido, ardência, disúria, secura vaginal e dispareunia. Também podem ser observados pólipos endocervicais, vulvovaginites de causa infecciosa, devido ao aumento do pH vaginal e diminuição da resistência aos agentes infecciosos decorrentes da atrofia, e prolapso genital.

Indicações de colposcopia e vulvosopia

COLPOSCOPIA:

- Avaliação de alterações citológicas (ASC-H, atipias glandulares, lesão de alto grau, suspeita de microinvasão, lesões escamosas e glandulares invasivas)
- Na citologia ASC-US ou lesão de baixo grau, quando a segunda citologia de controle exibe qualquer tipo de atipia
- Metrorragia e sinusiorragia
- Controle pós-tratamento de lesões pré-invasivas e invasivas
- Pré-operatório de intervenções no trato genital
- Aspecto anormal em colo e vagina no exame especular
- Orientar a realização de biópsia

VULVOSCOPIA:

- Ajudar a delimitar a lesão e a definir o local da biópsia em lesões suspeitas para neoplasia intraepitelial ou câncer invasivo inicial
- Ajudar a delimitar a área a ser tratada
- Acompanhamento pós-tratamento da neoplasia intraepitelial
- Avaliação de pacientes com lesão por HPV em outros locais (descartar doença multicêntrica) e de pacientes com imunossupressão
- Prurido vulvar crônico sem causa definida

ÚTERO E OVÁRIOS

Útero e ovários são avaliados pelo exame de toque vaginal bimanual e a avaliação pode ser complementada com a ultrassonografia por via transvaginal.

O câncer de endométrio é a neoplasia mais frequente do trato genital feminino nos países desenvolvidos e o oitavo mais frequente no Brasil. A neoplasia afeta principalmente mulheres na pós-menopausa, com média etária de 60 anos ao diagnóstico. Os fatores de risco incluem hipertensão, diabetes, obesidade, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, anovulação crônica, síndrome de Lynch, hiperplasia do endométrio, síndrome dos ovários policísticos, etnia branca, radioterapia prévia para tumores de ovário, reposição estrogênica na pós-menopausa e predisposição genética. Entre os sintomas, 90% dos casos apresentam metrorragia pós-menopausa e sangramento irregular na perimenopausa.

Já o câncer de ovário é a sétima neoplasia mais frequente nas mulheres brasileiras e corresponde a 4% de todos os tumores femininos e a 25% dos tumores ginecológicos. É a neoplasia ginecológica com maior agressividade, visto que, em dois terços dos casos, o diagnóstico é feito quando a doença já está avançada. Cerca de 80% a 90% dos casos de câncer de origem epitelial, tipo histológico mais frequente, incidem após os 40 anos de idade e de 30% a 40% após os 65 anos.

Não há recomendações para o rastreamento de câncer de endométrio e de câncer de ovário na população geral assintomática, mas deve-se buscar o diagnóstico precoce dessas neoplasias em mulheres com risco elevado. Na presença de sangramento uterino após a menopausa, está indicada a realização de ultrassonografia transvaginal como exame de primeira linha. Em ►

pacientes virgens, ou na impossibilidade de se realizar a ultrassonografia transvaginal, a investigação deve ser feita pela ressonância magnética.

Em mulheres na pós-menopausa, considera-se espessura endometrial normal até 5 mm ou, se estiver em uso de terapia de reposição hormonal, até 8 mm. A espessura endometrial igual ou inferior a 4 mm diminui a chance de câncer de endométrio em até 10 vezes, inclusive nas que fazem terapia hormonal. Na presença de espessamento endometrial visto à ultrassonografia, deve-se proceder à investigação com biópsia endometrial ambulatorial, curetagem uterina ou histeroscopia.

A ultrassonografia também possibilita a visualização de pólipos endometriais, encontrados em 10% a 40% das mulheres com sangramento pós-menopausa e em 1% a 12% das assintomáticas.

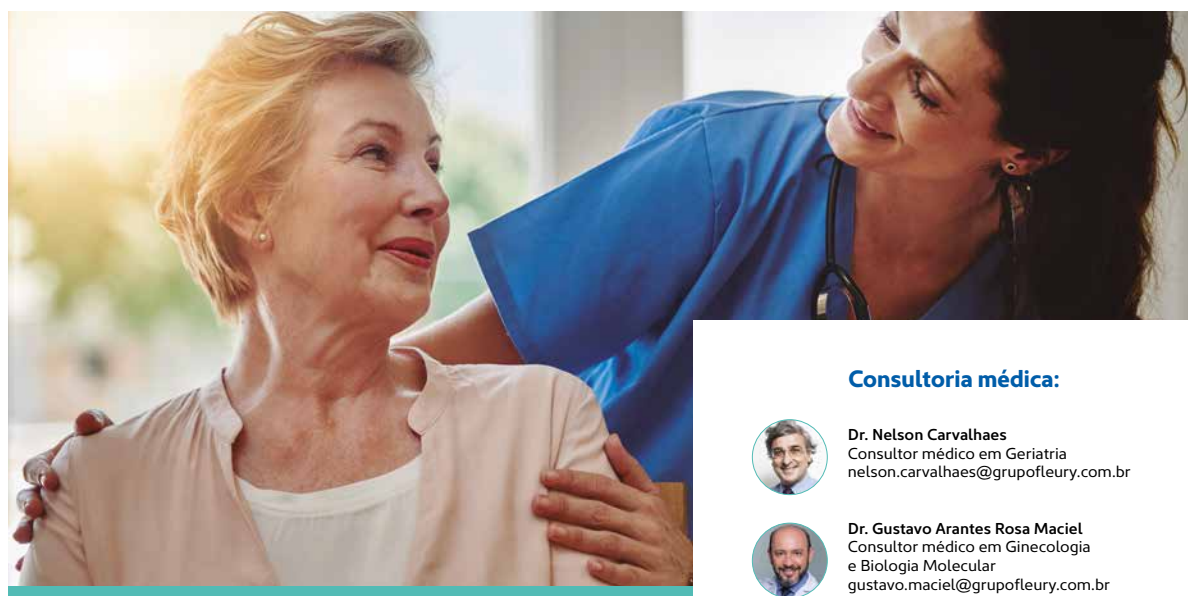
Outras doenças uterinas como miomas e adenomiose geralmente são mais frequentes durante a menacme. O mioma incide principalmente entre 35 e 50 anos, regredindo após a menopausa. Da mesma forma, a adenomiose ocorre principalmente na faixa etária de 40 a 50 anos.

Em relação ao câncer de ovário, estudos mostram que a ultrassonografia transvaginal de rotina não melhora

o prognóstico. No entanto, esse exame é importante na avaliação de pacientes com alto risco para essa neoplasia, feito em conjunto com a dosagem sérica de CA-125. O índice ROMA (Risk for Ovarian Malignancy Algorithm), calculado a partir das dosagens de CA-125 e HE4, é uma ferramenta que auxilia a estratificar o risco de câncer de ovário: um resultado >7,4% na pré-menopausa ou >25,3% na pós-menopausa configura alto risco para câncer epitelial de ovário. A ultrassonografia é um exame de baixa especificidade, mas alta sensibilidade para detectar lesões iniciais.

Os fatores de risco para câncer de ovário são: história familiar de neoplasia de mama ou ovário, mutações nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, síndrome de Lynch, endometriose, obesidade, tabagismo, nuliparidade, idade e terapia de reposição hormonal.

Por fim, deve-se lembrar que, no período pós-menopausa, a queda dos níveis de estrogênio associa-se com aumento da incidência de osteoporose, que deve ser rastreada pela densitometria óssea em todas as mulheres ≥ 65 anos, ou antes, se houver fatores de risco para osteoporose (antecedente de fratura femoral nos pais, tabagismo, antecedente pessoal de fratura por fragilidade, imobilidade, baixo peso e uso de medicações ou doenças crônicas que afetam a massa óssea). ■



Consultoria médica:



Dr. Nelson Carvalhaes
Consultor médico em Geriatria
nelson.carvalhaes@grupofleury.com.br



Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel
Consultor médico em Ginecologia e Biologia Molecular
gustavo.maciel@grupofleury.com.br



Você pode acessar o perfil do **Fleury Med no Instagram (@fleury.med)**.

Lá você encontra conteúdos científicos, informações sobre nossos produtos e serviços, eventos e atualizações em Medicina Diagnóstica de ponta, nas mais diversas especialidades.

- ARTIGOS CIENTÍFICOS
- EVENTOS
- PODCAST
- REVISTA MÉDICA
- VIDEOAULAS
- WEBMEETING



SIGA NOSSO PERFIL NO INSTAGRAM
e fique por dentro dos temas mais discutidos pela comunidade médica.

fleury medicina e saúde | **Med**
Conhecimento médico de referência



HE4 E CÂNCER DE OVÁRIO



O câncer de ovário é a terceira neoplasia mais frequente do sistema reprodutor feminino, ocupando a nona posição em incidência de câncer nas mulheres no mundo, o que corresponde a quase 4% dos casos de câncer nessa população, e a oitava no Brasil, com taxa de 3% dos casos. Em termos de mortalidade, é a quinta causa de óbito por câncer nas mulheres nos Estados Unidos – quase 50% das mortes por câncer na mulher são decorrentes da neoplasia ovariana.

Segundo a Estimativa 2023 do Instituto Nacional do Câncer, o número de casos novos de câncer de ovário será de 7.310 por ano durante o período de 2023 a 2025, indican-

do risco estimado de 6,62 casos novos por 100 mil mulheres. Quanto às taxas de mortalidade na população brasileira, em 2020 foram registrados 3.920 óbitos por essa neoplasia, o que corresponde a 3,62 óbitos por 100 mil mulheres.

Tumores malignos do ovário podem ocorrer em qualquer faixa etária. Os de origem epitelial são os mais frequentes, correspondem a cerca de 90% dos tumores e ocorrem principalmente após a menopausa. Em pacientes com menos de 20 anos, predominam os tumores de células germinativas, enquanto os tumores *borderline* acometem as mulheres na faixa etária de 30 a 40 anos.

A história familiar é um importante fator de risco para câncer de ovário, especialmente nos casos de mulheres com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de ovário ou de mama, bem como a presença de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. O risco de câncer de ovário nessa situação pode chegar a quase 50%. A síndrome de Lynch, outra síndrome de predisposição hereditária ao câncer, também é um importante fator de risco de câncer de ovário, associada ao risco de 3% a 14% de neoplasia ovariana.

Outros fatores de risco incluem a idade (maior prevalência na sexta e sétima décadas de vida), a nuliparidade, terapia hormonal no climatério, doença inflamatória pélvica e endometriose. Os fatores de proteção são o uso de contraceptivos orais, primeira gravidez em idade menor que 25 anos, amamentação e ligadura das trompas. Hoje há um debate na literatura que aponta participação das tubas uterinas na gênese do câncer de ovário.

Pela ausência de sintomas específicos quando o câncer de ovário está no seu estágio inicial, o diagnóstico, na maioria das pacientes, é feito quando a doença encontra-se em estágios mais avançados – 65% dos casos estão nos estágios III ou IV, com taxa de cura de somente 18%. Não há recomendações para o rastreamento na população geral assintomática que não apresenta risco aumentado dessa neoplasia e, nas pacientes de alto risco, algumas diretrizes sugerem a realização de ultrassonografia transvaginal e da dosagem sérica de CA-125, associadas ao exame físico. No entanto, ainda não há comprovações de que essa estratégia diminua os índices de mortalidade pelo câncer de ovário. Cumpre destacar, entretanto, que a avaliação por um oncogeneticista é indicada sempre que possível, principalmente nas parentes não afetadas de pacientes portadoras de neoplasias epiteliais não mucinosas de ovário. De qualquer modo, a decisão de realizar esses testes deve ser tomada em conjunto entre médico e paciente.

Outro marcador que pode ser utilizado para indicar a probabilidade de malignidade é o HE4, ou *human epididymis protein 4*, uma glicoproteína expressa em tumores ovarianos de linhagem epitelial, não sendo produzido pelo epitélio ovariano normal. Alguns estudos mostraram que o HE4 apresentou maior especificidade que o CA-125 em detectar o câncer de ovário. Uma metanálise de 18 estudos encontrou sensibilidade agrupada de 81% e especificidade agrupada de 91% no diagnóstico de câncer de ovário (Huang *et al*, 2018). O marcador está presente em até 100% dos adenocarcinomas endometrioides, em 93% dos adenocarcinomas serosos e em 50% dos carcinomas de células claras, embora não seja encontrado em tumores mucinosos.

De modo semelhante ao que ocorre com o CA-125, o HE4 parece aumentado em mais ►

de 80% das pacientes com câncer de ovário. A dosagem do HE4 pode também ser utilizada na avaliação do risco para tumores ovarianos em mulheres portadoras de massa anexial previamente à intervenção cirúrgica. Nessa condição, a análise conjunta com a dosagem do CA-125 é recomendada. O índice ROMA, ou *Risk for Ovarian Malignancy Algorithm*, configura uma ferramenta que auxilia a estratificação de risco de câncer de ovário em grupos de baixo e alto risco, considerando o CA-125, o HE4 e o status menopausal, conforme descrito a seguir.



Índice ROMA na pré-menopausa

Maior que 7,4%:
alto risco de câncer epitelial de ovário

Menor que 7,4%:
baixo risco de câncer epitelial de ovário

Índice ROMA na pós-menopausa

Maior que 25,3%:
alto risco de câncer epitelial de ovário

Menor que 25,3%:
baixo risco de câncer epitelial de ovário

As dosagens de HE4 e CA-125 são ainda úteis no acompanhamento de pacientes com diagnóstico prévio de tumor epitelial do ovário, servindo como um indicador de recidiva. Valores elevados de HE4 também podem ocorrer em neoplasias não ovarianas, como tumores de pulmão, pâncreas e mama, bem como em doenças benignas, como a endometriose. Nas pacientes com endometrioma de ovário, suspeita de câncer de ovário e achados inconclusivos na ultrassonografia, o HE4 também se mostrou útil no diagnóstico (Rius *et al*, 2021).

Destaca-se que um resultado dentro do intervalo de referência não afasta a possibilidade de câncer, da mesma forma que valores elevados não devem ser interpretados como neoplasia maligna. O HE4 não deve ser utilizado para o monitoramento de pacientes com câncer de ovário mucinoso ou de linhagem germinativa, nem para o rastreamento populacional de tumor de ovário. O valor de referência do HE4 é de até 150 pmol/L. ■

Referências bibliográficas:

1. ACOG. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. *Committee Opinion n. 716*, September 2017.
2. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat EC, Carvalho JP. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(5):437-41.
3. Huang J, Chen J, Huang Q. Diagnostic value of

HE4 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:35-42.

4. Lof P, van de Vrie R, Korse CM, van Gent MDJM, Mom CH, Dunné FMFR, *et al.* Can serum human epididymis protein 4 (HE4) support the decision to refer a patient with an ovarian mass to an oncology hospital? *Gynecol Oncol.* 2022;166:284-91.

5. Rius M, Fusté P, Ros C, Martínez-Zamora A, deGuirior C, Gracia M, *et al.* HE4 might be a more useful tumor biomarker to detect malignancy in patients with ovarian

endometrioma when malignancy is suspected. *J Int Nat Res.* 2021;49:1-9.

6. Silva Filho AL *et al.* Câncer de ovário e tubas uterinas. In: Fernandes & Sá. *Tratado de Ginecologia Febrasgo*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. p. 887-96.

7. Silva Filho AL, Moretti-Marques R, Carvalho JP. Febrasgo Position Statement. Adnexal mass: diagnosis and management. Number 1 - July 2020. p.438-44. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715547>.

Consultoria médica:



Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel
Consultor médico em Ginecologia e Biologia Molecular
gustavo.maciel@grupofleury.com.br



Dr. Ismael D. Cotrim Guerreiro da Silva
Consultor médico em Ginecologia e Biologia Molecular
ismael.silva@grupofleury.com.br



fleury medicina e saúde | **Med**
PODCAST

Com temas atuais e constantemente discutidos pela comunidade médica, o **Fleury Med Podcast** traz convidados renomados para lhe oferecer conhecimento médico de qualidade nas mais diversas especialidades.

VOCÊ ENCONTRA NOSSO
PODCAST NAS PRINCIPAIS PLATAFORMAS DIGITAIS:



Saiba mais sobre o Fleury Med Podcast e conheça a relação completa de episódios disponíveis





EXPERIÊNCIA oncotype DX®

A cada edição, especialistas referência compartilham suas experiências em casos clínicos nos quais o teste os auxiliou na escolha do melhor tratamento



Dra. Cristina Rocha de Medeiros Miranda é médica oncologista da Liga Contra o Câncer do Rio Grande do Norte e da Clínica São Marcos, além de mestre e professora da Universidade Federal do RN.



s avanços no tratamento do câncer de mama conferem às mulheres um aumento de sobrevida e a possibilidade de individualizar a conduta terapêutica. Há ainda situações em que a decisão sobre quando indicar um tratamento pode gerar controvérsias quanto a indicação ou não de quimioterapia em paciente idosa e com histórico de outras complicações de saúde.

Nesse contexto, apresentamos o caso de uma paciente de 74 anos, sexo feminino, obesa e com história de quadro depressivo. Em abril de 2022, foi diagnosticada com neoplasia mamária: estágio clínico II, axila positiva (1 linfonodo positivo), pós-menopausa, e TUGH III, tumor 1,5 X 1,4 cm, um linfonodo sentinela positivo, PT1C PN1A.

Em um primeiro momento, a paciente apresentou muitos conflitos e dificuldade para aceitar a doença, bem como o tratamento complementar com quimioterapia. Apresentamos a ela o Oncotype DX®, um teste que avalia 21 genes por RT-PCR, validado pelo RxPONDER Trial para a avaliação do benefício da quimioterapia em pacientes pós-menopausa com tumor receptor hormonal positivo com até dois linfonodos positivos.

Após discussão sobre a possibilidade de o teste auxiliar na melhor conduta terapêutica com mais segurança, a paciente decidiu fazer o Oncotype DX® no dia em que iria realizar a primeira sessão de quimioterapia proposta, a qual foi postergada visto que o resultado do Oncotype DX® ficaria pronto em cerca de 20 dias.

Foi então solicitado o Oncotype Dx® que evidenciou Recurrence Score (RS) de 14, sem benefício aparente da quimioterapia (figura 1).

Dessa forma, ficamos seguros em não oferecer quimioterapia à paciente, que foi encaminhada para tratamento com radioterapia e iniciou a hormonioterapia adjuvante de forma tranquila.

Conclusão

O Oncotype DX® foi utilizado para auxiliar na conduta do caso clínico, poupando a paciente, com segurança, do tratamento com quimioterapia e dos efeitos colaterais associados. ■

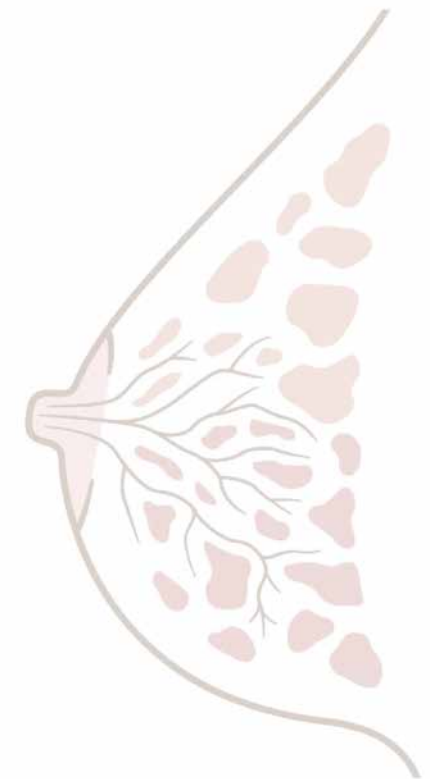
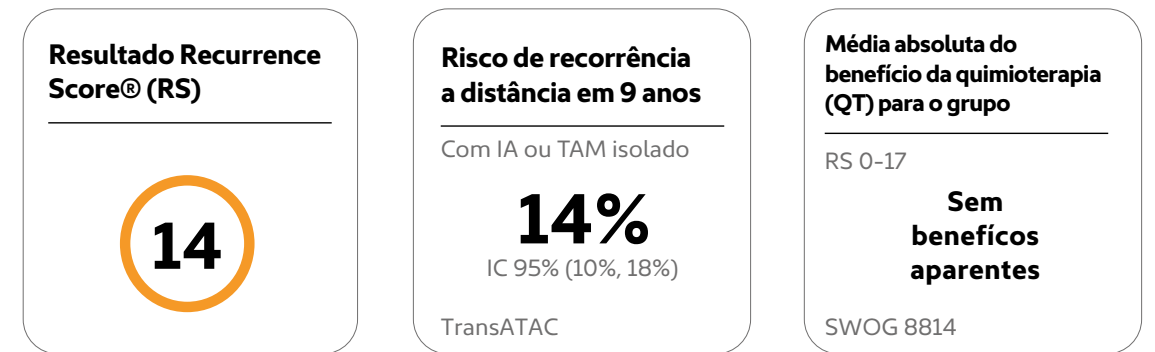


Figura 1 – Resultado do Oncotype DX® - linfonodo positivo

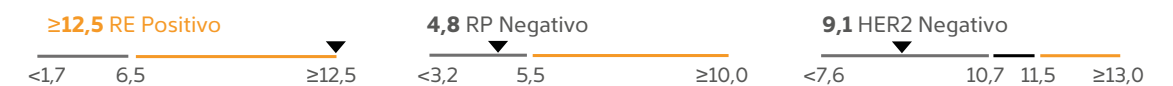


Evidências de ambiente de prática real nos resultados do registro SEER em pacientes tratadas sem o uso de quimioterapia baseado nos resultados Recurrence Score®

	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
Nº de pacientes	1808	2196	1754	692	364
SECM em 9 anos	98,2%	99,0%	96,7%	93,1%	84,2%

SECM: sobrevida específica por câncer de mama

Pontuações quantitativas de gene único¹



A melhor DECISÃO

PARA SUAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA
INVASIVO EM ESTÁGIO INICIAL, RH+, HER2-,
LINFONODO NEGATIVO

Com o teste
oncotype DX[®]
Breast Recurrence Score
é possível prever com
segurança o benefício
da quimioterapia

O ESTUDO TAILORX
ESTABELECE O
TESTE ONCOTYPE
DX[®] COMO O PADRÃO
DEFINITIVO DE
TRATAMENTO

O que é oncotype DX[®]?

É um teste que revela a biologia individual do tumor com base na medição da expressão da atividade de 21 genes por RT-PCR. Realizado em tecido tumoral fixado em formol e embebido em parafina, ajuda a identificar as pacientes que obterão o benefício da quimioterapia.

Assessoria

Equipe de especialistas disponível para auxiliar na conduta clínica, discussão de laudos ou de dúvidas sobre o teste.

COMO solicitar ONCOTYPE DX[®]?

- ✓ Pedido médico
- ✓ Laudo dos exames anatomopatológico e imuno-histoquímica
- ✓ Preenchimento do questionário com dados do médico solicitante e da coleta da amostra
- ✓ Solicitação de liberação de bloco junto à patologia para paciente (solicitado pelo médico responsável)

ENDOCRINOLOGIA_

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO E FEOCROMOCITOMA / PARAGANGLIOMA

Caracterizada por ser uma doença crônica, multifatorial, com envolvimento sistêmico e associada à elevada morbidade e mortalidade, a hipertensão arterial atinge 32,5% dos adultos brasileiros e mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular.

A grande maioria dos casos de hipertensão tem causa idiopática. Entretanto, em 10% a 20% dos pacientes ela se manifesta como condição secundária a fatores como doença glomerular, uso de medicações, pré-eclâmpsia e endocrinopatias, as quais respondem por 10% a 60% dos casos de hipertensão secundária, a depender da doença endocrinológica.

Neste material, apresentamos uma breve revisão sobre duas causas de hipertensão endócrina: hiperaldosteronismo primário e feocromocitoma.

Quando pensar em hipertensão arterial (HA) de causa endócrina?

Pacientes com os sinais e sintomas relacionados abaixo devem ser investigados:

- HA em indivíduos com idade inferior a 30 anos e superior a 50 anos
- HA familiar
- HA de início súbito, de difícil controle
- Dificuldade de controle de HA previamente controlada
- Emergência hipertensiva
- HA e nódulo adrenal
- Indivíduos que apresentem, além da hipertensão,

história ou achados de exames sugestivos de feocromocitoma/paraganglioma, hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing e acromegalia, entre outras

- HA induzida por fármacos

Possíveis etiologias do Hiperaldosteronismo Primário

Principal causa endócrina de hipertensão secundária, o hiperaldosteronismo primário está presente em aproximadamente 10-15% dos indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) primária.

A condição representa um importante fator de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Clínica

Apesar da presença de HA, muitas vezes de difícil controle, a maioria dos casos é assintomática, mas pode haver relatos de poliúria, polidipsia, parestesia, fraqueza muscular e alcalose hipocalêmica.

Etiologias

Esporádicas:

- Adenoma produtor de aldosterona
- Hiperplasia idiopática bilateral
- Hiperplasia unilateral
- Carcinoma produtor de aldosterona

Familiar:

- Tipo 1 - variante patogênica no gene *CYP11B1/CYP11B2*
- Tipo 2 - variante patogênica no gene *CLCN2*
- Tipo 3 - variante patogênica no gene *KCNJ5*
- Tipo 4 - variante patogênica no gene *CACNA1H*
- Hiperaldosteronismo primário com convulsões e anormalidades neurológicas - variante patogênica no gene *CACNA1D*
- Hiperaldosteronismo familiar e variantes patogênicas no gene *ARMCS* - hiperplasia macronodular

Quando suspeitar?

- Início de HA em indivíduos com menos de 30 anos e acima de 50 anos de idade
- HA moderada ou grave otimizadas, sendo um deles um diurético tiazídico

- HA e hipocalcemia espontânea (<3,5 mEq/L) ou grave (<3,0 mEq/L) ou induzida por diuréticos
- HA e nódulo adrenal
- HA e apneia do sono
- HA e história familiar, com HA em indivíduos jovens ou quadro de AVC em menores de 40 anos
- HA e familiares de primeiro grau com hiperaldosteronismo primário
- HA com fibrilação atrial

Como diagnosticar?

Rastreamento:

- Concentração de aldosterona plasmática
- Atividade de renina plasmática

Cuidados na coleta para hiperaldosteronismo primário

Os exames (renina e aldosterona) devem ser coletados pela manhã (entre 8 e 10 horas), com o paciente sentado e após repouso de 15 minutos. Não é necessário fazer restrição de sal na dieta e a concentração de potássio deve estar normal. Em um primeiro momento não há necessidade de suspensão de medicações anti-hipertensivas, em especial quando a atividade plástica de renina estiver suprimida (menor 0,3ng/mL/h). Caso o rastreamento não seja conclusivo, algumas medicações precisarão ser obrigatoriamente suspensas por quatro semanas antes do teste, entre as quais espironolactona, amilorida e diuréticos espoliadores de potássio.

INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS

RESULTADO SUSPEITO

- Aldosterona > 5 ng/dL e atividade plasmática de renina suprimida
- Relação aldosterona/atividade plasmática de renina (RAR) ≥ 20

DIAGNÓSTICO CONFIRMADO

- Aldosterona plasmática ≥ 20 ng/dL + atividade plasmática de renina <0,3ng/mL/h e hipocalcemia
- Relação aldosterona/renina (RAR) ≥ 100

Quando o diagnóstico de hiperaldosteronismo é realizado por meio do rastreamento, testes confirmatórios não são necessários. Contudo, diante de resultados suspeitos, mas não diagnósticos, a investigação deve prosseguir com os seguintes exames:

- Teste de infusão salina
- Prova do captopril
- Teste da furosemida ▶





COMO INTERPRETAR OS TESTES CONFIRMATÓRIOS DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Teste da infusão salina

Modo de execução:

- Consiste na infusão de 2L de SF 0,9% em quatro horas com coletas de aldosterona antes e após a infusão
- Medicamentos como espironolactona, amilorida e eplerenona devem ser suspensos quatro semanas antes do exame

Interpretação:

- Aldosterona acima de 10 ng/dL após a infusão confirma o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, enquanto valores entre 5 e 10ng/dL sugerem a doença
- Aldosterona inferior a 5 ng/dL descarta esse diagnóstico

Efeitos adversos e contraindicações:

- Pode causar efeitos secundários à sobrecarga hídrica
- Contraindicada em casos de idade avançada, hipertensão arterial grave, hipocalemia grave, insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca e doença cerebrovascular ou infarto agudo do miocárdio recentes (que tenham ocorrido há menos de seis meses)

Teste do captopril

Modo de execução:

- Consiste na medida de aldosterona e atividade plasmática de renina antes e após a administração de 50 mg de captopril
- Medicamentos como espironolactona, amilorida e

eplerenona devem ser suspensos quatro semanas antes do exame

- Captopril e outros inibidores da ECA precisam ser interrompidos 14 dias antes

Interpretação:

- Aldosterona plasmática superior a 12 ng/dL com atividade plasmática de renina suprimida e supressão da aldosterona plasmática inferior a 30% confirmam o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário

Efeitos adversos e contraindicações:

- É possível observar cefaleia e lipotimia
- Hipersensibilidade ao captopril e a outros inibidores da ECA contraindicam o exame

Teste da furosemida

Modo de execução:

- Consiste na medida de atividade plasmática de renina após posição ortostática por duas horas e aplicação de 40 mg de furosemida por via endovenosa
- Medicamentos como espironolactona, amilorida e eplerenona devem ser suspensos nas quatro semanas que antecedem o exame

Interpretação:

Atividade plasmática de renina abaixo de 2ng/mL/h após furosemida e ortostase confirmam o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário

Efeitos adversos e contraindicações:

- Existe a possibilidade de ocorrência de cefaleia, lipotimia e hipotensão arterial
- A hipersensibilidade à furosemida contraindica o exame

Teste da postura - utilizado para confirmação etiológica

Modo de execução:

- Consiste na coleta basal de atividade plasmática de renina, aldosterona e cortisol após repouso absoluto por 40 minutos, seguida da coleta de atividade plasmática de renina, aldosterona e cortisol após duas horas em ortostase
- Medicamentos como espironolactona, amilorida e eplerenona não precisam ser retirados para realização do exame

Interpretação*:

- Adenomas produtores de aldosterona: concentração e aldosterona plasmática inalterada ou diminuída em relação à basal
- Adenomas produtores de aldosterona responsivos à angiotensina: elevação da concentração de aldosterona plasmática superior a 30% da basal
- Hiperaldosteronismo idiopático: incremento de 3 a 4 vezes em relação à concentração basal de aldosterona, com elevação da aldosterona plasmática superior a 30% da basal
- Hiperplasia adrenal primária: concentração de aldosterona plasmática inalterada ou diminuída em relação à basal

Efeitos adversos e contraindicações:

- Não há efeitos adversos
- Contraindicado para pacientes que não consigam manter a posição de ortostase por duas horas ▶

*OBS.: Em caso de incremento do cortisol plasmático, deve-se verificar o incremento em % da aldosterona e subtrair do incremento em % do cortisol.

Feocromocitoma/Paraganglioma

Trata-se de tumores neuroendócrinos raros, de células cromafins, responsáveis por 0,1% a 6% das causas de HA secundária. Quando localizados na medula adrenal, denominam-se feocromocitomas e, quando nos gânglios simpáticos, denominam-se paragangliomas ou feocromocitomas extra-adrenais. Em estudos de necropsias, 75% são diagnosticados *post-mortem*, com contribuição direta do tumor para o óbito em 55% desses casos. Em sua maioria, produzem, secretam e metabolizam as catecolaminas, assim como diversas outras substâncias. Ademais, caracterizam-se por sua ação hipercinética, vasoconstritora e hipovolêmica.

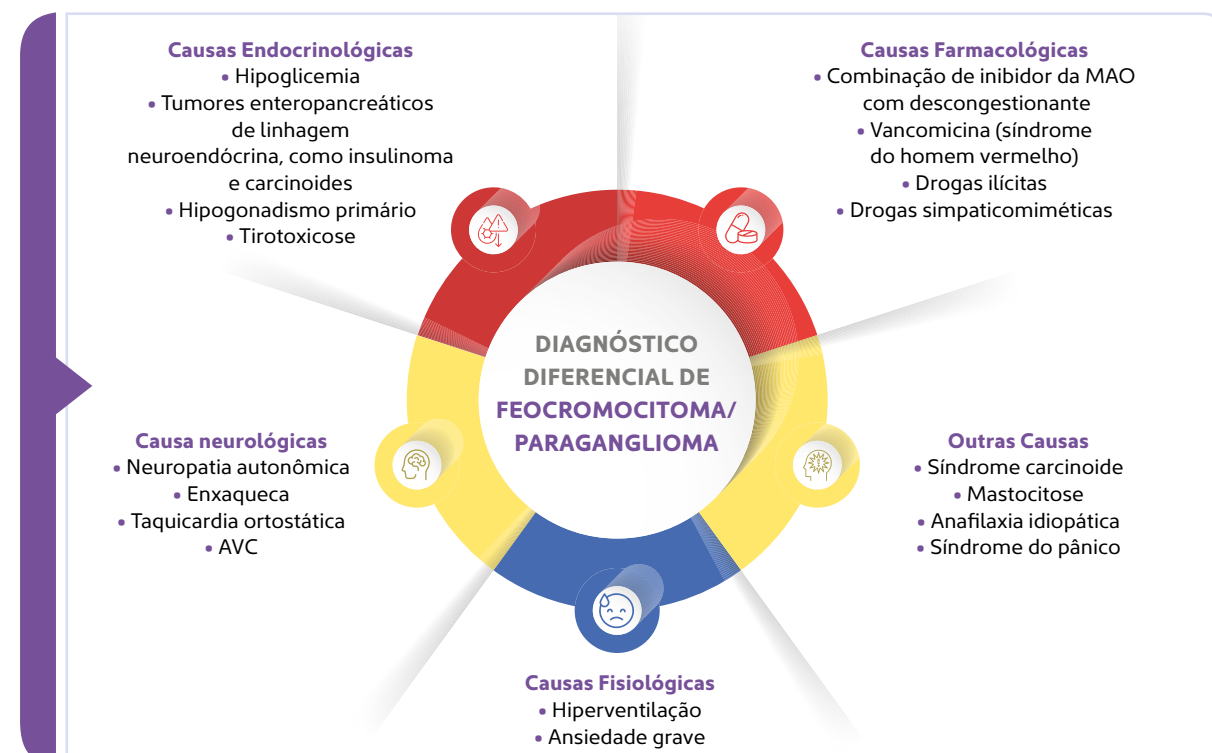
Quando suspeitar?

- HA paroxística (paroxismos: palpitações, sudorese e cefaleia)
- HA com início antes dos 30 anos e após os 50 anos de idade
- HA sustentada grave e normalmente refratária ao tratamento com três classes de drogas anti-hipertensivas em doses otimizadas, sendo uma delas um diurético tiazídico
- HA desencadeada por fármacos (betabloqueadores,

clorpromazina, droperidol), cirurgias, partos ou alterações na pressão abdominal

- Cardiomiopatia dilatada
- HA e nódulo adrenal sugestivo de feocromocitoma/ paraganglioma na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância magnética (RM) – lesão na TC com valor de atenuação na fase pré-contraste acima de 10 UH e *washout* <60% ou lesão na RM com hipersinal na sequência T2 e ausência de perda de sinal na sequência fora de fase
- Síndrome de Takotsubo
- Hipertensão com hipotensão ortostática
- Hipotensão ortostática
- História pessoal ou familiar de feocromocitoma ou síndromes genéticas associadas a esse tumor, como NEM2A, NEM2B, síndrome do Paraganglioma Familiar
- Sd. de Von Hippel Lindau
- Diabetes Mellitus recém-diagnosticado em indivíduo magro com hipertensão arterial sistêmica

(Veja quadro sobre painel genético para investigação desses casos)



Como rastrear?

Plasma:

- Metanefrinas plasmáticas - coleta após punção, em posição supina e repouso de 30 minutos

- Cromogranina A

Urina de 24 horas:

- Metanefrinas fracionadas

Prova funcional:

- Teste da clonidina: indicado quando a dosagem de metanefrinas plasmáticas estiverem 2-4 vezes acima do limite superior do valor de referência

Não recomendados:

- Ácido vanilmandélico
- Catecolaminas plasmáticas e urinárias

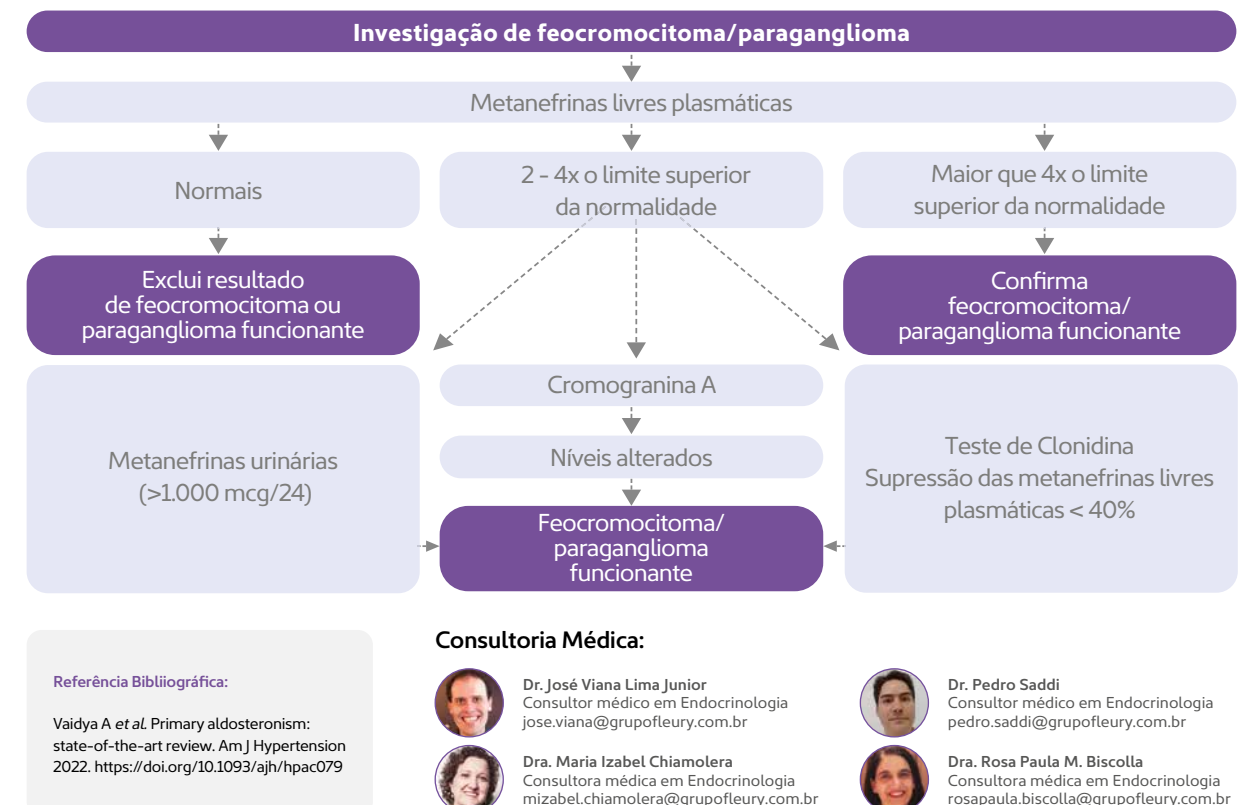
Cuidados na coleta

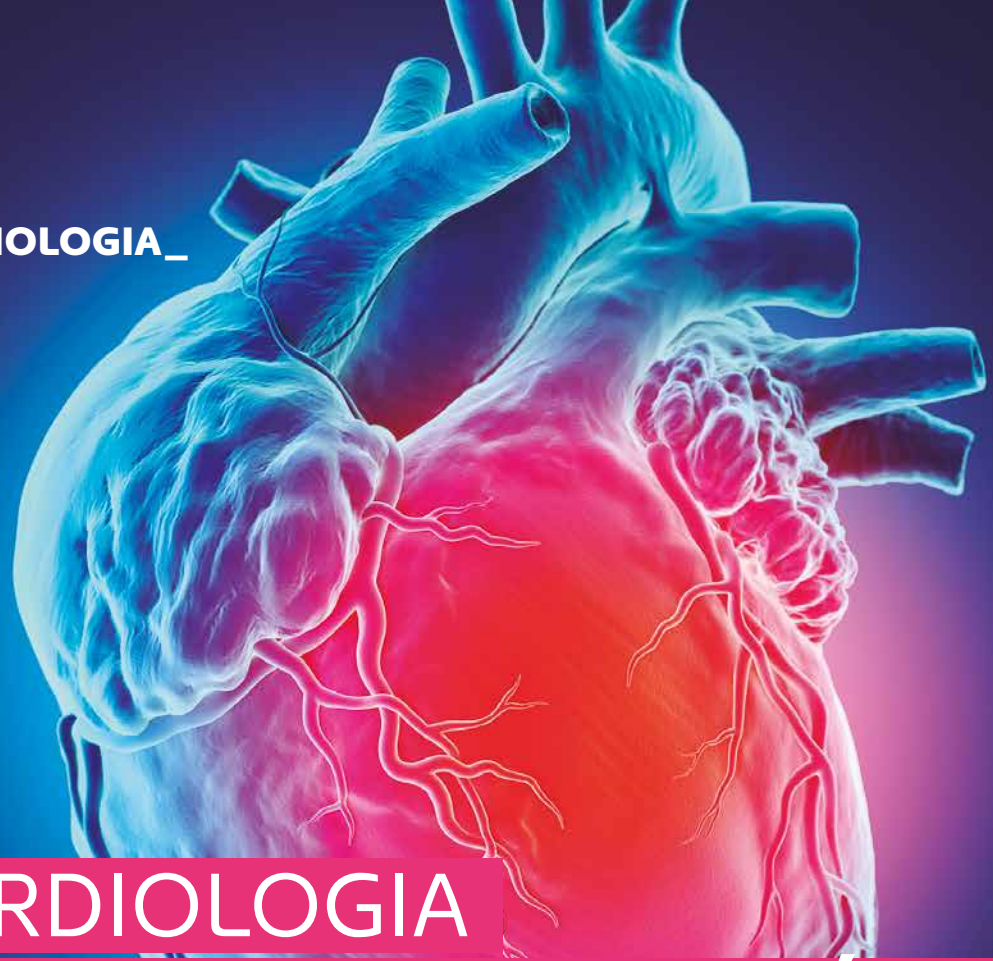
É preciso suspender, nos sete dias que antecedem a coleta, o uso de descongestionantes nasais, broncodilatadores, levodopa, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, buspirona e antipsicóticos.

Painel genético para Feocromocitoma/Paraganglioma

Utilizando a técnica de sequenciamento de nova geração (NGS), o teste avalia 24 genes associados a esses tumores e está indicado para todos os pacientes com feocromocitoma/paraganglioma, uma vez que aproximadamente 25% dos feocromocitomas e 50% dos paragangliomas apresentam variantes alélicas patogênicas da linhagem germinativa. Além de servir para o acompanhamento dos portadores, a identificação da variante alélica patogênica auxilia o clínico na predição de síndromes genéticas, das quais esses tumores podem fazer parte, e na predição de aumento do risco de malignidade. O exame ainda contribui para o diagnóstico precoce de tumores renais, hipofisários, pancreáticos ou outros tumores neuroendócrinos associados à síndrome.

Genes pesquisados: *ATM, DLST, EGLN1, EGLN2, FH, EPAS1 (HIF2A), HRAS, KIF1B, MAX, MDH2, MEN1, MER-TK, MET, NF1, RET, SLC25A11, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, TP53 e VHL* (inclui promotor).





CARDIOLOGIA

AMILOIDOSE CARDÍACA

A **amiloidose** é uma condição patológica rara, descrita pela primeira vez em 1854 por Virchow, em que ocorre deposição de substância amorfa hialina constituída basicamente de proteínas betafibrilares insolúveis, de baixo peso molecular, resistentes à proteólise, glicoproteínas (glicosaminoglicanos) e pentraxina amiloide P sérica na matriz extracelular dos órgãos.

Tem caráter progressivo, podendo levar à compressão do parênquima tecidual e comprometimento funcional dos órgãos acometidos. Tal substância é conhecida como proteína amiloide e pode ter diferentes composições químicas estando, na maioria dos casos, associada a processos imunológicos, como o mieloma múltiplo, degenerações orgânicas ligadas ao envelhecimento ou a quadros inflamatórios crônicos sistêmicos, como a doença de Crohn e a artrite reumatoide. Quando não se identifica uma doença subjacente que possa ser correlacionada ao

quadro (amiloidose secundária), utiliza-se o termo amiloidose primária ou sistêmica.

Estima-se que a amiloidose tenha uma prevalência em torno de 8 a 12 casos por milhão de habitantes e que cerca de 3 mil novos casos sejam diagnosticados por ano, nos Estados Unidos.

Existem vários tipos de proteínas amiloides já reconhecidos, sendo a mais comum a imunoglobulina de cadeia leve (AL), responsável pela amiloidose AL e que é produzida por células

com capacidade imunológica. São também frequentes os depósitos da proteína amiloide do tipo A sérica (amiloidose AA) e da transtirretina (amiloidose TTR).

O acúmulo do tecido amiloide, teoricamente, pode se dar em qualquer local do organismo, sendo o coração, os rins, o fígado, o trato gastrointestinal, os pulmões e partes moles os locais mais frequentemente acometidos. Em um mesmo indivíduo o acometimento pode acontecer de forma isolada, em um único órgão, ou de maneira associada, atingindo mais de um órgão.

Considerando-se as formas sistêmica e isolada, a infiltração amiloide cardíaca pode ocorrer em quatro circunstâncias: a) como parte da amiloidose sistêmica primária ou associada ao mieloma múltiplo, causada pelo depósito da proteína amiloide AL (imunoglobulina); b) como parte da amiloidose sistêmica secundária, associada a doenças crônicas inflamatórias, causada pelo depósito da proteína amiloide AA, geralmente com menor comprometimento do coração; c) como manifestação de uma doença hereditária autossômica dominante, sendo causada pelo depósito da proteína amiloide AF, que é uma forma variante de uma pré-albumina (transtirretina) ou d) como fenômeno localizado no paciente idoso, pelo depósito da proteína amiloide SSA, que também é uma pré-albumina (transtirretina) anormal.

Pode ter evolução lenta e progressiva, muitas vezes assintomática durante grande parte deste tempo, e que só se manifestará do ponto de vista clínico quando a infiltração tecidual for bastante abrangente. Muitas vezes, tem evolução silenciosa, manifestando-se tardiamente com episódio de insuficiência cardíaca, arritmias (extrassistolia, fibrilação atrial e outras taquiarritmias), tromboembolismo pulmonar, síncope e até mesmo morte súbita decorrente de fibrilação ventricular.

O acometimento cardíaco pela amiloidose é polimórfico e resultante do variado grau de infiltração dos diversos sítios do coração: miocárdio, valvas, pericárdio e vasos. A amiloidose cardíaca isolada ocorre em aproximadamente 3,9% dos casos diagnosticados.

De uma maneira geral, é representada por um quadro infiltrativo tecidual intenso que resulta no aspecto

hipertrofiado da musculatura, no enrijecimento das paredes das cavidades e dos septos intercavitários, no aumento da espessura das cúspides valvares e dos folhetos pericárdicos, além da possibilidade de compressão extrínseca dos vasos coronarianos e da extensão da infiltração para a parede da artéria aorta. O miocárdio torna-se firmemente rígido e não complacente, desencadeando um quadro fisiopatológico de restrição ao enchimento ventricular e das suas consequências.

Dependendo do tempo de evolução e da intensidade do acometimento do órgão, a suspeita clínica já será feita quando o paciente estiver em quadro desenvolvido de insuficiência cardíaca, com prognóstico reservado e sem correlação segura e definida pelos marcadores prognósticos clássicos.

É muito difícil, na prática, o estabelecimento de um padrão clássico de apresentação clínica da amiloidose cardíaca, por esse motivo ela é uma condição frequentemente subdiagnosticada. Deve sempre ser suspeitada em quadros de insuficiência cardíaca crônica de difícil controle, de caráter infiltrativo-restritivo, muitas vezes com função sistólica preservada, presença de derrame pericárdico, presente em pacientes com idade mais avançada e que apresentem distúrbios da condução elétrica ou comprometimento atrial isolado.

Apesar do importante avanço tecnológico e da disponibilidade de novos recursos nas últimas décadas, o diagnóstico ainda é problemático pois o fundamental desta condição é pensar precocemente na possibilidade da sua ocorrência. A existência de uma doença prévia de possível associação facilita a suspeita e o início da investigação. Em muitos casos, a definição diagnóstica acontece simultaneamente a sua confirmação pelos dados da biópsia miocárdica, sem nem ter sido objeto de hipótese diagnóstica prévia. ▶



Assim que se suspeita da ocorrência de amiloidose deve-se pesquisar a presença de picos monoclonais de imunoglobulinas no sangue e na urina, a fim de se progredir na investigação. A biópsia da medula óssea contribui para a pesquisa de mieloma múltiplo, muitas vezes responsável pela ocorrência da condição.

Do ponto de vista de fluxograma diagnóstico em geral, a biópsia tecidual ou o estudo anatomopatológico com os componentes macroscópico e microscópico são o padrão-ouro para o estabelecimento definitivo da condição de amiloidose. A macroscopia demonstrará o aumento da espessura das paredes das cavidades associado à rigidez da sua textura e quase sempre à inexistência de significativas dilatações dos átrios e ventrículos. A análise das superfícies das valvas cardíacas revela aumento da espessura das mesmas, às vezes tão intenso, capaz de limitar funcionalmente o grau de abertura ou dificultar o seu completo fechamento, causando insuficiência valvar. Graus variáveis de aumento da espessura dos folhetos pericárdicos parietal e visceral e presença de derrame pericárdico também podem ser encontrados.

O estudo histopatológico demonstrará, com a utilização de hematoxilina-eosina, material eosinofílico amorfo circundando as fibras musculares estriadas cardíacas, além de poder revelar graus variáveis de infiltrado inflamatório e de fibrose intersticial. Com a utilização específica do corante vermelho-congo é possível confirmar e caracterizar a presença do material amiloide.

Com relação aos métodos complementares utilizados na investigação da amiloidose cardíaca, os mais utilizados e os respectivos achados mais sugestivos são descritos a seguir:

Eletrocardiograma

Baixa voltagem elétrica das ondas, principalmente nas derivações periféricas; ausência de sinais elétricos de hipertrofia muscular ventricular; alteração difusa da repolarização ventricular; graus diferentes de distúrbios de condução elétrica; arritmias como a fibrilação atrial e, caso tenha ocorrido infarto prévio, sinais elétricos de necrose miocárdica, como a presença de áreas eletricamente inativas.

Radiografia do tórax

Geralmente de baixo valor diagnóstico adicional para a investigação pois a área cardíaca na maioria das vezes permanece inalterada. Em estados mais avançados de infiltração do órgão, quando ocorre limitação intensa da complacência e do relaxamento miocárdicos dificultando desta forma o enchimento ventricular diastólico, poderá, de maneira inespecífica, demonstrar alteração do padrão de vasculatura pulmonar.

Ecocardiografia Doppler

Através das suas diferentes modalidades de estudo, torna-se importante método na investigação diagnóstica inicial, como também no seguimento clínico e no acompanhamento evolutivo da eficácia dos tratamentos instituídos.

Possibilita: analisar as dimensões cavitárias, medir a espessura das paredes e proceder à estimativa da massa ventricular e a consequente caracterização do perfil geométrico ventricular; avaliar a contratilidade

global e segmentar dos ventrículos (função sistólica); estudar o enchimento ventricular e, por conseguinte, os seus vários componentes: relaxamento, complacência e contração atrial (função diastólica); pesquisar existência de trombos intracavitários; caracterizar a aparência dos folhetos pericárdicos e a existência de derrames e suas repercussões hemodinâmicas.

Esta avaliação ecocardiográfica pode ser realizada através de técnicas habitualmente rotineiras como a análise bidimensional e o estudo Doppler, bem como a partir de técnicas mais recentes como o ecocardiograma tridimensional, a utilização de contrastes de perfusão miocárdica e estudo através da análise das curvas de strain / strain - rate miocárdicos, pela técnica do *speckle tracking*.

Além disto, a utilização da ecocardiografia transesofágica permite uma outra forma de abordagem tridimensional do órgão, bem como a melhor caracterização e quantificação da insuficiência valvar mitral e aórtica. A avaliação pela ecocardiografia sob estresse farmacológico permite estudar a resposta contrátil regional da musculatura ventricular, como também detectar sinais de isquemia miocárdica e o comportamento diastólico durante o estímulo com agentes medicamentosos inotrópicos.

MEDICINA NUCLEAR / CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Não se sabe ao certo o mecanismo relacionado à concentração dos marcadores ósseos utilizados na cintilografia e que permitem a diferenciação não-invasiva dos subtipos de amiloidose, mas diversas publicações nos últimos anos corroboram para o poder discriminativo da cintilografia com pirofosfato marcado com Tecnécio-99m (PYP -99mTc) em pacientes com suspeita de amiloidose, mas se observa intensa concentração anômala na área cardíaca do PYP-99mTc na forma TTR, pouca concentração na forma AL e nenhuma concentração no grupo controle. Alguns estudos realizados previamente relatam sensibilidade de 97% e especificidade de 100% para identificar a amiloidose TTR cardíaca. Sendo que a análise é realizada em comparação à concentração do indicador nos ossos e pode ser feita de forma qualitativa e quantitativa.

A análise qualitativa é realizada da seguinte forma:

Grau 0	ausência de concentração do traçador na área cardíaca
Grau 1	concentração leve, de menor intensidade que o osso
Grau 2	concentração moderada semelhante ao osso
Grau 3	concentração acentuada, maior que o osso

Na análise quantitativa deve-se desenhar uma área de interesse (ROI) no hemitórax esquerdo incluindo a área cardíaca nas imagens precoces e tardias e outro ROI em espelho no hemitórax contralateral.

Negativo: Relação HTE/HTD <1,5

Positivo: Relação HTE/HTD > ou igual a 1,5

A figura 1a exemplifica exame sugestivo de amiloidose da forma cardíaca (TTA) e não sugestivo 1b

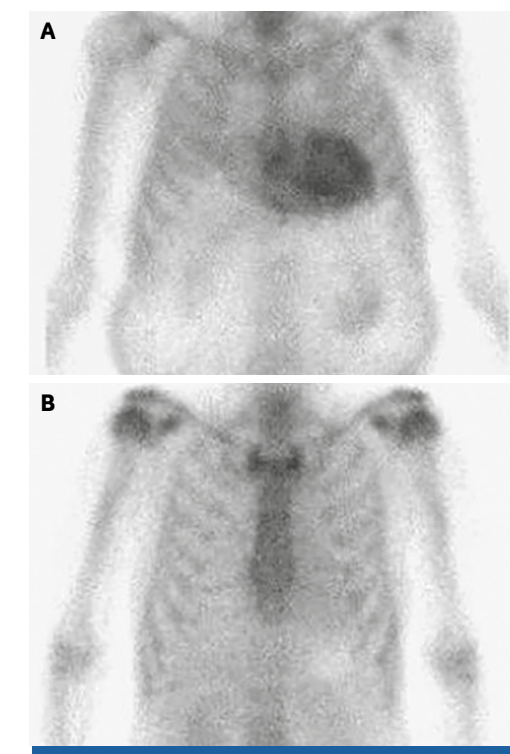


Figura 1 a – Cintilografia com PYP-99mTc sugestiva da forma TTR e **1b**- não sugestiva.

A sensibilidade diagnóstica desta técnica simples ultrapassa os 99% e a especificidade varia de 68% (nos graus 0-1 de concentração leve) até 87% (nos graus 2-3). A ausência de detecção da proteína monoclonal de cadeia leve eleva a especificidade diagnóstica para 100% na forma ATTR.

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Atualmente, a ressonância magnética cardíaca (RMC) desempenha papel central no diagnóstico de amiloidose cardíaca (AC). É um método baseado em radiofrequência, que não utiliza radiação ionizante e permite a aquisição de imagens de alta resolução espacial, alta resolução de contraste e boa resolução temporal, em qualquer plano e com amplo campo de visão, sem restrição de janela.

É um exame multiparamétrico, com diversos tipos de seqüências, que permitem avaliar anatomia, função e caracterização tecidual, parâmetros muito relevantes no diagnóstico da AC. A AC usualmente se apresenta com hipertrofia ventricular esquerda difusa, restrição diastólica, função sistólica preservada e aumento desproporcional dos átrios. Pode estar associada a aumento da espessura da parede livre do ventrículo

direito e, também, das paredes atriais, sendo estas mais específicas para o diagnóstico de AC. Derrame pleural e pericárdico podem estar presentes. Em fases mais avançadas da doença, pode ter redução da função sistólica.

As seqüências de CineRM permitem acessar com boa acurácia os volumes, função contrátil e espessura miocárdica tanto dos ventrículos quanto dos átrios. Também permite a detecção de derrame pericárdico e pleural. A função diastólica pode ser avaliada através de seqüências de análise de fluxo nas veias pulmonares e transmitral, de forma semelhante ao ecocardiograma, porém a aquisição e pós-processamento na RMC são mais complexos; também pode ser avaliada por imagens de Cine-RM pelo traçado das curvas de tempo e volume. Novas e promissoras técnicas para avaliação da função diastólica por RMC surgiram recentemente, com destaque para: técnica de contraste de fase com medida direta do relaxamento miocárdico; técnica de Tagging com avaliação da deformação miocárdica durante todo o ciclo cardíaco, permitindo a avaliação objetiva da rotação miocárdica e do Strain radial, circunferencial e longitudinal.

A deposição de proteína amiloide no miocárdio resulta na expansão do espaço intersticial; a proteína de

cadeia leve pode resultar em morte de miócitos e algum grau de fibrose reacional, o que também contribui para a expansão do espaço intersticial.

Estes processos modificam estruturalmente o miocárdio e a cinética do contraste, alterações que podem ser detectadas pela RMC através de seqüências de caracterização tecidual:

- Nas seqüências morfológicas ponderadas em T1 e T2, observa-se redução difusa da intensidade de sinal do miocárdio.

- Nas seqüências de realce tardio pós-contraste endovenoso, caracteristicamente há aumento difuso e heterogêneo do sinal do miocárdio, predominando na região subendocárdica, mas o comprometimento transmural e/ou regional também pode ocorrer. A extensão das áreas de realce tardio apresenta relação com o grau de comprometimento cardíaco pela doença e tem valor prognóstico. A presença de realce tardio nas paredes atriais, assim como o espessamento delas, é um achado mais específico para AC.

- Na seqüência de mapa T1 pós-contraste endovenoso é possível identificar o encurtamento T1 do miocárdio, notadamente na região subendocárdica; o miocárdio normal tem tempo de anulação de sinal superior ao do sangue na cavidade ventricular; na AC, caracteristicamente o tempo de anulação do miocárdio se torna inferior ao do sangue. No mapa T1 pré-contraste (nativo), os pacientes com AC apresentam T1 significativamente mais longo que pacientes com miocardiopatia hipertrófica e que os pacientes normais. Através do mapa T1 nativo, do mapa T1 pós-contraste e do hematócrito é possível quantificar o volume extracelular miocárdico (ECV). Tanto o mapa T1 quanto o ECV podem indicar o envolvimento cardíaco pela amiloidose em estágio mais precoce quando comparado ao realce tardio.

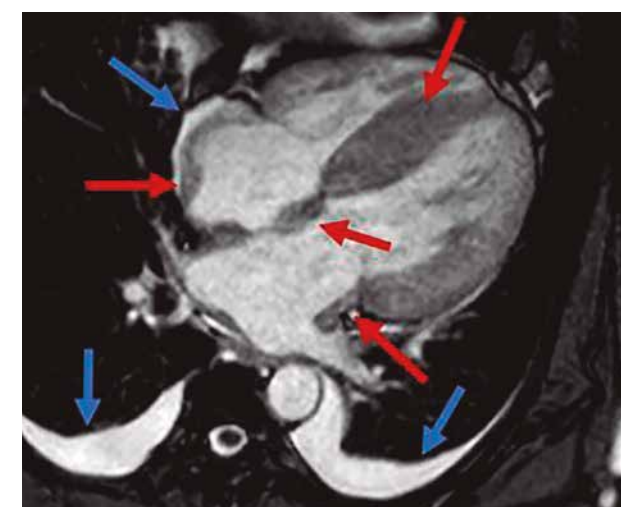


Figura 2 – Cine 4CH – espessamento miocárdico difuso, inclusive nas paredes atriais (setas vermelhas); derrame pleural bilateral e mínimo pericárdico (setas azuis)

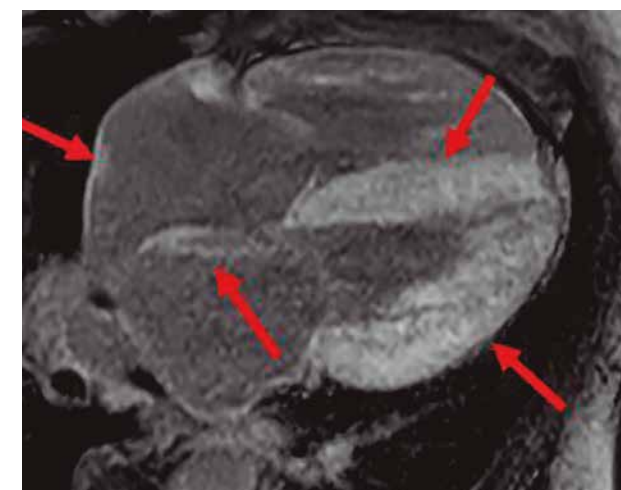


Figura 3 – Realce tardio 4CH – espessamento e realce tardio miocárdicos difusos, inclusive nas paredes atriais (setas vermelhas)

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CARDÍACA

A Tomografia Computadorizada Cardíaca (TCC) permite boa análise estrutural cardíaca e de função, porém é necessária a aquisição de imagens durante todo o ciclo cardíaco para obter imagens em sístole e diástole, o que eleva significativamente a dose de radiação ionizante utilizada. Também é necessário o uso de contraste iodado endovenoso para melhor diferenciação entre o miocárdio e a cavidade. ▶



A caracterização tecidual miocárdica é mais limitada quando comparada à RM, tendo melhor desempenho apenas na caracterização de calcificações. Eventualmente, pode ser identificado realce tardio miocárdio, porém com menor sensibilidade do que a RM. Por essas características, a TCC é menos utilizada no diagnóstico da AC. Por outro lado, é extremamente útil para avaliação de doença arterial coronariana.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

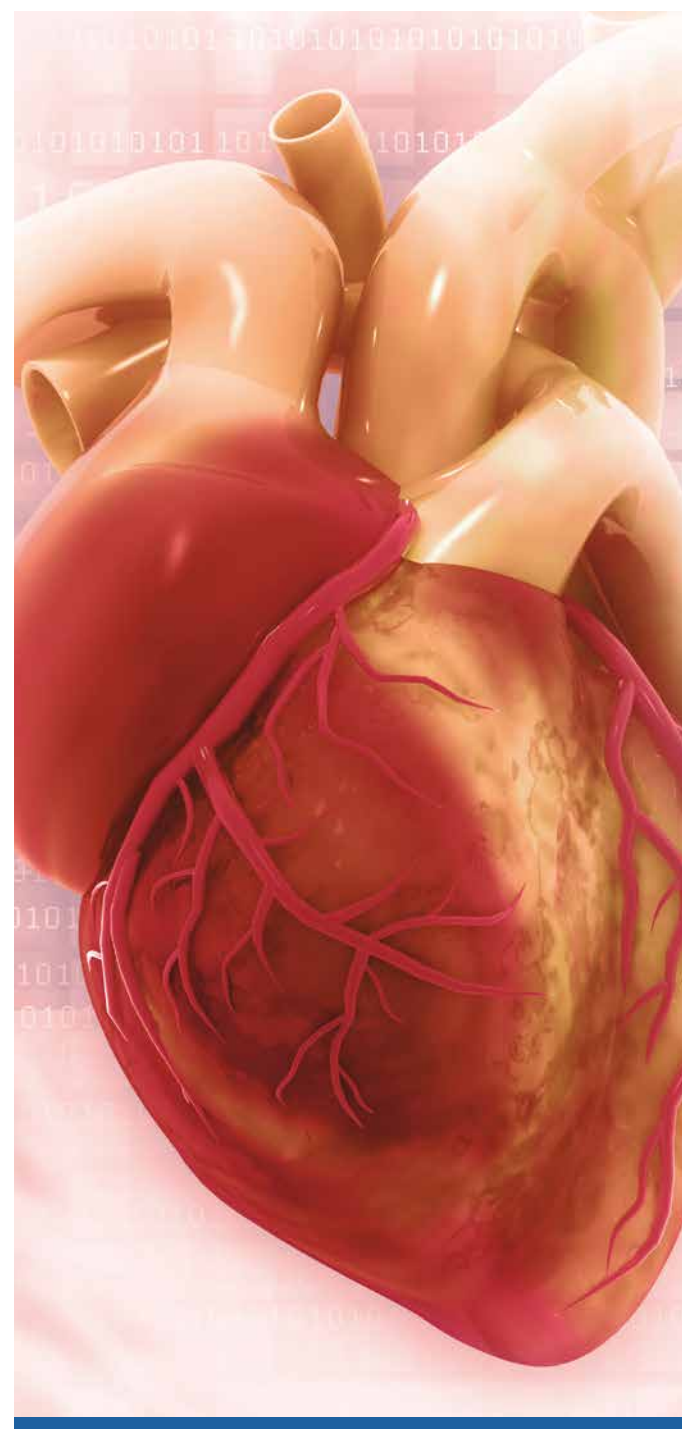
Alguns exames são de grande importância para a investigação diagnóstica e no seguimento clínico e terapêutico dos casos de amiloidose:

- Pesquisa de anticorpos monoclonais de cadeia leve por eletroforese de proteínas no soro e na urina;
- Dosagem da porção N-terminal do Pró-Hormônio do Peptídeo Natriurético do Tipo B (NT-pro BNP) tem grande importância como marcador de disfunção ventricular.

AMILOIDOSE FAMILIAR

A amiloidose familiar é uma forma hereditária da doença. Quer uma mutação tenha ocorrido no DNA da própria pessoa, quer tenha sido herdada de um dos pais, a forma mais comum está associada à proteína transtirretina (TTR) mutante, produzida no fígado. Caracteriza-se pela presença de proteína variante TTR no tecido amiloide, que se compõe de 127 aminoácidos. O gene *TTR* está localizado no cromossomo 18q12.1 e apresenta mais de 120 mutações amiloidogênicas, dentre as quais a Val30Met é a mais comum.

O teste molecular para análise do *TTR* detecta mutações em mais de 99% dos casos de amiloidose familiar decorrente de alterações nesse gene e deve ser considerado para confirmar a suspeita diagnóstica em pacientes sintomáticos. A pesquisa genética também se aplica à identificação de membros da família assintomáticos em risco, à diferenciação entre



a amiloidose familiar pela mutação no gene *TTR* de outros tipos da doença e ao esclarecimento do subtipo genético envolvido.

É importante salientar que formas ligadas aos genes APOA1 e GSN não são contemplados nesse estudo.

ANÁLISE DE AMILOIDOSE POR PROTEÔMICA EM BLOCO DE PARAFINA

A biópsia de tecido, submetida à técnica chamada de “vermelho-congo”, ainda é o método confirmatório para o diagnóstico da amiloidose, embora não defina o tipo de proteína depositada.

Dentre os métodos para definir a proteína que forma o depósito, tem sido utilizada a imunistoquímica como uma primeira abordagem para identificação. No entanto, os resultados são bastante variáveis dependendo das condições de processamento dos tecidos e das imunorreações, muitas vezes não dando segurança ao patologista para diagnóstico inequívoco do tipo proteico que compõe o amiloide, além de desgastar o material eventualmente escasso da biópsia no bloco de parafina.

Confirmado o depósito amiloide nas biópsias, a identidade química proteica deve ser inequivocamente caracterizada para a escolha do tratamento.

Definir o tipo de proteína é fundamental para direcionar a terapia adequada. Por exemplo, no caso da amiloidose AL, pode ser necessário o transplante de células-tronco hematopoéticas; já na amiloidose familiar (depósito de transtirretina), muitas vezes recorre-se ao transplante hepático.

O **Grupo Fleury** desenvolveu a técnica de identificação da proteína amiloide por espectrometria de massas (EM). Por suas características de excelente desempenho, um único ensaio detecta muitos tipos de depósito amiloide, as variantes genéticas e novos tipos de proteínas. A EM mostrou-se bastante específica na identificação da proteína que dá origem ao depósito amiloide, devendo fazer parte da investigação laboratorial desses casos.

Para evitar outros procedimentos invasivos no paciente, as mesmas amostras da biópsia podem ser utilizadas na análise por EM. Por esse motivo, o **Grupo Fleury** padronizou o método de retirada do material incluído em parafina, procedimento usual do médico patologista para

possibilitar cortes dos tecidos e analisá-los ao microscópio.

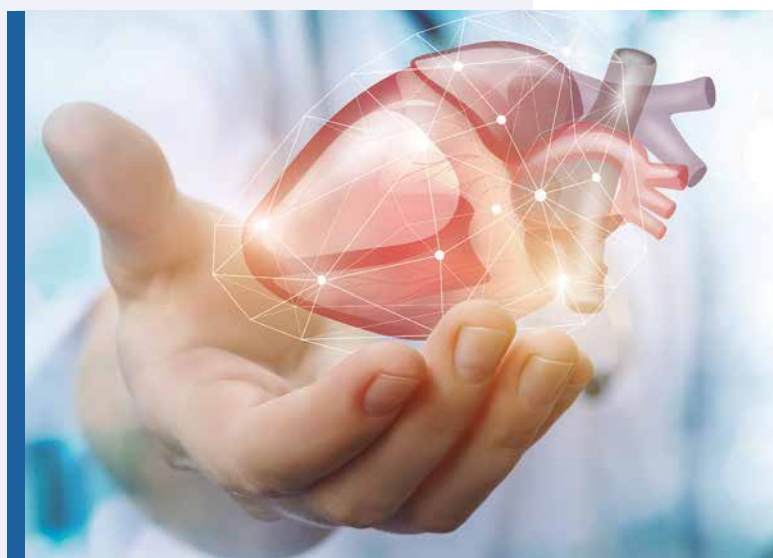
Posteriormente, médicos patologistas avaliam o material por microscopia e caso depósitos sejam detectados, as lâminas são microdissecadas e processadas por técnica proteômica baseadas em espectrometria de massa de alta resolução para identificar as proteínas presentes nas amostras.

Material:

A análise é feita em material enviado ou previamente analisado no **Grupo Fleury**. Poderão ser aceitos fragmentos de tecido fixados em formalina 10% tamponada que poderão ser embebidos em parafina no setor de anatomia patológica (enviar em temperatura ambiente).

Prazo de resultado:

Em até 30 dias.



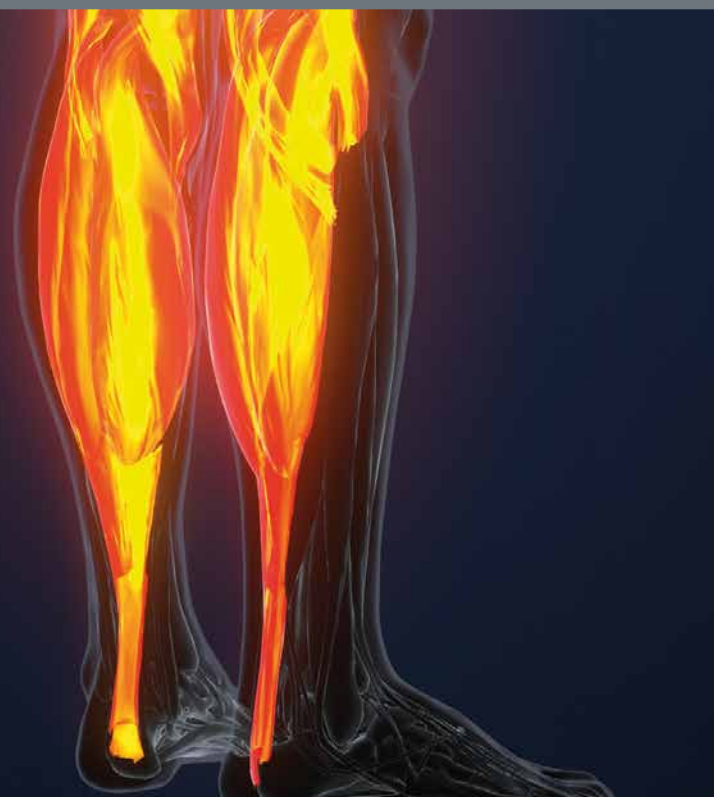
Consultoria médica:



Dra. Paola Smanio
Consultora médica em Cardiologia
paola.smanio@grupofleury.com.br

ASSESSORIA
RESPONDE_

Especialistas compartilham as dúvidas frequentes em nossos canais de assessoria médica, referentes ao preparo e realização de exames. **Confira os principais questionamentos sobre a ressonância magnética**



de **Estiramento do Gastrocnêmio Medial (Tennis leg)**



Patrícia Martins e Souza é Mestre e Doutora em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e responsável pela coordenação do Módulo Musculoesquelético do Grupo Fleury – RJ. Autora do site www.mskrad.com.br/blog

Estiramento dos músculos da panturrilha é muito comum entre atletas profissionais e amadores e, embora possa ocorrer em diversos esportes, é muito comum entre os praticantes de tênis, amadores e profissionais, especialmente na meia idade.

O gastrocnêmio é o músculo da panturrilha com maior risco de lesão porque cruza duas articulações (o joelho e o tornozelo) e tem alta densidade de fibras do tipo II (contração rápida), enquanto o músculo solear cruza apenas o tornozelo e tem predomínio de fibras do tipo I (contração lenta). Mas, dependendo do esporte, a lesão do solear pode ser mais frequente em comparação com o gastrocnêmio medial, e não é incomum haver lesão concomitante do solear e do gastrocnêmio medial.



Anatomia dos músculos da panturrilha

Os músculos da panturrilha (solear e gastrocnêmio) são também conhecidos como tríceps sural, formado pelo músculo solear, mais largo e profundo, e pelas cabeças medial e lateral do gastrocnêmio (mais superficial) que formam a margem inferior da fossa poplíteia. No quadro 1 estão resumidas a origem, inserção, ação e inervação dos músculos da panturrilha. Os músculos da panturrilha são do tipo penado, que apresentam tendões ou aponeuroses longas, com inserção oblíquada nas fibras musculares. Isso significa que as junções miotendíneas e mioaponeuróticas se estendem consideravelmente ao longo do músculo, não se restringindo apenas às porções mais proximais ou distais (figura 5).



Avaliação dos estiramentos por imagem

Os métodos de escolha para avaliação dos estiramentos da panturrilha são a ultrassonografia (USG) e a ressonância magnética (RM), ambos apresentando

As cabeças medial e lateral do gastrocnêmio têm sua própria aponeurose anterior proximalmente. Distalmente, ambas as aponeuroses do gastrocnêmio convergem e se tornam uma aponeurose única, a aponeurose anterior do gastrocnêmio, adjacente à aponeurose do solear, que mais distalmente se combinam para formar o tendão calcâneo, conhecido também como tendão de Aquiles. Geralmente a aponeurose do gastrocnêmio apresenta uma área sem fibras musculares imediatamente antes de se unir com a aponeurose do solear, conhecida como aponeurose livre do gastrocnêmio.

O tendão plantar tem origem adjacente à cabeça lateral do gastrocnêmio. Pela proximidade anatômica, durante muitos anos o tendão plantar foi implicado na etiologia dos estiramentos da panturrilha, mas atualmente é considerado um tendão praticamente vestigial que pode estar ausente em muitos indivíduos e é raramente envolvido nas lesões por estiramento.

Na figura 6 podemos identificar a anatomia do tríceps sural e as respectivas aponeuroses e junções miotendíneas no plano transversal. A aponeurose normal é identificada como uma estrutura regular e contínua de baixo sinal, exceto nos locais de penetração dos vasos perfurantes.

Caso clínico

Paciente de 24 anos, do sexo masculino, com dor súbita no terço médio da perna direita durante partida de tênis. Refere episódio semelhante de dor há 2 anos. Foi solicitada ressonância magnética (RM) da perna direita.



Figura 1: Imagens consecutivas de RM no plano coronal nas ponderações STIR (a-d) e T1 (e-h) de anterior para posterior, mostrando lâmina líquida (setas amarelas) entre o solear (S) e o gastrocnêmio medial (GCM) e rotura na junção mioaponeurótica do gastrocnêmio medial (seta vermelha), achado que está em correspondência com o marcador cutâneo (pontas de seta branca). Há edema de permeio às fibras musculares distais do GCM (setas brancas) com pequena coleção subaponeurótica (setas azuis), e irregularidade na aponeurose livre (seta laranja).

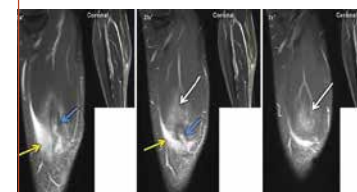


Figura 2: Imagens consecutivas de RM no plano sagital na ponderação STIR mostrando a lâmina líquida (setas amarelas) entre o solear e o gastrocnêmio medial, onde há edema de permeio às fibras musculares distais (setas brancas) com pequena coleção subaponeurótica (setas azuis).

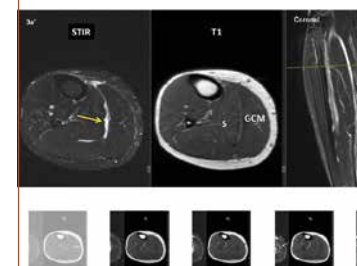


Figura 3: Imagens consecutivas de RM no plano transversal nas ponderações STIR e T1 de superior para inferior mostrando a lâmina líquida (setas amarelas) que corresponde a hematoma entre o solear (S) e o gastrocnêmio medial (GCM), onde há edema de permeio às fibras musculares distais (setas brancas). Na ponderação T1 é mais evidente o espessamento da aponeurose do GCM (setas verdes) o que sugere alteração crônica em associação com nova lesão aguda com pequena coleção subaponeurótica (setas azuis). Distalmente há a rotura na junção mioaponeurótica do GCM (setas vermelhas).

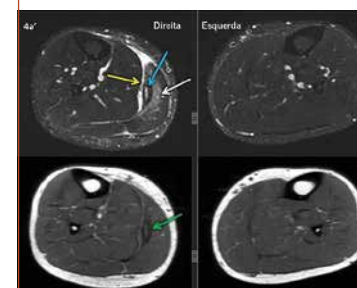


Figura 4: Imagens de RM no plano transversal nas ponderações STIR (acima) e T1 (embaixo) da perna direita e da perna esquerda para comparação com o lado normal mostrando a rotura na junção mioaponeurótica do gastrocnêmio (seta vermelha), lâmina líquida (setas amarelas) entre o solear (S) e o gastrocnêmio medial (GM), onde há edema de permeio às fibras musculares distais (setas brancas) e pequena coleção subaponeurótica (setas azuis). Na ponderação T1 e comparando com o lado normal é mais evidente o espessamento da aponeurose do GCM (setas verdes) o que sugere lesão prévia.

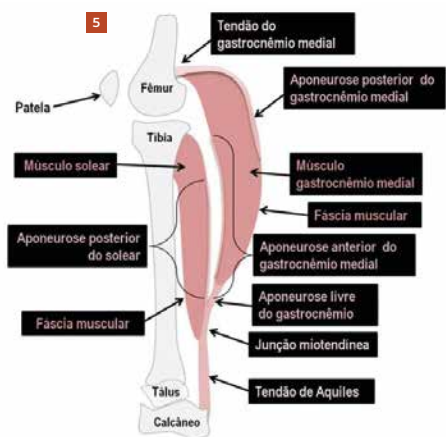


Figura 5: Representação esquemática no plano sagital (perfil) das aponeuroses e da junção miotendínea do solear e gastrocnêmio medial

vantagens e desvantagens. A RM tem maior custo, mas permite a detecção de alterações mais sutis que podem passar despercebidas na USG. Já a USG é um método mais acessível, porém o fator operador dependente é mais crítico.

Uma grande vantagem da USG é que ela permite a realização de manobra que avalia se o movimento do gastrocnêmio e do solear estão sincrônicos ou assíncrônicos. Durante a flexão e extensão passivas do tornozelo, normalmente o tríceps sural se movimenta sincronicamente e na mesma direção. Quando há descontinuidade significativa das fibras proximais ao tendão de Aquiles, nota-se ausência de movimentação do gastrocnêmio em relação ao solear.

Formas de apresentação dos estiramentos da cabeça medial do gastrocnêmio

A classificação mais simples divide os estiramentos musculares em leves, moderados e graves:

- **Grau I (leve)** - edema sem descontinuidade de fibras, podendo ter pequena quantidade de líquido perimuscular.
- **Grau II (moderado)** - lesão de algumas fibras tendínea, da junção miotendínea, da fásia, aponeurose e/ou das fibras musculares; tipicamente é associada a hematoma na junção miotendínea.
- **Grau III (grave)** - rotura completa do tendão ou da junção miotendínea, com descontinuidade de todas as fibras, com ou sem retração associada.

Entretanto, essa classificação é muito simplista e insuficiente para determinar o prognóstico e tempo de retorno ao esporte ou ao trabalho. O termo "lesão parcial", característica do grau II, além de ambíguo, não descreve apropriadamente

as diferentes formas de acometimento da unidade miotendínea. As lesões musculares por estiramento ocorrem em locais característicos da unidade miotendínea que são inerentes aos sítios de maior fraqueza.

O conhecimento das diferenças anatômicas entre os músculos ajuda a entender melhor o comportamento e aspecto das lesões por estiramento nos exames de imagem. Como a junção mioaponeurótica do gastrocnêmio é periférica, quando há rotura da aponeurose o hematoma não fica restrito pelo ventre muscular, como ocorre nos casos de lesão numa junção mioconectiva central, e sim disseca os planos do espaço interaponeurótico localizado entre as aponeuroses do gastrocnêmio e do solear.

Tipos de lesão no gastrocnêmio

Em relação à localização, as lesões no gastrocnêmio medial podem ser classificadas pela localização ou pela forma da rotura. Por isso que, mais importante do que classificar, é descrever da forma adequada de acordo com a região anatômica acometida (figura 7). As lesões

do gastrocnêmio medial ocorrem principalmente na região onde as fibras musculares e o perímio convergem para formar a aponeurose anterior. A avaliação dinâmica pela USG é importante já que a presença de movimento assíncrono entre o gastrocnêmio medial e o solear ocorre quando a lesão afeta mais de 50% da junção mioaponeurótica na imagem seccional no plano da lesão, o que significa um tempo mais longo de retorno às atividades. As lesões mais graves (tipo 3 e 4) costumam ocorrer mais em atletas, sendo que a lesão isolada na aponeurose livre se comporta como uma lesão tendínea em termos de prognóstico, com maior tempo de reabilitação e retorno ao exercício quando comparado com as lesões musculares, miofasciais e mioaponeuróticas. As lesões do tipo 1 (na junção mioaponeurótica sem acometimento da aponeurose anterior) e 3 (na aponeurose livre) não costumam estar associadas a hematoma intermuscular, enquanto nos tipos 2 e 4, onde há envolvimento da junção mioaponeurótica, a presença de hematoma entre o gastrocnêmio medial e o solear é mais frequente, tanto nas lesões parciais quanto completas e em lesões de tamanhos variáveis. Estudos demonstram que as lesões nas fibras da junção mioaponeuróticas tendem a formar hematoma intramuscular, as roturas na aponeurose anterior estão mais relacionadas a hematomas intermusculares e as lesões isoladas na aponeurose livre não costumam

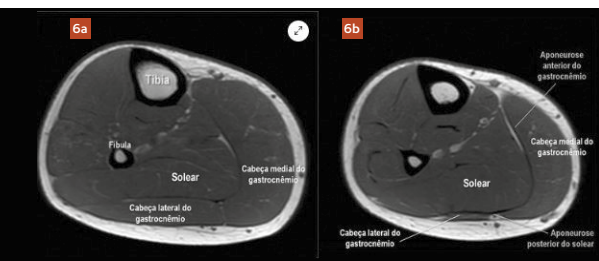


Figura 6: No terço superior é possível diferenciar os músculos solear e gastrocnêmio, formado pelas cabeças medial e lateral, recobertos pelas fásias (6a). No terço médio da perna, as fásias posterior do solear e anterior do gastrocnêmio medial ficam mais espessas, onde passam a ser consideradas aponeuroses (6b). As aponeuroses do solear e do gastrocnêmio medial se fundem e ficam mais espessas (6c) formando a junção miotendínea (6d) e, mais distalmente, vemos apenas o tendão livre (tendão de Aquiles ou tendão calcâneo).



Músculos da panturrilha (tríceps sural)					
Músculo		Origem	Inserção	Ação	Inervação
Gastrocnêmio	Medial	Côndilo femoral medial	Tendão de Aquiles no calcâneo	Flexão do joelho e flexão plantar do pé	N. tibial
	Lateral	Côndilo femoral lateral			
Solear		Cabeça e 1/3 superior da fíbula	Tendão de Aquiles no calcâneo	Flexão plantar do pé	N. tibial
		Margem posterior da tíbia proximal			

Quadro 1: Origem, inserção, ação e inervação dos músculos da panturrilha.

Classificação de Pedret et al. dos estiramentos do gastrocnêmio medial (ultrassonografia)			
Tipo		Descrição	
1	Mioaponeurótica	Aponeurose intacta	Alteração na estrutura e edema nas fibras da transição mioaponeurótica, mas com a aponeurose anterior do gastrocnêmio intacta
2	Aponeurótica	Lesão na aponeurose	A Acometimento da largura da aponeurose < 50%
			B Acometimento da largura da aponeurose > 50%
3	Aponeurose livre		Imediatamente distal às fibras musculares mais distais da cabeça medial do gastrocnêmio
4	Mista		Acometimento da aponeurose anterior e da aponeurose livre do gastrocnêmio

Quadro 2: Classificação ultrassonográfica dos estiramentos do gastrocnêmio medial.

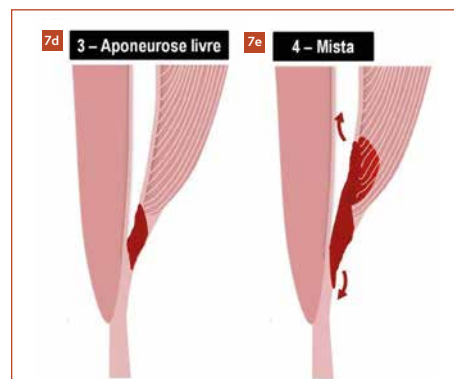
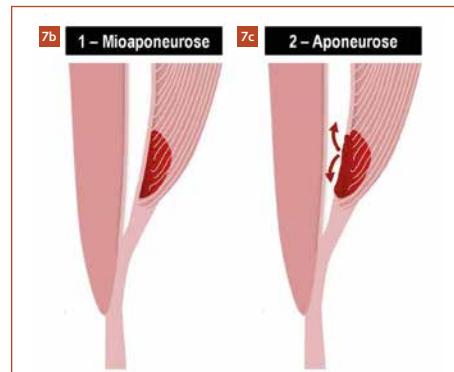
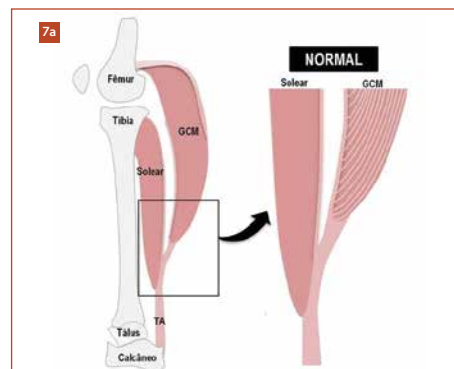


Figura 7: Representação esquemática dos tipos de lesão do gastrocnêmio medial segundo a classificação ultrassonográfica de Pedret et al. Na figura 7a está representada em versão ampliada a porção distal do gastrocnêmio medial (GCM) e do solear, cujas aponeuroses se unem para formar o tendão de Aquiles (TA). No tipo 1 (7b) há lesão das fibras musculares da junção mioaponeurótica, mas a aponeurose anterior do gastrocnêmio está intacta. Com isso, se houver hematoma (em vermelho) fica contido de permeio às fibras distais. No tipo 2 (7c) já existe solução de continuidade na aponeurose anterior, o que permite que o hematoma disseque os planos interaponeuróticos entre o solear e o gastrocnêmio medial (setas). No tipo 3 (7d) há lesão na aponeurose livre do gastrocnêmio, com envolvimento discreto ou ausente das fibras da junção mioaponeurótica. O tipo 4 (7e) seria a lesão mista, onde há acometimento da aponeurose anterior e da aponeurose livre.



estar associadas à formação de hematoma, provavelmente devido à menor vascularização local e menor tendência a sangramento na aponeurose livre.

A localização da aponeurose livre também faz com que o sangramento ocorra mais no tecido subcutâneo e se estenda inferiormente, formando uma equimose na extremidade distal da perna em vez de hematoma intra ou intermuscular.

Principais diagnósticos diferenciais dos estiramentos do gastrocnêmio medial:

- Rotura do tendão de Aquiles
- Rotura de cisto de Baker
- Encarceramento da artéria poplítea
- Trombose venosa profunda
- Lesão de outros músculos do compartimento posterior (solear, tibial posterior, flexor longo dos dedos e do hálux) ■

Importante na avaliação dos estiramentos do gastrocnêmio medial:

- A RM de perna tem que ter boa resolução espacial, principalmente no plano transversal;
- Conhecimento da anatomia é fundamental para identificar o sítio da lesão (muscular, miofascial, mioaponeurótica, miotendínea ou tendínea, e se há descontinuidade na aponeurose anterior ou na aponeurose livre);
- Encontrado edema muscular junto à superfície do músculo, buscar ativamente lesão fascial ou na aponeurose;
- Encontrado hematoma intermuscular, buscar ativamente descontinuidade na junção mioaponeurótica;
- Seguir no plano transversal os componentes vertical e transversal da lesão;
- Cuidado para não confundir coágulos no interior do hematoma com rotura do tendão plantar.



Agora a Revista Médica do Grupo Fleury também é DIGITAL

Muito mais informação na palma da sua mão

Uma publicação periódica destinada ao público médico, com atualizações científicas e multidisciplinares, e escrita por especialistas do **Grupo Fleury**:

- Conteúdo de diversas especialidades
- Discussão de temas da atualidade
- Atualizações de serviços

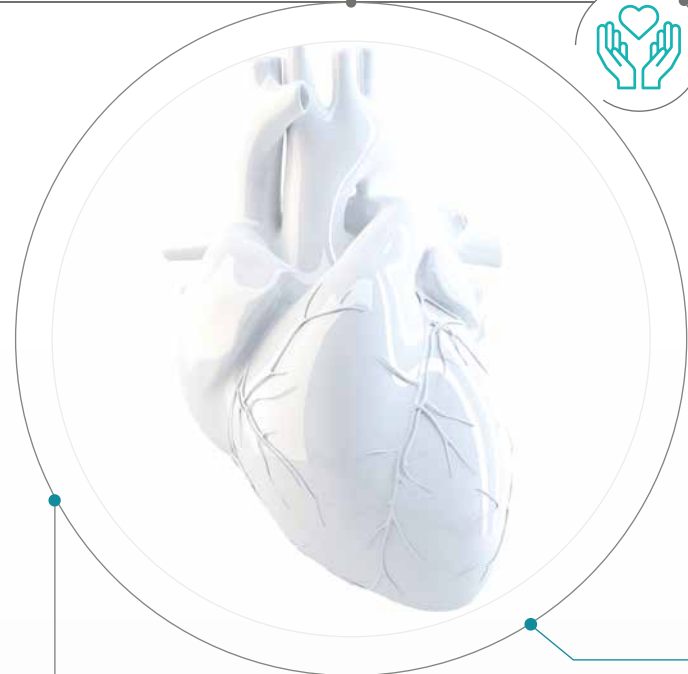
ACESSE A ÁREA MÉDICA
do nosso site e navegue por todas as edições



Canais de atendimento

- (51) 4004-3080
- www.weinmann.com.br | serdil.com.br
- @laboratorioweinmann
- /laboratorioweinmann | SerdilRadiologia





SOLUÇÕES COMPLETAS PARA cardiologia

O **Weinmann** e a **Serdil** oferecem conforto e tecnologia para exames cardiológicos. Além de encontrar um amplo portfólio de testes genéticos, os pacientes realizam análises clínicas e exames de imagem em um só lugar, garantindo máxima confiança, excelência e agilidade.

Entre os exames, merecem destaque:



Ecocardiograma adulto com doppler colorido



Ressonância Cardíaca



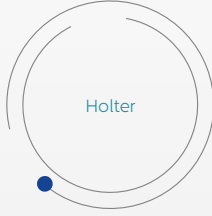
Eletrocardiograma



Exames genéticos



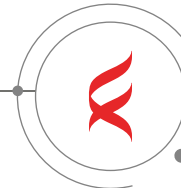
Mapa



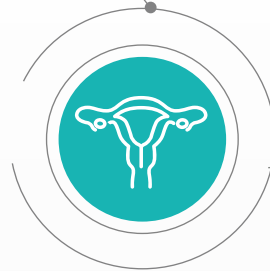
Holter



Tomografia computadorizada: escane de cálcio



SAÚDE da Mulher



Exames realizados em ambientes modernos e acolhedores



Coleta domiciliar onde e quando sua paciente preferir



Equipe médica especializada que acompanha e realiza os exames de mamografia e ecografia

EXAMES DISPONÍVEIS:

- Acompanhamento gestacional completo
 - Ecografias
- Densitometria óssea
 - Hormonais
- Medicina Fetal
- Oncotype DX®
- Painéis genéticos de mama
 - Papanicolau
- Ressonância magnética 1.5T e 3T
 - Sorologias
- Teste pré-natal não invasivo para aneuploidias fetais (NIPT e NIPT ampliado)

Mamografia digital: Disponível na unidade Serdil

Medicina Fetal

Oferecemos todo o cuidado e carinho que a mamãe e o bebê merecem durante a gestação, com uma equipe médica especializada, laudos padronizados e portfólio completo de exames para o pré-natal

Centro da Mulher Serdil

Um espaço voltado exclusivamente ao público feminino e com ampla gama de exames. Dentre eles estão a Biópsia de agulha fina e o Core Biopsy.

Canais de atendimento

(51) 4004-3080 | www.weinmann.com.br | serdil.com.br
@laboratorioweinmann | /laboratorioweinmann | SerdilRadiologia



Canais de atendimento

(51) 4004-3080 | www.weinmann.com.br | serdil.com.br
@laboratorioweinmann | /laboratorioweinmann | SerdilRadiologia



vacina



PROTEÇÃO COMPLETA PARA SEUS PACIENTES



CONFIRA NOSSO PORTFÓLIO COMPLETO:

- Haemophilus influenzae tipo B
- Hepatite A Adulto e Infantil
- Hepatite B Adulto e Infantil
- Hepatites A e B Combinadas
- Herpes-Zóster Recombinante (Shingrix)
- Hexavalente Acelular Combinada
- Imunoglobulina humana anti-D/anti-RH
 - Influenza Quadrivalente
- Meningocócica A, C, Y, W Conjugada
- Meningocócica B Recombinante
- Papilomavírus Humano (HPV) Quadrivalente
 - Pentavalente Acelular Combinada
 - Rotavírus Pentavalente
- Pneumocócica Conjugada 13 Valente
- Quadrivalente combinada (DTPa+pólio)
- Triplice Bacteriana Acelular do Adulto
- Triplice Viral (Sarampo, Caxumba, Rubéola)
- Varicela



SEU PACIENTE PODE SE VACINAR EM CASA OU ONDE PREFERIR COM A COLETA DOMICILIAR, SEM TAXA DE VISITA*
Até mesmo aos sábados, domingos e feriados
* Mediante apresentação do voucher de desconto.

Portfólio amplo para o público adulto e infantil

Ambiente seguro e acolhedor

Toda confiança e qualidade do Grupo Fleury

Conte com o **Weinmann** na campanha de imunização contra a gripe. Nossas vacinas são tetravalentes e oferecem proteção contra dois subtipos de influenza do tipo A e duas linhagens de influenza do tipo B.



Unidade Menino Deus
Rua José de Alencar, 573
Menino Deus - RS

IMPORTANTE: A vacina contra a gripe, assim como todas as demais vacinas disponíveis, pode ser administrada concomitantemente ou com qualquer intervalo em relação às vacinas contra a COVID19. A vacinação deve ser adiada brevemente em indivíduos que sofrem de enfermidade febril aguda grave.



NOVA ÁREA MÉDICA

mais funcionalidades e facilidades para o seu dia a dia



ANÁLISES CLÍNICAS

✓ Acesso a todo o histórico do paciente com o laudo evolutivo



EXAMES DE IMAGEM

✓ Diversas ferramentas para manipular as imagens como panorâmica ou zoom, possibilitando a reformatação em diferentes planos ortogonais
✓ Mensuração em regiões de interesse (ROI), entre outras funcionalidades



NOVIDADES

✓ Login facilitado
✓ Agilidade na busca por pacientes
✓ Solicitação de acesso aos exames dos pacientes
✓ Melhoria na visualização e impressão de laudos



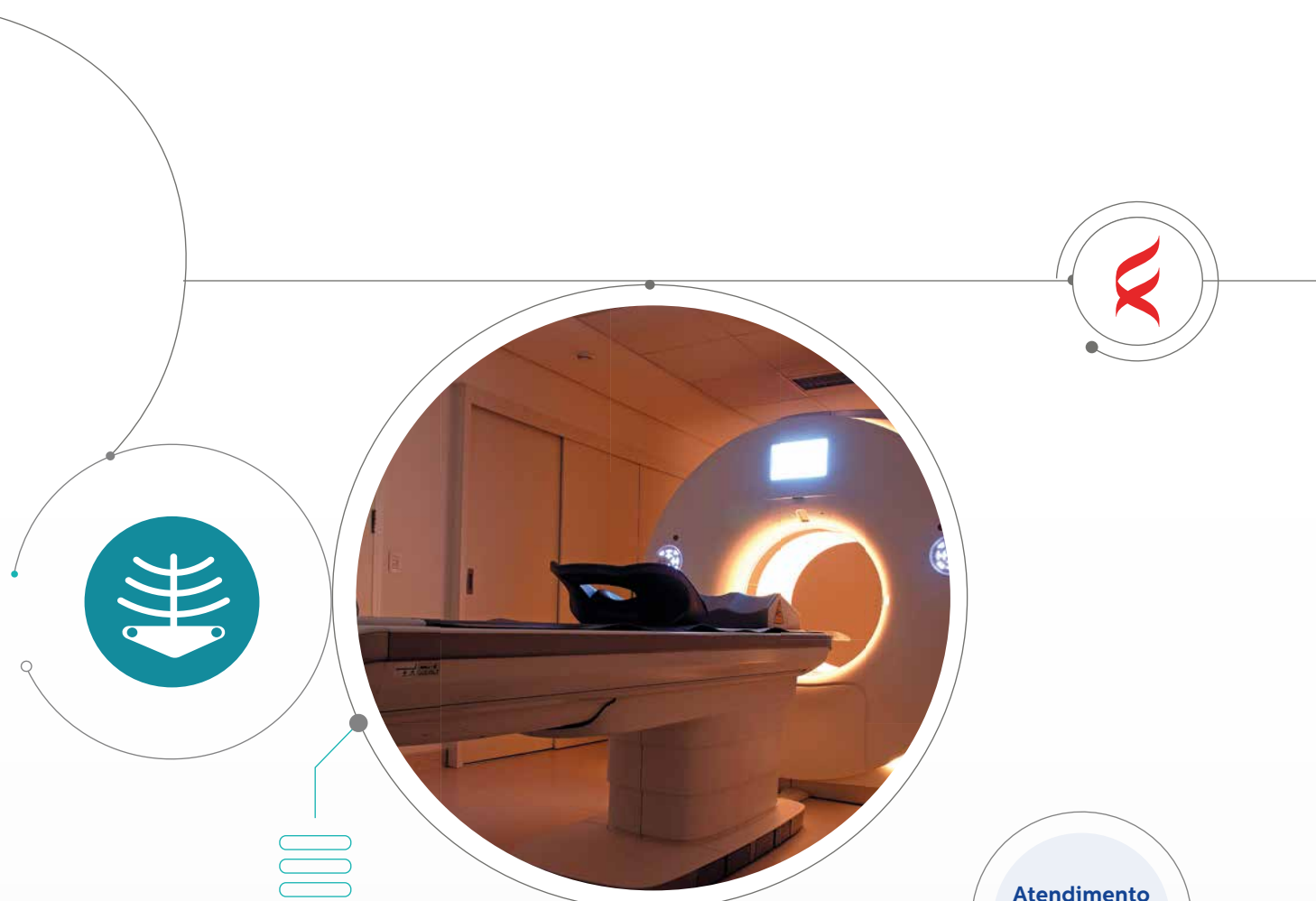
Assista ao vídeo explicativo e conheça todas as facilidades

Acesse weinmann.com.br/medico

Visualize no mesmo site as imagens de todas as marcas do **Grupo Fleury** como se estivesse na sala de exames, sem compressão ou perda de informação.

Canais de atendimento

(51) 4004-3080 www.weinmann.com.br | serdil.com.br
[@laboratorioweinmann](https://www.instagram.com/laboratorioweinmann) | [f/laboratorioweinmann](https://www.facebook.com/laboratorioweinmann) | [SerdilRadiologia](https://www.facebook.com/SerdilRadiologia)



PRECISÃO e Tecnologia

Mais tecnologia

Equipamentos de alto campo magnético, como a Magnetom Avanto 1.5 T, Magnetom Spectra 3T da Siemens, que fornece resolução diferenciada para exames musculoesqueléticos e neurológicos, e Multislice GE Brightspeed, com o exclusivo software ASIR, que reduz a radiação e aumenta a qualidade das imagens.

Mais possibilidades

Ampla gama de métodos de diagnóstico por imagem.

Atendimento também aos domingos

Diagnóstico por Imagem

Visando o cuidado com seus pacientes, a **Serdil** oferece uma ampla gama de exames de imagem, como Tomografia, Ressonância Magnética, Raio-X, Mamografia, Densitometria e Ecografia.

Onde realizar:
Unidade Serdil
Rua São Luís, 96



Agende os seus exames:
(51) 4004-3080

Canais de atendimento

(51) 4004-3080 www.weinmann.com.br | serdil.com.br
[@laboratorioweinmann](https://www.instagram.com/laboratorioweinmann) | [f/laboratorioweinmann](https://www.facebook.com/laboratorioweinmann) | [SerdilRadiologia](https://www.facebook.com/SerdilRadiologia)





Nova Unidade FARRAPOS

Av. Farrapos, 2750
Atendimento de segunda à sexta
das 7h às 16h e
aos sábados
das 7h às 13h



**Novo espaço em
Porto Alegre oferece
resultados mais rápidos
e área exclusiva
para as crianças**

Um lugar destinado ao cuidado com a saúde e ao bem-estar de seus pacientes. Ampla e moderna, a nova unidade oferece análises clínicas e exames de imagem em um só lugar, além de muito conforto e a qualidade que você já conhece.



RESULTADOS RÁPIDOS

Fluxo de liberação de resultados de urgência, com prazos de entrega para exames de rotina de 2h a 4h. Exames solicitados pré-quimioterapia são liberados em até 2h.



VITRINE PARA ÁREA TÉCNICA

Agora você poderá ter a experiência de ver como funciona o nosso laboratório de análises clínicas onde são feitos os exames.



**ESTACIONAMENTO
DISPONÍVEL PARA TODOS
OS CLIENTES.**



SALA EXCLUSIVA PARA AMAMENTAÇÃO

O espaço, que conta com fraldário e micro-ondas, foi feito para os bebês que precisam aguardar para realizar a coleta de urina.



WEINMANN KIDS

Equipe especializada com mais de 10 anos de experiência em coleta pediátrica e neonatologia. Espaço criado para distrair e acolher as crianças, tornando a experiência de fazer exames mais leve, lúdica e divertida.



ASSESSORIA MÉDICA

Equipe especializada em pediatria sempre pronta para discutir casos mais complexos e prestar esclarecimentos sobre exames.





Saiba tudo que o Weinmann e a Serdil podem FAZER POR VOCÊ E SEUS PACIENTES

Consulte os horários de funcionamento em nosso site

O **Weinmann** construiu toda a sua trajetória de mais de 90 anos a partir dos pilares de pioneirismo, confiabilidade, excelência técnica em diagnósticos e inovação em procedimentos, sempre investindo nos mais modernos equipamentos para oferecer aos seus clientes o que há de melhor em Medicina Diagnóstica.

Recentemente, o **Weinmann** se uniu à **Serdil**, clínica especializada em diagnósticos por imagem, com 50 anos de tradição, passando agora a oferecer ainda mais tecnologia em serviços de Medicina Diagnóstica. Com essa iniciativa, em um mesmo local é possível realizar exames laboratoriais e de imagem em ambientes acolhedores e estrutura moderna, garantindo máxima confiança, excelência e agilidade.



Exames laboratoriais:

- Anatomopatológicos e citológicos
- Bacteriológicos
- Biomoleculares
- Coleta de medula óssea
- Hematológicos
- Hormonais
- Imunológicos
- Parasitológicos
- Provas funcionais com acompanhamento médico
- Sorologias
- Testes bioquímicos
- Toxicológicos
- Urinálise

Testes para Covid-19



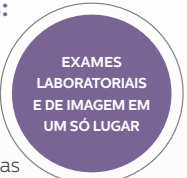
Exames de imagem e métodos gráficos disponíveis na Serdil:

- Biópsias
- Densitometria óssea
- Ecocardiograma
- Eletrocardiograma
- Mamografia digital
- Mapa/Holter
- Medicina Fetal
- Procedimentos em mama
- Raios X
- Ressonância Magnética de 1,5 e 3,0 Tesla
- Tomografia computadorizada
- Ecografia geral e com Doppler
- Ecografia geral pediátrica



Exames genéticos:

- CGH-array
- Exoma
- Oncotype DX*
- Teste pré-natal não invasivo para aneuploidias fetais (NIPT)



Vacinas:

- Amplo portfólio adulto e infantil



COLETA DOMICILIAR: Weinmann até você



Comodidade para realizar exames laboratoriais em casa, no trabalho ou onde preferir. **E sem pagar nada a mais por isso!***

*Mediante apresentação do voucher promocional



CONVÊNIOS

- Advance Medical
- AFISVEC
- AFM São Leopoldo
- AFPERGS
- Ajuris
- Allianz Saúde
- AMBEP
- Amil
- Assefaz
- Assist Card
- Assoc. Saúde Rural Alegrete
- Bacen
- Banco do Amazônia
- Bayer
- Bradesco
- Cabergs
- Caixa Econômica
- CAPESESP
- Care Plus
- Cassi
- Centro Clínico Gaúcho
- Cigna Global
- Clínicas Reunidas
- Coopersinos
- CPCLIN
- Dana Indústrias
- Dana Saúde
- Doctor Clin
- Dr. Panni
- Elo Saúde
- Embratel
- FAS / AMP - RS
- Fátima Saúde
- Gama Saúde
- Geap
- Gente Saúde
- GKN
- Humana Saúde
- IPE
- ISAM
- ISSEG
- Jayme Sirotsky
- Life Empresarial
- Lincx
- Master Med
- Medclin
- Medial
- Mediservice
- Medlar
- Medsenior
- Multiclínica POA
- Notre Dame Intermédica
- OAB Caixa Advogados
- Omint
- One Health
- Porto Seguro
- Postal Saúde
- Prevent Senior
- PROASA
- Prontomed
- Prudential
- Radimagem
- RBS CAF
- RS Saúde
- Saint Gobain
- SAMEISA
- SASA/ADM
- Saúde Caixa
- Saúde Pas
- Saúde Petrobrás
- Sind. Trab. Ind. Const. Mob.
- Sind. Trab. Rurais de Gramado
- Sompo Saúde
- Sul America
- Sulmed
- Tacchimed
- Ugapoci
- Unafisco
- Unimed Encosta da Serra
- Unimed Porto Alegre
- Usisaúde Usiminas Zamprogn
- Vale Saúde Sempre
- Verte Saúde

Entre em contato com nossa Central de Atendimento para confirmar a cobertura e o desconto de seu convênio



Unidades

- Porto Alegre**
- Serdil**
Rua São Luis, 96 (esquina com Av. Ipiranga)
Atendimento também aos domingos
- Anita Mall**
Rua Anita Garibaldi, 600 Loja 102 | Mont'Serrat
- Bourbon Ipiranga**
Av. Ipiranga, 5.200 Sala 300 | Jardim Botânico
- Ecofetal**
Av. Cristovão Colombo, 2130 Floresta
- Farrapos**
Avenida Farrapos, 2750 | Floresta
- General Vitorino**
Rua Vigário José Inácio, 511 | Centro Histórico
- Lindóia Shopping**
Av. Assis Brasil, 3.522 2º andar | Jd. Lindóia
- Mauá**
Rua João Manoel, 119 Centro Histórico
- Menino Deus**
Rua José de Alencar, 573 Menino Deus
- Moinhos de Vento**
Rua Ramiro Barcelos, 910 3º andar | Moinhos de Vento
- Mostardeiro**
Rua Mostardeiro, 295 Independência
- Nilo Peçanha**
Av. Nilo Peçanha, 2.655 Chácara das Pedras
- Shopping Iguatemi**
Av. João Wallig, 1.800 Passo d'Areia
- Wenceslau Escobar**
Av. Wenceslau Escobar, 3.033 Cj. 102 | Vila Conceição
- Zona Sul**
Av. Otto Niemeyer, 687 Tristeza
- Região Metropolitana**
- Cachoeirinha**
Av. Flores da Cunha, 1.340 Vila Imbui
- Canoas**
Rua Gonçalves Dias, 67, Sala 10 | Centro
- Esteio**
Rua Padre Claret, 196 | Centro
- Gravataí**
Av. Dorival Cândido Luz de Oliveira, 166 Loja 11 | Centro
- Serra Gramado**
Rua Madre Verônica, 230 | Vila Suíça
- Vale dos Sinos Novo Hamburgo**
Av. Nações Unidas, 2.226 | Centro
- São Leopoldo**
Rua Conceição, 1.009 Centro

 **Grupo Fleury** | Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.



Aponte a câmera do seu celular para os QR Codes e realize seus exames onde preferir **com isenção de taxa**

 (51) 4004-3080 