

revista
médica
Grupo Fleury

#12

CP

I

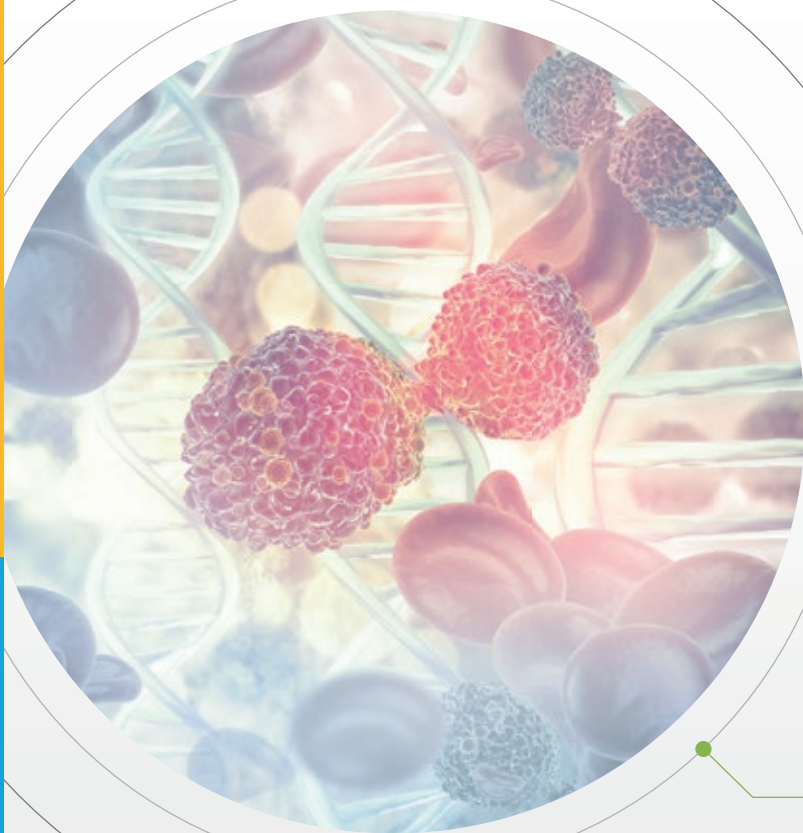
R



Atualizações em
medicina diagnóstica



Ginecologia
Cardiologia
Endocrinologia
Pediatria
Oncologia
E mais...



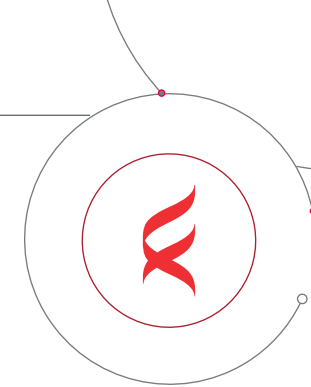
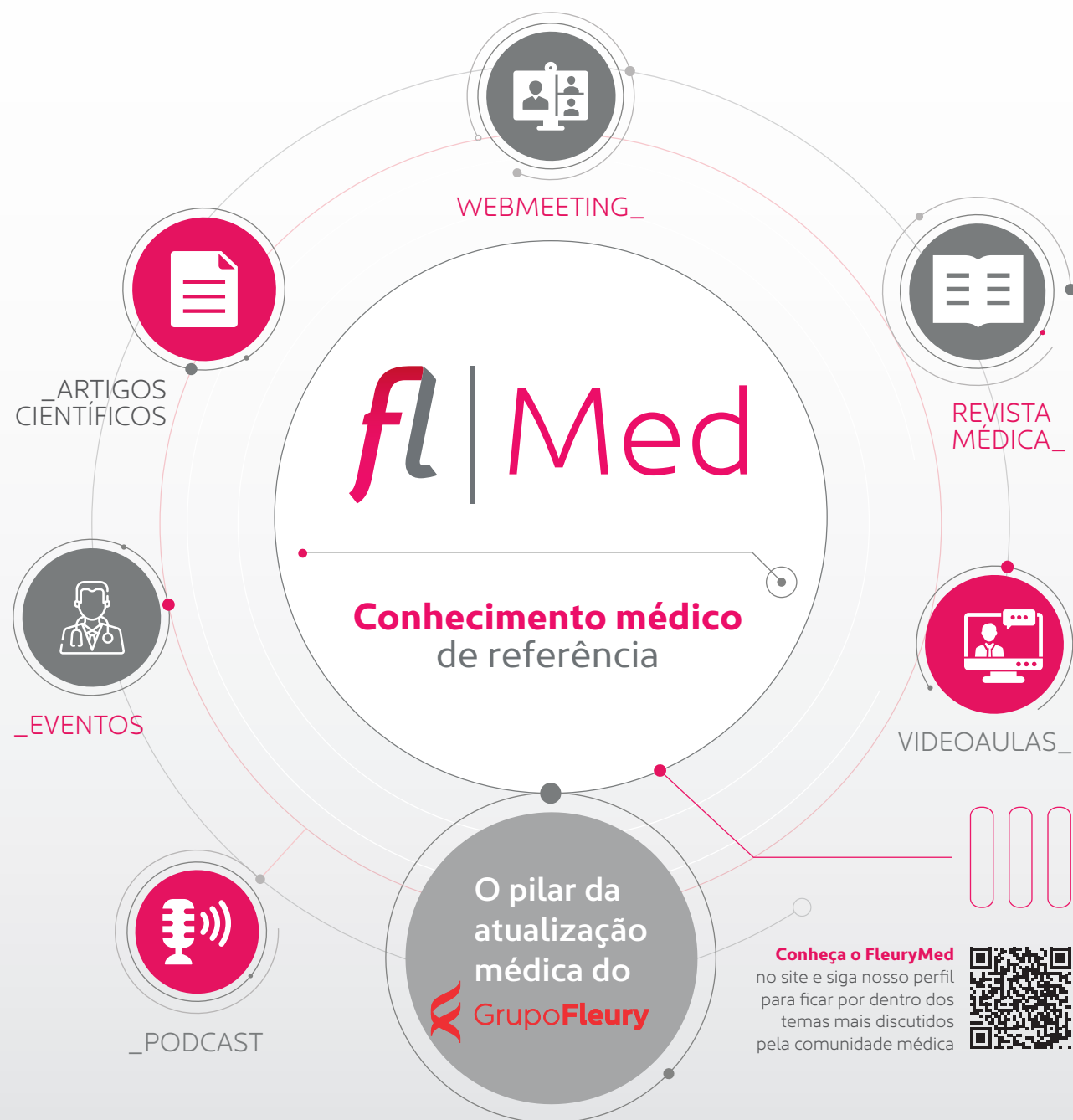
LEUCEMIA

LINFOBLÁSTICA AGUDA

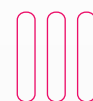
Painel genético avalia mutações relacionadas tanto à doença de células B quanto à de células T e contribui para melhorar a estratificação de risco e promover tratamento individualizado

ESTÁ EM NOSSA ESSÊNCIA **compartilhar conhecimento**

Proporcionar atualização e fomentar discussões científicas na área da saúde são formas de contribuir positivamente para o setor. Pensando nisso, criamos o **Fleury Med**, que concentra ações e conhecimento técnico-científicos, além de novos formatos de conteúdo como videoaulas e podcasts para você se atualizar.



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.



EPISÓDIO 1 | Teste pré-natal não invasivo: o método mais sensível para rastrear cromossomopatias

No primeiro episódio, nossos especialistas em Medicina Fetal do Fleury Medicina e Saúde, Dr. Mário Henrique Burlacchini e Dr. Enoch Quinderé de Sá Barreto, conversam sobre a importância do teste pré-natal não invasivo, o NIPT, para o rastreamento de cromossomopatias.



EPISÓDIO 3 | Gestação Gemelar

Nossos especialistas em Medicina Fetal, Mário Henrique Burlacchini de Carvalho e Enoch Quinderé de Sá Barreto, abordam os desafios do seguimento das gestações gemelares, dado o risco muito aumentado de doenças como hipertensão, pré-eclâmpsia e diabetes, bem como de complicações na gestação.



EPISÓDIO 2 | O que é reprodução assistida e quando procurar ajuda para engravidar

No segundo episódio, o especialista em Reprodução Humana e Endometriose, Luiz Fernando Pina de Carvalho, da Baby Center Medicina Reprodutiva, conversa com o coordenador médico do Fleury Fertilidade, Daniel Suslik Zylbersztein, sobre reprodução assistida.

Você encontra nosso podcast nas principais plataformas digitais:



Saiba alguns dos diferenciais do Grupo Fleury

O **Grupo Fleury** oferece um amplo portfólio de exames laboratoriais, processos modernos e seguros, além de uma consultoria médica especializada para auxiliar no direcionamento da investigação diagnóstica e, posteriormente, na decisão terapêutica.



Portfólio

Exames em anatomia patológica e citologia, além dos bioquímicos, hematológicos, hormonais, sorológicos e genéticos.



Metodologias e Novas Tecnologias

Sequenciamento genético de última geração, espectrometria de massas, proteômica direcionada, imunoenaios, reação em cadeia da polimerase e outras.



Agilidade

Liberação dos resultados pela internet.



Confiabilidade

Cada amostra, identificada por meio de código de barras, recebe um tratamento individualizado e cuidadoso, desde o momento da coleta até a liberação do laudo, sempre sob a supervisão de um médico especialista em Medicina Laboratorial.



Certificação

Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), ISO 9001, ISO 14001



Segurança

Rigoroso sistema de controle da qualidade laboratorial conforme as normas da SBPC/ML e CAP.



Parcerias internacionais

O Grupo Fleury está ao lado de marcas referências em Medicina Diagnóstica, como ChromaTox, Foundation One, Guardant Health, Mayo Clinics, NeoGen/Pediatric Screening, Nichols Institute, Exact Sciences e Quest Diagnostics.



Equipe

Altamente capacitada, que atua em conjunto com a equipe médica, em um ambiente que estimula permanentemente a pesquisa e a inovação.

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 mil colaboradores e 3 mil médicos.

Receita bruta de R\$ 4,2 bilhões em 2021.



Grupo Fleury e GE instalam equipamento inédito na América Latina

Ressonância Magnética de alta resolução, a **Sigma Prime** é a segunda em operação no mundo e traz feitos consideráveis à medicina diagnóstica, além de sustentabilidade e agilidade ao dia a dia



Imagens com altíssima resolução



Ergonômica e silenciosa



Agilidade: menor tempo de exposição do paciente ao exame



Sustentabilidade: reduz o consumo de gás hélio em até 70%



DIFERENCIAIS:

- Mecanismo de sequência avançada que permite estudo mais preciso sobre doenças degenerativas;
- Imagens melhores para quem utiliza próteses ortopédicas;
- Software que minimiza movimentos que podem atrapalhar a aquisição de imagens durante o procedimento.



Onde realizar:

Unidade Tirol
Avenida Afonso Pena, 744
Atendimento de segunda a domingo, inclusive em horários noturnos*

*Horários noturnos disponíveis apenas de segunda a sexta.

EXAMES de imagem

Responsável Técnico:

Dr. Geraldo Souza Pinho Alves - CRM 6921

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 30628

Criação e Design Gráfico:

PariseCom

Direção de Arte:

Sérgio Parise

Diagramação:

Alessandra Velini

Alexandre Barros

Anderson Gomes

Felipe Neves

Impressão: HRosa

Colaboraram nesta edição:

Dr. Alberto Lobo Machado

Dr. Alex Freire Sandes

Dra. Aline dos Santos Borgo Perazzio

Dr. Aloisio Souza F. da Silva

Dr. Antonio Carlos M. Maia Jr.

Dr. Carlos Jorge da Silva

Dr. Carlos Toyama

Dra. Carolina da Silva Andriotti

Dra. Carolina dos Santos Lázari

Dra. Carolina Franzoni Pratti

Dra. Caroline Olivati

Dr. Celso Granato

Dra. Claudia da Costa Leite

Dr. Douglas Mendes Nunes

Dra. Germana Titoneli dos Santos

Dr. Ivan Ucella Dantas de Medeiros

Dr. José G. H. Vieira

Dr. José Viana Lima Junior

Dr. Leandro Tavares Lucato

Dra. Lisa Suzuki

Dr. Lucas Avila Lessa Garcia

Dra. Luciane Choppa do Valle

Dr. Luiz Antonio Pezzi Portela

Dr. Marçal Cavalcante de Andrade Silva

Dra. Márcia Emy Tubaki

Dra. Márcia Wehba Esteves Cavichi

Dr. Marco A. C. Oliveira

Dra. Maria de Lourdes L. F. Chauffaille

Dra. Maria Izabel Chiamolera

Dra. Marília Sampaio

Dr. Matheus Vescovi Gonçalves

Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saiieg

Dra. Mônica Stiepcich

Dra. Paola Emanuela P. Smanio

Dra. Patrícia M. Costa de Oliveira

Dra. Patrícia Martins e Souza

Dr. Pedro Saddi

Dra. Rosa Paula Mello Biscolla

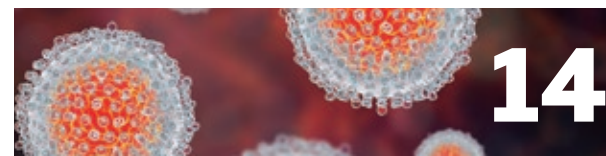
Dr. Rui M. B. Maciel

SUMÁRIO



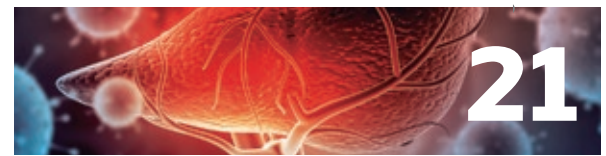
ATUALIZAÇÃO

Após amplo estudo, Grupo Fleury implementa novos valores de referência para o hemograma



INFECTOLOGIA NA PRÁTICA

Marcadores laboratoriais contribuem para a investigação das hepatites virais



HEPATITE DELTA

A importância da investigação dessa doença ainda pouco rastreada e cuja prevalência pode estar subestimada



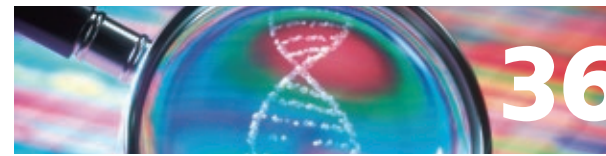
PEDIATRIA

Estudo de caso mostra como diferentes métodos contribuem para avaliar quadro de dor abdominal em adolescente



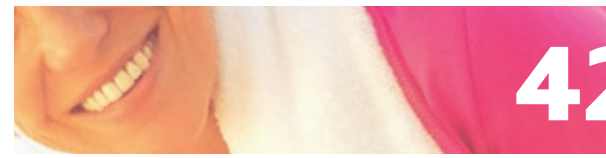
ONCO-HEMATOLOGIA

Painel genético avalia mutações relacionadas à leucemia linfoblástica aguda



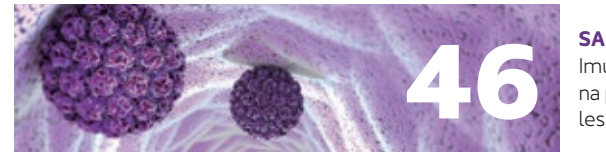
GENÔMICA

Painel genético para portadores de doenças recessivas auxilia decisões reprodutivas bem embasadas



ONCOLOGIA

Especialista convidado compartilha sua prática clínica em casos de câncer de mama



SAÚDE DA MULHER

Teste de Imunocitoquímica para p16/Ki-67 auxilia na predição do risco de malignidade de lesões causadas pelo HPV



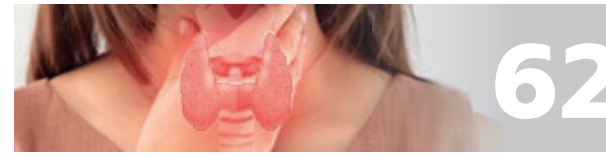
NEUROIMAGEM

Abordagem multidisciplinar contribui para o diagnóstico da perda de memória em paciente idosa



CARDIOLOGIA

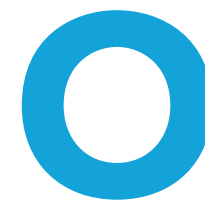
Complicações da hipertensão arterial estão associadas a maior risco de lesão em órgãos-alvo



ENDOCRINOLOGIA

Novos recursos clínicos contribuem para a avaliação e classificação dos nódulos de tireoide

COMPROMISSO COM A INOVAÇÃO E A QUALIDADE



O compartilhamento de informações sobre novos exames, ou mesmo novas descobertas, é um dos pilares do Grupo Fleury, trabalho que reafirma o nosso compromisso com a medicina diagnóstica de qualidade.

Dessa forma, apresentamos na décima segunda edição da **Revista Médica** os novos valores de referência para o hemograma, em matéria que traz informações importantes sobre essa recente atualização implementada pelo Grupo Fleury e que foi pautada em um amplo estudo realizado com dados de cerca de 100 mil indivíduos. Na coluna Infectologia na Prática, nossos especialistas discutem o uso de marcadores sorológicos no diagnóstico de hepatites virais sintomáticas. Seguindo nessa temática, discutimos a importância da investigação da hepatite delta, doença pouco rastreada e cuja prevalência pode estar subestimada.



Kaline Lucena
Assessoria Médica
Grupo Fleury

Ainda falando sobre a diversidade de métodos que contribuem para um melhor diagnóstico clínico, em Pediatria, mostramos como a ultrassonografia e outros exames de imagem auxiliam a investigação da dor abdominal recorrente em adolescentes.

Em Onco-hematologia, nossa matéria de capa aborda o novo painel genético para leucemia linfoblástica aguda, que

analisa diversas mutações tanto nas doenças de células B quanto nas de células T, com impacto no diagnóstico e na estratificação de risco dessas condições. Já em Genômica, apresentamos o painel genético para portadores de doenças autossômicas recessivas, teste que apoia decisões reprodutivas embasadas.

Em Ginecologia Geral, evidenciamos como o teste de imunocitoquímica para p16/Ki-67 se tornou um aliado na predição do risco de malignidade de lesões causadas pelo HPV. A Neurologia, por sua vez, destaca a importância da abordagem multidisciplinar para analisar um quadro de perda de memória e desorientação em paciente idosa. Na coluna Experiência Oncotype DX®, a médica convidada, Dra. Marília Sampaio, mostra como esse exame foi fundamental para a definição da melhor conduta clínica de paciente com câncer de mama.

Em Cardiologia você confere uma investigação sobre as complicações da hipertensão arterial e as lesões em órgãos-alvos. Em Endocrinologia, mostramos os novos recursos para o manejo e a classificação dos nódulos de tireoide.

Por fim, gostaríamos de agradecer a sua companhia ao longo de 2022 e esperamos que nesse novo ano você continue contando conosco na jornada de saúde de seus pacientes. Desejamos a todos um próspero 2023!

Boa leitura!



NOVOS VALORES DE REFERÊNCIA

PARA O HEMOGRAMA NO GRUPO FLEURY

Um dos exames complementares mais solicitados na prática médica para a avaliação do estado fisiológico ou patológico, o hemograma afere qualitativa e quantitativamente os elementos celulares do sangue.

Seus valores de referência (VR), que passaram por recente atualização no Grupo Fleury e entraram em vigor em 7 de agosto de 2022, são importantes para permitir que o médico interprete os resultados obtidos de seu paciente e os compare com a população à qual ele pertence.

Alteração foi feita a partir de estudo com dados de cerca de 100 mil indivíduos saudáveis

Entretanto, além de os VR sofrerem pequenas variações entre populações, por razões de etnia, estado nutricional, estilo de vida ou condições ambientais, podem, ao longo do tempo, se alterar pela substituição de métodos e equipamentos por outros mais modernos, que aferem com maior precisão e sensibilidade os parâmetros estabelecidos. Ademais, há variações entre as diferentes faixas etárias e gêneros, dentro da mesma população.

Nesse contexto, o College of American Pathologists e o Clinical and Laboratory Standards Institute sugerem que cada laboratório estabeleça os VR próprios para a população que atende.

Os VR são determinados a partir de análise estatística cuidadosa de uma amostra representativa da população de indivíduos saudáveis. A seleção da amostra deve levar em conta uma série de detalhes e características clínicas, epidemiológicas e demográficas, entre outras.

COMO FOI FEITO O ESTUDO

A equipe de pesquisadores do Grupo Fleury desenhou um estudo científico, suficientemente amplo e robusto, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, para estabelecer os VR do hemograma na população brasileira.

Inicialmente, selecionou, a partir do banco de dados da rede de laboratórios, mais de um 1 milhão de indivíduos, cujos dados foram tornados anônimos. Atendendo às diversas regras e condições do estudo, a equipe elegeu para a análise 95.949 pessoas saudáveis (58.569 mulheres e 37.380 homens), com idade igual ou superior a 18 anos, que realizaram o exame entre abril de 2012 e abril de 2021 (ver gráfico 1 e quadro 1).

Os resultados alcançados passaram por criteriosa reavaliação por métodos estatísticos e os pontos fora da curva (*outliers*) foram removidos com o uso do método de Tukey. Os pesquisadores obtiveram os VR por *bootstrapping*, tendo calculado os quartis 2,5 e 97,5 dos valores de cada analito aferidos 10.000 vezes e utilizando desvio-padrão como intervalo de confiança. Finalmente, a equipe comparou os novos VR àqueles previamente empregados, assim como a outros estudos científicos internacionais disponíveis na literatura médica.

Os valores foram parametrizados em várias faixas etárias, no sexo masculino e feminino. A tabela 1 lista todos os novos VR dos diversos parâmetros, nas diferentes faixas etárias. ▶

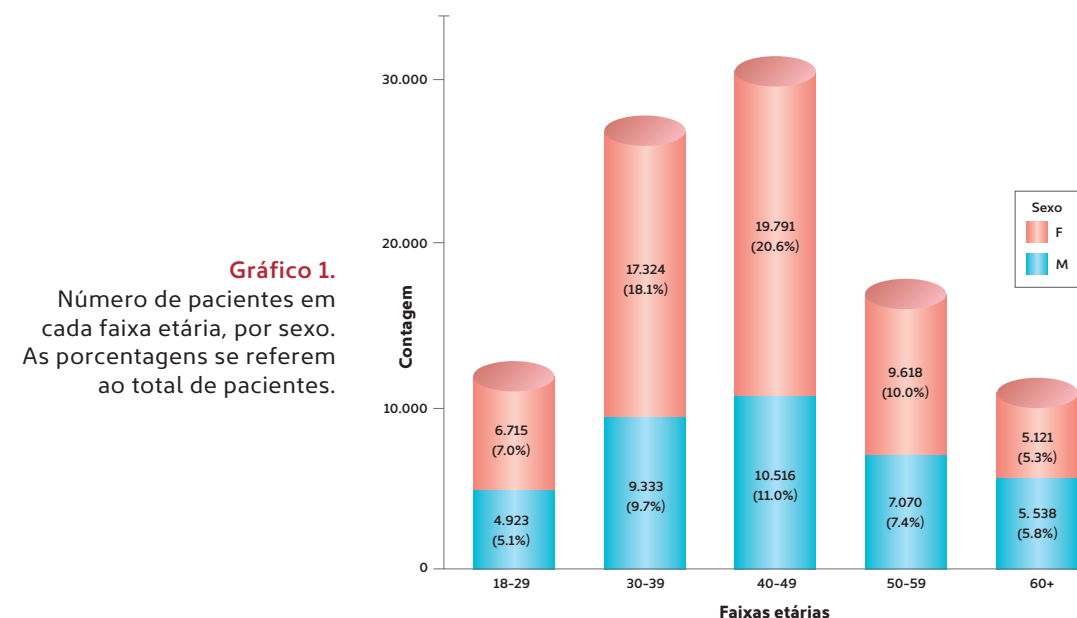


Tabela 1. Lista dos diversos VR estabelecidos para a população brasileira

CONTAGEM DE CÉLULAS VERMELHAS (RBC)	
Masculino Adultos: 4,32 - 5,67 milhões/mm ³	Feminino Adultos: 3,83 - 4,99 milhões/mm ³
HEMOGLOBINA	
Masculino Adultos: 13,3 - 16,5 g/dL	Feminino Adultos: 11,7 - 14,9 g/dL
HEMATÓCRITO	
Masculino Adultos: 39,2 - 49,0%	Feminino Adultos: 35,1 - 44,1%
HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA	
Masculino Adultos: 27,7 - 32,7 pg	Feminino Adultos: 27,7 - 32,7 pg
VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO (VCM)	
Masculino Adultos: 81,7 - 95,3 fL	Feminino Adultos: 83,1 - 96,8 fL
CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA	
Masculino Adultos: 32,4 - 36,0 g/dL	Feminino Adultos: 32,0 - 35,2 g/dL
DISTRIBUIÇÃO DE CÉLULAS VERMELHAS (RDW)	
Masculino Adultos: 11,8 - 14,1%	Feminino Adultos: 11,8 - 14,2%
LEUCÓCITOS	
Masculino Adultos: 3.650 - 8.120/mm ³	Feminino Adultos: 3.470 - 8.290/mm ³
NEUTRÓFILOS	
Masculino Adultos: 1.590 - 4.770/mm ³	Feminino Adultos: 1.526 - 5.020/mm ³
EOSINÓFILOS	
Masculino Adultos: 34 - 420/mm ³	Feminino Adultos: 20 - 340/mm ³
BASÓFILOS	
Masculino Adultos: 10 - 80/mm ³	Feminino Adultos: 10 - 80/mm ³
LINFÓCITOS	
Masculino Adultos: 1.120 - 2.950/mm ³	Feminino Adultos: 1.097 - 2.980/mm ³
MONÓCITOS	
Masculino Adultos: 260 - 730/mm ³	Feminino Adultos: 220 - 650/mm ³
SEGMENTADOS	
Masculino Adultos: 1.590 - 4.770/mm ³	Feminino Adultos: 1.526 - 5.020/mm ³
BASTONETES	
Masculino Adultos: até 812/mm ³	Feminino Adultos: até 829/mm ³
PLAQUETAS	
Masculino Adultos: 151.000 - 304.000/mm ³	Feminino Adultos: 163.000 - 343.000/mm ³



Quadro 1. Número de pacientes em cada faixa etária, por sexo. As porcentagens correspondem ao total de pacientes

Faixa etária	Sexo	Número de pacientes (%)	Sexo	Número de pacientes (%)	Total
18-29	F	6.715 (7,00%)	M	4.923 (5,13%)	11.638 (12,13%)
30-39	F	17.324 (18,1%)	M	9.333 (9,73%)	26.657 (27,83%)
40-49	F	19.791 (20,6%)	M	10.516 (11,0%)	30.307 (31,6%)
50-59	F	9.618 (10,0%)	M	7.070 (7,37%)	16.688 (17,37%)
60+	F	5.121 (5,34%)	M	5.538 (5,77%)	10.659 (11,11%)
Total		58.569 (61,0%)		37.380 (39%)	95.949 (100%)

Consultoria médica:



Dr. Alex Freire Sandes
Consultor médico em Hematologia
alex.sandes@grupofleury.com.br



Dr. Aline dos Santos Borgo Perazzio
Consultora médica em Hematologia
aline.perazzio@grupofleury.com.br



Dr. Marçal Cavalcante de Andrade Silva
Consultor médico em Hematologia
marcal.silva@grupofleury.com.br



Dra. Maria de Lourdes L. F. Chauffaille
Consultora médica em Citogenética e Hematologia
mlourdes.chauffaille@grupofleury.com.br



Dr. Matheus Vescovi Gonçalves
Consultor médico em Hematologia
matheus.goncalves@grupofleury.com.br

A

INVESTIGAÇÃO DAS Hepatites Virais

O diagnóstico etiológico depende de **marcadores laboratoriais específicos**

s hepatites causadas por vírus – aqui trataremos da A, da B e da C – atingem milhões de pessoas anualmente e continuam a representar um importante problema de saúde pública em todo o mundo, tanto em suas formas agudas quanto crônicas.

Quando sintomáticas, as hepatites virais agudas cursam com quadros clínicos praticamente indistinguíveis, isto é, não é possível o diagnóstico etiológico diferencial sem o emprego de marcadores sorológicos específicos: o anti-VHA IgM para o vírus da hepatite A (VHA), o HBsAg e o anti-HBc IgM para o vírus da hepatite B (VHB) e o anti-VHC e o VHC-RNA para o vírus da hepatite C (VHC).

As manifestações clínicas usualmente constituem um período prodrômico de quatro a sete dias, marcado por sintomas inespecíficos como febre, astenia, dores musculares, cefaleia, náuseas, vômitos e artralgias. A essa sintomatologia se segue um período de estado, caracterizado por icterícia, colúria e hipo ou acolia fecal, além de hepatomegalia discreta e, por vezes, esplenomegalia. Na maioria dos casos, porém, essas infecções são subclínicas. Na convalescença restam apenas anormalidades laboratoriais, que tendem a regredir em cerca de seis meses.

Já nas hepatites crônicas, diagnosticadas quando há persistência dos vírus B ou C por mais de seis meses, a infecção costuma ser oligo ou assintomática, razão pela qual muitas vezes a doença só é identificada diante de complicações decorrentes de sua progressão para cirrose ou hepatocarcinoma. Por conta disso, em muitas situações, o diagnóstico ocorre casualmente, sendo

feito pela descoberta da elevação de enzimas hepáticas, notadamente a alanina aminotransferase (ALT). Eventualmente, os portadores de hepatite crônica B ou C apresentam sintomas genéricos, a exemplo de fadiga, mal-estar e artralgias. Por sua vez, os pacientes com doença mais avançada podem evidenciar manifestações como ascite, edemas, discreta icterícia e hemorragia digestiva alta. Ao exame físico, existe a possibilidade de constatar a presença de circulação colateral, aranhas vasculares e, nos pacientes do gênero masculino, ginecomastia.

HEPATITE A

O diagnóstico de hepatite aguda pelo VHA se baseia na detecção de anticorpos anti-VHA da classe IgM, que se tornam positivos no início do quadro clínico e permanecem detectáveis por cerca de quatro a seis meses. Passado esse período, só é possível encontrar anticorpos anti-VHA da classe IgG, que conferem imunidade à doença e indicam infecção pregressa pelo vírus. É importante ressaltar que o VHA não costuma causar hepatite crônica, exceto muito raramente em pacientes transplantados de órgão.

HEPATITE B

Nos quadros agudos de hepatite B, o diagnóstico é feito pela presença do antígeno HBsAg e do anticorpo anti-HBc da classe IgM, que se mostram positivos já no começo das manifestações clínicas e podem ser detectados por até seis meses. Durante e após o quadro agudo, o anti-HBc da classe IgG aparece na circulação e, a seguir, há o desaparecimento do HBsAg e o surgimento do anticorpo anti-HBs, com resolução do quadro e imunidade do paciente.

A evolução para a cronicidade se caracteriza pela persistência do HBsAg após seis meses de infecção e pelo não aparecimento do anti-HBs. A presença do antígeno HBeAg marca a fase replicativa viral, cujo fim é sinalizado pelos anticorpos anti-HBe.

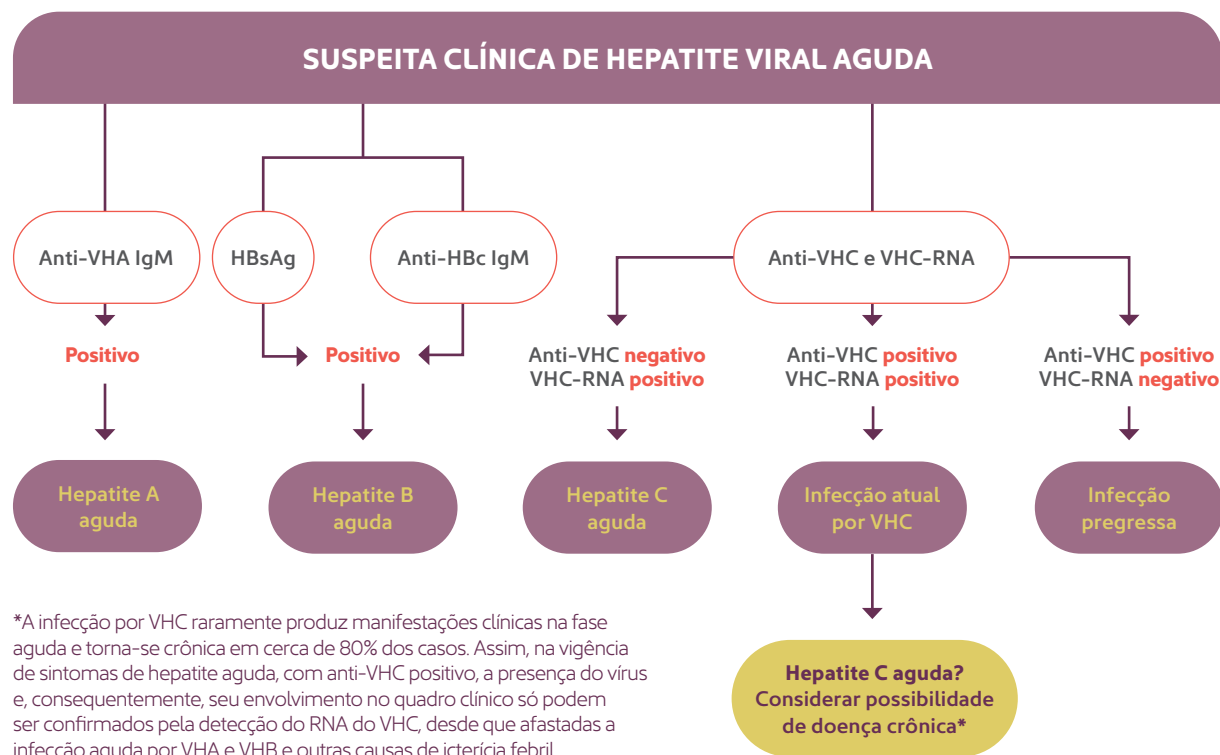
Estes últimos têm pouco valor durante a fase aguda da hepatite B, sendo úteis para avaliar a presença ou a ausência de replicação em quadros de infecção crônica. Entretanto, o vírus pode sofrer mutações que permitem sua replicação, a despeito da presença de anti-HBe, e induzir nova elevação de transaminases.

Assim, atualmente a classificação das infecções crônicas pelo VHB recebe nova nomenclatura: infecção crônica HBeAg positiva ou negativa (caracterizadas por ALT normal) e hepatite crônica HBeAg positiva ou negativa (caracterizadas por ALT elevada). Apenas as hepatites crônicas pelo VHB podem requerer tratamento, a depender da carga viral. A exceção fica por conta dos portadores de cirrose ou de manifestações extra-hepáticas da hepatite B, em que a presença de VHB-DNA, independentemente dos níveis de ALT e da quantificação do DNA, por si só indica tratamento.

Dessa forma, os quadros crônicos pelo VHB exigem o uso de testes moleculares (VHB-DNA quantitativo) para a caracterização do estágio da doença, a indicação do tratamento e a avaliação prognóstica e de resposta à medicação.

HEPATITE C

O marcador sorológico utilizado para a detecção do VHC é o anti-VHC, que, nas infecções agudas, leva de 4 a 24 semanas para se tornar positivo. Por esse motivo, diante de um quadro agudo de hepatite, o VHC-RNA deve também ser solicitado. Como esse vírus raramente produz manifestações clínicas na fase aguda, em muitos casos o diagnóstico não ocorre nessa fase. O anti-VHC permanece positivo indefinidamente, tanto nas infecções crônicas quanto nos casos que evoluem para a cura. Desse modo, a confirmação da persistência da infecção, a indicação de tratamento e a avaliação prognóstica e de resposta terapêutica igualmente não prescindem do emprego de testes moleculares, como o VHC-RNA quantitativo. A genotipagem já foi muito importante na avaliação rotineira desses pacientes; com a disponibilidade de tratamento pan-genotípicos, entretanto, vem perdendo a utilidade. ▶



*A infecção por VHC raramente produz manifestações clínicas na fase aguda e torna-se crônica em cerca de 80% dos casos. Assim, na vigência de sintomas de hepatite aguda, com anti-VHC positivo, a presença do vírus e, conseqüentemente, seu envolvimento no quadro clínico só podem ser confirmados pela detecção do RNA do VHC, desde que afastadas a infecção aguda por VHA e VHB e outras causas de icterícia febril.

E A HEPATITE E?

Embora ocorra em menor incidência, a hepatite E não pode ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com elevação aguda das transaminases, particularmente naqueles em que os marcadores de hepatites A, B e C estejam negativos. Estudos recentes demonstram que, em pacientes atendidos em serviços de emergência brasileiros, com ALT superior a 200 UI/mL, o vírus da hepatite E (VHE) pode ser o agente etiológico envolvido em até 4% dos casos. Além disso, estudos de soroprevalência estimam que entre 10% e 15% da população apresente IgG reagente para este vírus. Em conjunto, esses dados podem indicar que a hepatite E é subdiagnosticada em nosso meio, o que pode ter implicações importantes, visto que a doença pode evoluir para insuficiência hepática aguda em até 30% das gestantes acometidas, e pode se tornar crônica em receptores de transplante de órgãos sólidos. O diagnóstico é feito por meio de sorologia: a presença de IgM específica contra o VHE indica a infecção aguda. O exame de sorologia para IgG e IgM é realizado no Fleury e o prazo de resultados é de até sete dias. Nos experimentos de validação, a sensibilidade da pesquisa de anticorpos anti-VHE foi de 85% para IgM e 95% para IgG.



GRUPOS DE ALTO RISCO para infecção por VHB

- Indivíduos nascidos em regiões de endemicidade alta ou intermediária para VHB (prevalência de HBsAg $\geq 2\%$): África (todos os países); norte, sudeste e leste da Ásia (todos os países); Austrália e Sul do Pacífico (todos os países, exceto Austrália e Nova Zelândia); Oriente Médio (todos os países, exceto Chipre e Israel); Leste Europeu (todos os países, exceto Hungria); Europa Ocidental (Malta, Espanha e populações indígenas da Groenlândia); América do Norte (nativos do Alasca e populações indígenas do Norte do Canadá); México e América Central (Guatemala e Honduras); América do Sul (Equador, Guiana, Suriname, Venezuela e regiões amazônicas); Caribe (Antígua-Barbuda, Dominica, Granada, Haiti, Jamaica, Saint Kitts e Nevis, Santa Lúcia, Ilhas Turks e Caicos)

- Pessoas que já utilizaram drogas injetáveis*
- Homens que fazem sexo com homens*
- Pessoas que necessitam de terapia imunossupressora, incluindo quimioterapia, imunossupressão devido a transplante de órgão, imunossupressão por doenças reumatológicas ou gastroenterológicas
- Indivíduos com ALT ou AST elevadas de origem desconhecida*
- Doadores de sangue, plasma, órgãos, tecidos ou sêmen
- Pessoas com doença renal em estágio terminal, incluindo pré-diálise, hemodiálise e diálise peritoneal*
- Todas as gestantes
- Recém-nascidos de mães HBsAg-positivas*
- Indivíduos com doença hepática crônica, como VHC*
- Pessoas que vivem com HIV*
- Contatos domiciliares, sexuais ou de compartilhamento de agulhas de pessoas HBsAg-positivas*
- Pessoas que tiveram mais de um parceiro sexual durante os últimos seis meses*
- Indivíduos que procuram avaliação ou tratamento para IST*
- Profissionais de saúde e de segurança pública em risco de exposição no trabalho a sangue ou a fluidos corporais contaminados com sangue*
- Residentes e funcionários de instituições para pessoas com deficiência*
- Viajantes para países com prevalência intermediária ou alta de infecção pelo VHB*
- Pessoas que são a fonte de exposições a sangue ou fluidos corporais, que podem requerer profilaxia pós-exposição
- Pessoas em privação de liberdade*
- Indivíduos não vacinados com diabetes e idade entre 19 e 59 anos (a critério médico para adultos não vacinados com diabetes e idade ≥ 60 anos)*

*Grupos que devem receber a vacina contra a hepatite B, se ainda não vacinados. Retirado de Terrault N. et al. *Hepatology*, vol. 67, no. 4, 2018.

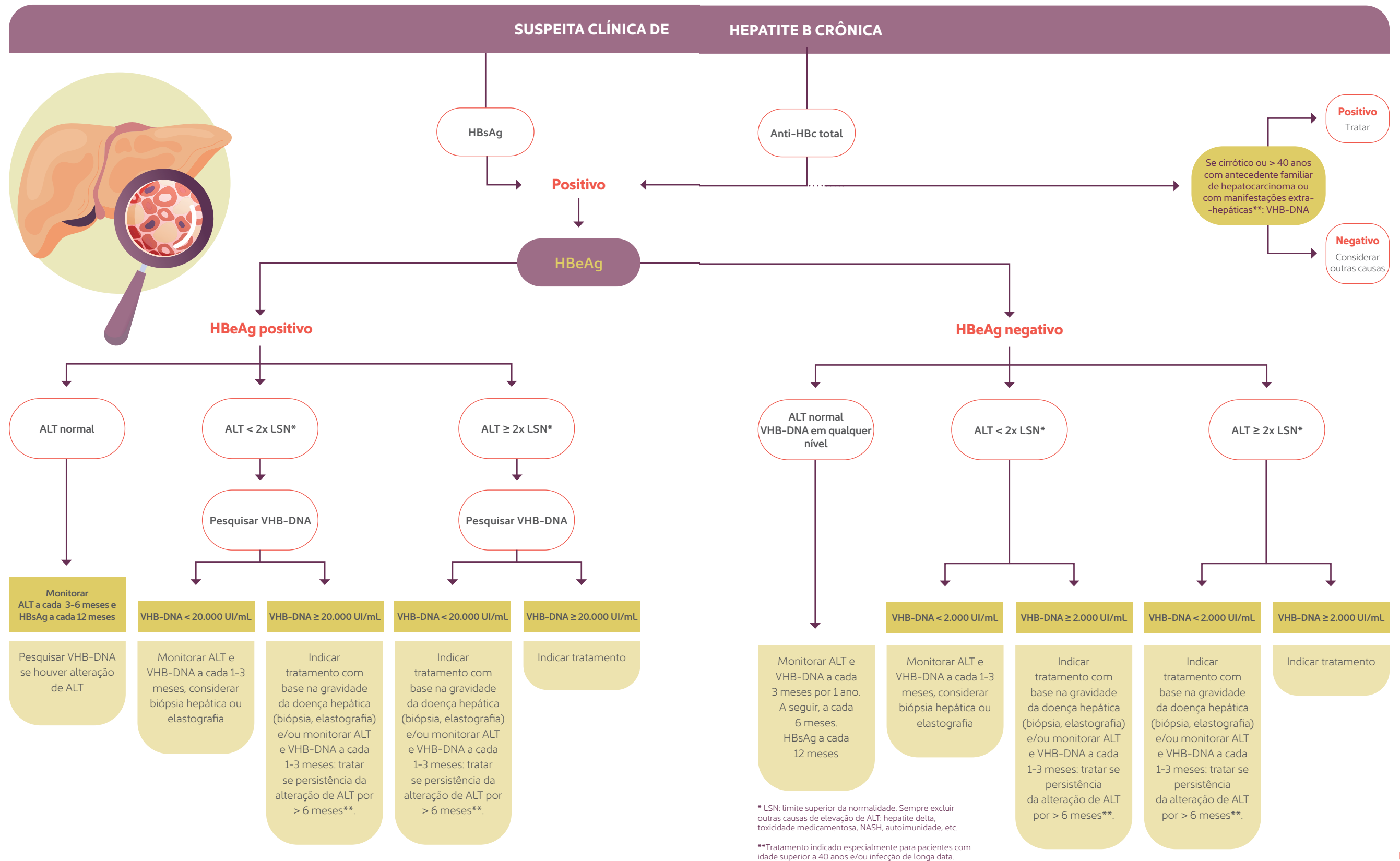
OUTROS TESTES PARA PACIENTES INFECTADOS PELO VHB

Os exames a seguir podem ser úteis na avaliação diagnóstica e no acompanhamento terapêutico dos indivíduos infectados pelo VHB:

- Pesquisa e quantificação do DNA do VHB por PCR em tempo real, com limite inferior de detecção de 12 UI/mL. A carga viral do VHB é utilizada para avaliar indicação de tratamento.

- Pesquisa de mutação na região pré-core do DNA do VHB por sequenciamento, útil para identificar indivíduos com variantes do VHB. Essa mutação, encontrada em 30% a 60% dos portadores de VHB com HBeAg negativo no Brasil, impede a expressão do HBeAg, mesmo na presença de replicação viral.

- Pesquisa de resistência a antivirais (lamivudina, telbivudina, entecavir, adefovir e tenofovir), indicada para os portadores de hepatite B crônica em tratamento. O exame é feito por sequenciamento do gene da polimerase. As mutações ocorrem nos códons do domínio YMDD da polimerase do VHB.



INTERPRETAÇÃO DOS TESTES de rastreamento para infecção por VHB

RESULTADOS DOS TESTES DE RASTREAMENTO			Interpretação	Conduta	Vacinação
HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs			
Positivo	Positivo	Negativo	Infecção pelo HBV; para caracterizar infecção crônica, são necessários dois resultados positivos de HBsAg com intervalo de 6 meses.	Necessita de testes adicionais e condutas específicas. Encaminhar ao especialista.	NÃO
Negativo	Positivo	Positivo	Infecção progressa pelo VHB, com imunidade natural	Não requer conduta, a menos que haja imunossupressão ou esteja em programação de quimioterapia ou de terapia imunossupressora	NÃO
Negativo	Positivo	Negativo	Infecção progressa pelo VHB, resolvida; ou raramente, infecção crônica pelo VHB; ou resultado falso-positivo	Pesquisar VHB-DNA e encaminhar ao especialista se detectado. Alternativamente, aplicar dose única de vacina e avaliar resposta anamnésica (pesquisar anti-HBs 30 dias após a vacinação)	NÃO
Negativo	Negativo	Positivo	Imunidade vacinal	Não requer avaliação adicional	NÃO
Negativo	Negativo	Negativo	Suscetível	Não requer avaliação adicional	SIM

Consultoria médica:



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



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



Dra. Patrícia M. Costa de Oliveira
Consultora médica em Hepatologia
patricia.oliveira@grupofleury.com.br



QUANDO INVESTIGAR A HEPATITE DELTA

Com transmissão semelhante à do vírus da hepatite B, doença ainda é pouco rastreada e sua prevalência no Brasil pode estar subestimada

D

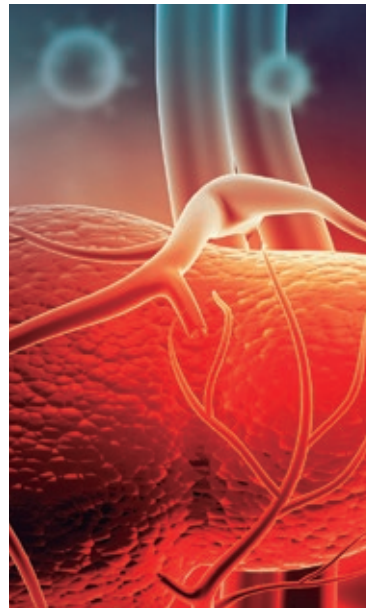
desde 1977, quando Mario Rizzetto *et al* descreveram o "antígeno delta" em biópsias hepáticas de pacientes infectados pelo vírus da hepatite B, muito conhecimento sobre este curioso vírus foi publicado. Entretanto, ainda há muitas dúvidas sobre sua prevalência, epidemiologia e importância em pacientes portadores do vírus da hepatite B.

O vírus da hepatite delta é um vírus RNA incompleto, pois não tem envelope e depende do vírus da hepatite B para sua transmissão e também para entrar no hepatócito. Sua presença inibe a replicação viral do vírus da hepatite B. Desta forma, há duas maneiras possíveis de contaminação: a coinfecção e a superinfecção. Na primeira, o indivíduo se

contamina com ambos os vírus ao mesmo tempo, tendendo a apresentar um curso agudo que pode ser mais grave ou até fulminante, mas com evolução para a cura na maioria dos casos. Na segunda, um indivíduo já portador crônico do vírus da hepatite B se infecta pelo vírus delta, o que tende a provocar uma exacerbação da atividade da doença, mas não sua cura, e evolução posterior rápida para cirrose, insuficiência hepática e hepatocarcinoma.

Por ser um vírus menos estudado, a prevalência real da hepatite delta é motivo de controvérsia. Estudos recentes têm demonstrado que a hepatite delta é mais comum do que se imaginava, afetando cerca de 48 a 60 milhões de pessoas mundialmente.

NO BRASIL, RECOMENDA-SE A PESQUISA DA HEPATITE DELTA EM PORTADORES DO VÍRUS PROCEDENTES DE ÁREAS ENDÊMICAS. É IMPORTANTE LEMBRAR QUE A TRANSMISSÃO DO DELTA É SEMELHANTE À DO VÍRUS DA HEPATITE B



No Brasil, a doença é classicamente conhecida como endêmica na Amazônia Ocidental, região onde já foi descrita prevalência de hepatite delta de 30% entre portadores do vírus da hepatite B. Entretanto, é uma doença pouco pesquisada em outras áreas do nosso território, talvez de forma equivocada. Estudo realizado em Minas Gerais revelou prevalência de 6,2% entre doadores de sangue HBsAg⁺. No Maranhão, estudo realizado em cinco cidades encontrou 8,7% de prevalência entre portadores do HBV². Pacientes coinfetados com HIV também têm prevalência aumentada, em comparação com pacientes HIV negativos, em estudos realizados em SP e MT³.

Mais recentemente, descreveu-se em modelos animais⁴ que o vírus delta consegue utilizar os envelopes de outros vírus, como o da dengue e da hepatite C, para sua entrada na célula e replicação. Este achado trouxe ainda mais interesse em seu estudo, embora ainda não se saiba se em humanos o comportamento seria semelhante.

Na prática, a hepatite delta permanece sendo uma doença pouco rastreada e pouco lembrada e é possível que sua prevalência esteja subestimada.

Agravando este cenário, a doença é mais prevalente em áreas com menor índice de desenvolvimento. Entretanto, migrações maciças tem ocorrido com mais frequência e podem mudar a sua distribuição.

Muitos autores têm sugerido que a hepatite delta deveria ser pesquisada em qualquer paciente portador crônico do vírus da hepatite B, mas não há avaliação da custo-efetividade desta estratégia. No Brasil, recomenda-se sua pesquisa em portadores do vírus procedentes de áreas endêmicas. É importante lembrar que a transmissão do delta é semelhante a do vírus da hepatite B. Assim, a história epidemiológica deveria contemplar não apenas a procedência do paciente, mas também de parceiros sexuais, bem como avaliar a possibilidade de transmissão vertical, além de transfusões e uso de drogas injetáveis. Pacientes portadores de hepatite B com anti-HBe negativo, HBVDNA baixo (usualmente abaixo de 2.000 UI/mL) ou indetectável e enzimas elevadas também devem ser avaliados quanto à possibilidade de superinfecção com hepatite delta.

No Grupo Fleury, a pesquisa da hepatite delta é realizada através da detecção de anticorpos totais (IgG e IgM) por quimioluminescência, com sensibilidade e especificidade x e y.

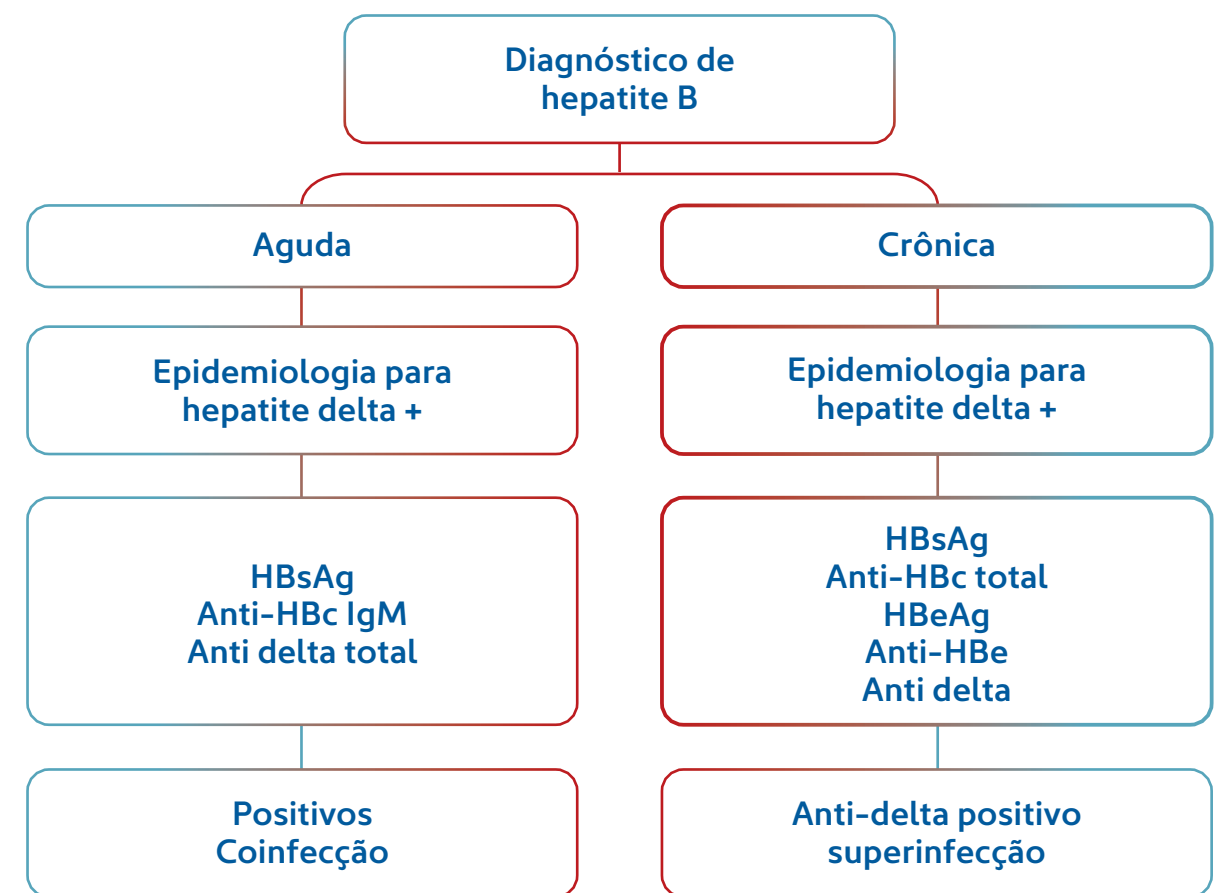


Tabela 1: Interpretação sorológica da hepatite D

Formas	HB-sAg	Anti-HBc	Anti-HBc IgM	Anti-HDV total	Anti-Hbs
Co-infecção	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Superinfecção	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Cura	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)

Fonte: Ministério da Saúde

Bibliografia:

- 1- Scarponi CFO *et al.* Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, an area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 114: e190074, 2019 doi: 10.1590/0074-02760190074
- 2- Nunes, JDC *et al.* - The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. Virus Research 224 (2016) 6–11
- 3- Botelho-Souza *et al.* Virology Journal (2017) 14:177 doi: 10.1186/s12985-017-0845-y
- 4- Perez-Vargas J *et al.* Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus in vivo. Nature communications <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10117-z>

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



Dra. Patrícia M. Costa de Oliveira
Consultora médica em Gastroenterologia
patricia.oliveira@grupofleury.com.br

PRONTMED HUB

O prontuário eletrônico que otimiza o seu tempo e facilita o seu atendimento

Conheça o Prontmed Hub, o software médico que está transformando o olhar dos profissionais de saúde sobre dados e paciente.



Especial para você

Mais de 30 modelos únicos de prontuários de acordo com sua especialidade.



Tudo na mesma tela

Atendimento, agendamento, faturamento, prontuário e tudo o que você precisa em um só lugar.



Fácil de usar

Campos clicáveis para agilizar o preenchimento do prontuário.



Telemedicina

Consulta virtual com sala de espera e prontuário na mesma tela.



WhatsApp integrado

Envie documentos assinados digitalmente e confirme consultas por WhatsApp.



www.prontmed.com | @pront.med | Prontmed | +55 11 3474 8011



Planos especiais para parceiros Fleury
De R\$ 95,00
Por apenas
R\$ 67,13
no plano mensal
30% de desconto



Segurança é prioridade

Controle de acesso, dados criptografados e conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados.



Suporte de verdade

Equipe especializada pronta para auxiliar com treinamentos específicos.



Tecnologia em nuvem

Armazenamento em nuvem para levar o Prontmed Hub para qualquer lugar.

Aponte a câmera do seu celular e saiba mais sobre o Prontmed Hub



 **prontmed**

INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM DA DOR ABDOMINAL RECORRENTE EM ADOLESCENTE

Ultrassonografia
auxilia o diagnóstico e
outros métodos definem a
extensão do quadro

O CASO

Paciente do sexo feminino, 14 anos, procurou o pediatra com história de dor abdominal intensa, iniciada fazia um ano, que, com frequência, a impedia de ir à escola. Referia, ainda, episódios de diarreia eventualmente com sangue e interrupção da menstruação havia seis meses. Nesse período, recebeu antibioticoterapia, com melhora parcial dos sintomas, mas, após um mês de tratamento, evoluiu com piora do quadro e perda de 8 kg de peso.

Ao exame físico, apresentava-se descorada, emagrecida e com dor à palpação profunda na fossa ilíaca direita. Nos exames laboratoriais, foram observados como achados relevantes anemia hipocrômica microcítica, proteína C reativa de 22 mg/dL e calprotectina fecal de 2.000 mcg/g de fezes.

Diante disso, o médico solicitou uma ultrassonografia (USG) de abdome, que evidenciou espessamento parietal de alças intestinais localizadas na fossa ilíaca direita, além de hiperecogenicidade da gordura mesentérica e linfonodomegalias adjacentes. Ao Doppler colorido, foi constatado aumento da vascularização da parede das alças e do mesentério na fossa ilíaca direita (*figuras 1 e 2*).

Sob hipótese diagnóstica de doença inflamatória intestinal (DII), a paciente realizou colonoscopia e enterografia por ressonância magnética (entero-RM) (*figura 3*), para melhor avaliação da extensão do acometimento intestinal e o estadiamento da condição.

A QUEIXA DE DOR ABDOMINAL
RESPONDE POR CERCA **DE 2% A 4% DE**
TODAS AS CONSULTAS PEDIÁTRICAS

DISCUSSÃO

A queixa de dor abdominal responde por cerca de 2% a 4% de todas as consultas pediátricas, sendo a disfunção gastrointestinal funcional (DGIF) - que abrange a dispepsia funcional, a enxaqueca abdominal, a síndrome da dor abdominal funcional e a síndrome do intestino irritável - a causa mais comum. Aproximadamente 25% das crianças e

adolescentes entre 4 e 18 anos completam os critérios diagnósticos para DGIF pela classificação de Roma IV.

De acordo com o quadro clínico e laboratorial, outras condições potencialmente mais graves, além das DGIF, devem ser investigadas. ▶

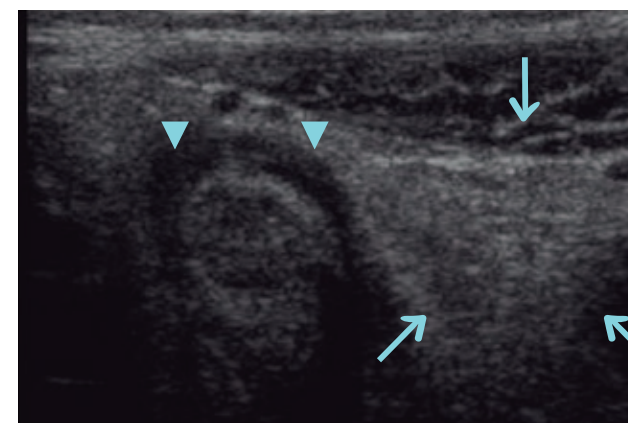


Figura 1: USG da fossa ilíaca direita evidencia alça intestinal com paredes espessadas (pontas de seta), com redução do peristaltismo e aumento da ecogenicidade do mesentério (setas azuis), devido à proliferação da gordura mesentérica

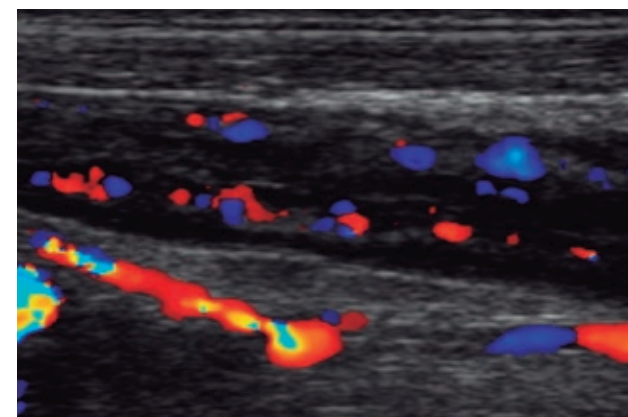


Figura 2: USG com Doppler colorido mostra aumento da vascularização nos tecidos, tanto na parede do intestino como no mesentério.

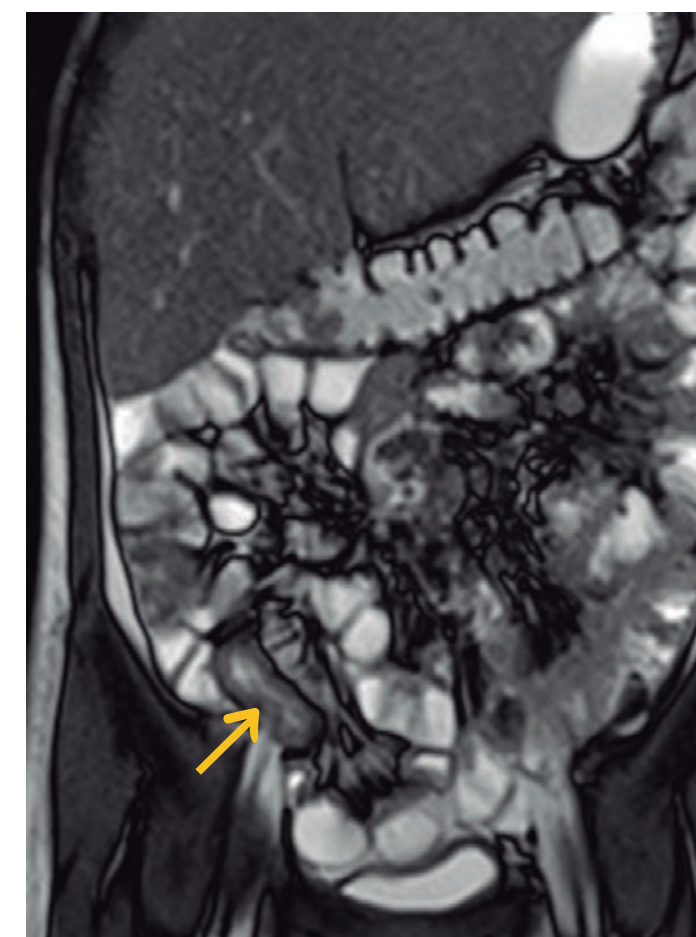


Figura 3: Na entero-RM, as paredes das alças se tornam mais visíveis devido à sua distensão pelo preparo via oral, realçando o segmento do íleo distal acometido, que apresenta espessamento parietal (seta amarela).



Investigação por imagem

A USG é o exame de escolha no início da investigação por imagem da dor abdominal recorrente, uma vez que constitui um método não invasivo, sem radiação e sem necessidade de anestesia em crianças pequenas, além de apresentar altas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de diversas doenças gastrointestinais e hepatobiliares, quando realizada de forma adequada.

O método permite identificar facilmente litíases biliares ou renais. No estudo das alças intestinais, configura excelente recurso e costuma ser bastante utilizado na investigação inicial de doenças inflamatórias intestinais, também com elevadas sensibilidade e especificidade.

Como parâmetros diagnósticos, a USG usa um espessamento de parede de alças maior que 3 mm, aumento da vascularização ao Doppler colorido, proliferação da gordura mesentérica, linfonodomegalias e perda do peristaltismo. E ainda possibilita a detecção de abscessos e de sinais indiretos de perfuração, a exemplo de presença de líquido livre espesso ou coleções heterogêneas de limites imprecisos na cavidade abdominal.

Atualmente, além da USG convencional e com Doppler colorido, diversos estudos que utilizam

contraste intravenoso, bem como a elastografia com SWE (*shear wave elastography*), têm sido publicados, com resultados promissores. Entre as limitações da USG estão a variação dos resultados de acordo com o equipamento e com o operador e a dificuldade em determinar precisamente o grau de acometimento intestinal.

A entero-RM, por sua vez, é o exame de escolha no estadiamento da DII, uma vez que define a extensão do quadro de forma mais precisa. Por meio de algumas sequências, como a difusão, e do uso do meio de contraste intravenoso, pode-se determinar a atividade da doença e detectar fibrose, além de identificar fístulas e abscessos. Vale ressaltar, contudo, que o exame requer preparo via oral e não pode ser realizado se houver necessidade de anestesia, o que é frequente em crianças mais novas.

Nesses casos, uma alternativa é a enterografia por tomografia computadorizada (entero-TC), que pode ser feita sem anestesia devido à sua rapidez em adquirir as imagens. A desvantagem do método fica por conta do uso da radiação ionizante, apesar de a dose ser reduzida ao mínimo nos protocolos pediátricos direcionados com a utilização de equipamentos de última geração. →



A IMPORTÂNCIA DA USG NO ESTUDO DAS AFECÇÕES INTESTINAIS

A USG é um excelente método para avaliar o acometimento de alças intestinais, principalmente com a utilização do transdutor de alta resolução, que torna possível a visualização de todas as camadas de uma alça (*figura 4*). Além de configurar o exame de escolha inicial nas dores abdominais agudas e crônicas, pode ser útil para determinar o diâmetro transversal da ampola

retal, comumente maior do que o normal nas constipações (*figura 5*). Esse aumento ainda pode dificultar o esvaziamento vesical adequado, resultando na presença de resíduo pós-miccional, muitas vezes associado com infecção do trato urinário e enurese noturna.

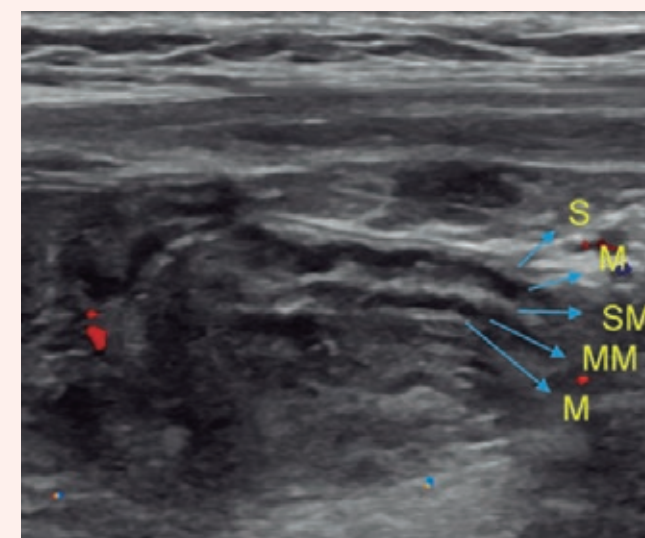


Figura 4: USG da alça intestinal realizada com transdutor linear de alta resolução evidencia as cinco camadas: M (mucosa), MM (muscular da mucosa), SM (submucosa), M (muscular própria) e S (serosa).

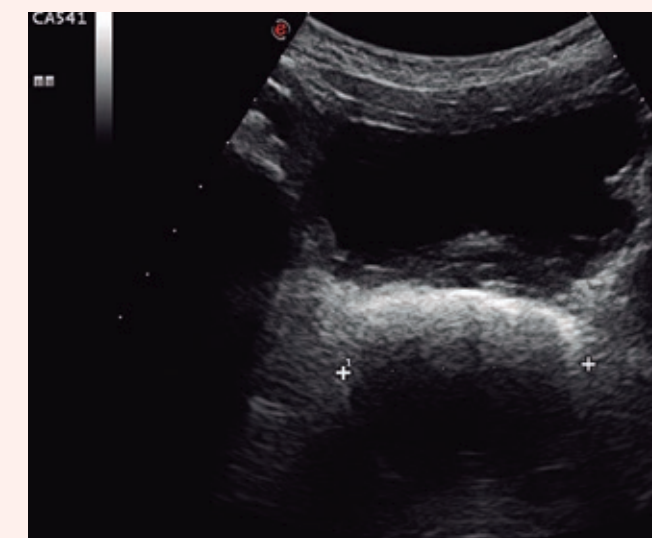


Figura 5: Na USG abdominal, o reto, localizado posteriormente à bexiga, encontra-se distendido, com diâmetro transversal de 4,8 cm. Habitualmente, o diâmetro do reto não deve ultrapassar 3,0-3,3 cm. Além desse achado, comumente observamos distensão gasosa dos demais segmentos do cólon nas crianças constipadas.

CONCLUSÃO

No caso apresentado, a avaliação inicial pela USG confirmou a hipótese diagnóstica de DII, tendo dado celeridade à condução clínica. A entero-RM tem utilidade no estadiamento da doença, na medida em que caracteriza a extensão de alças acometidas, a presença de atividade da condição e complicações como fístulas e abscessos. A interação entre o médico solicitante e o radiologista é essencial para a assertividade dos métodos de imagem, o que possibilita a realização somente daqueles exames essenciais. ■

Consultoria médica:



Dra. Márcia Wehba Esteves Cavichio
Consultora Médica em Gastroenterologia Pediátrica
marcia.cavichio@grupofleury.com.br



Dra. Lisa Suzuki
Consultora Médica em Radiologia Pediátrica
lisa.suzuki@grupofleury.com.br

O que há de novo na LEUCEMIA linfoblástica aguda

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais frequente em crianças e corresponde a menos de um quarto das leucemias agudas em adultos. Enquanto a população pediátrica apresenta 90% de chance de sobrevivência em cinco anos, nos adultos e nos idosos esse percentual cai para 35-55% e menos de 30%, respectivamente. Tal diferença se deve a diversas peculiaridades biológicas e à piora do desenlace com o progredir da idade.

Originária da transformação maligna de um precursor de linhagem linfóide B ou T, a LLA é desencadeada por várias aberrações genéticas, que incluem translocações

Conheça as mutações presentes tanto na doença de células B quanto na de células T.

cromossômicas, aneuploidias e mutações em genes responsáveis pela regulação do ciclo celular e desenvolvimento linfóide.

Nas últimas décadas, as taxas de cura e de sobrevivência melhoraram substancialmente, sobretudo nas crianças, devido a avanços na compreensão da genética molecular na patogênese da doença, à incorporação da detecção de doença residual mensurável (DRM), ao refinamento de algoritmos de estratificação de risco, ao advento de novos agentes terapêuticos e à evolução do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Dentre os novos agentes terapêuticos, figuram os anticorpos monoclonais, imunomoduladores e célula T com receptor quimérico de antígeno (CAR-T), além de diversas drogas modernas direcionadas a alvos moleculares que promovem a proliferação da célula leucêmica.

Os fatores predisponentes para o aparecimento da doença em indivíduos até então saudáveis abrangem a exposição a fatores ambientais, como pesticidas, radiação ionizante ou infecções da infância, bem como a suscetibilidade genética herdada, decorrente de síndromes congênitas como Down, Fanconi, ataxia telangiectasia, Bloom e Nijmegen; de variantes genéticas herdadas encontradas nos genes *ARID5B*, *IKZF1*, *CEBPE*, *CDKN2A/B*, *PIP4K2A*, *ETV6* [p.Arg359X]; da translocação Robertsoniana constitucional entre os cromossomos 15 e 21 e de polimorfismos de nucleotídeo único: rs12402181 no miR-3117 e rs62571442 no miR-3689d2.

O diagnóstico da LLA fica estabelecido por meio de testes laboratoriais, tais como o hemograma, o mielograma e a imunofenotipagem. Tão logo diagnosticada, é de fundamental importância a estratificação de risco para guiar o tratamento individualizado com o objetivo de obtenção da melhor resposta terapêutica. Fatores como idade, sexo e origem étnica, bem como características da doença, a exemplo de infiltração em sistema nervoso central, leucometria ao diagnóstico, linhagem B ou T e aspectos genéticos e genômicos da célula leucêmica,

são relevantes para a estratificação de risco. Nesse contexto, a análise genética configura ferramenta indispensável e é feita por meio do cariótipo, da hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) e do sequenciamento de nova geração (SNG) de genes relacionados à doença.

Na quinta edição da Classificação das Neoplasias Hematolinfóides da OMS, a nova nomenclatura da doença baseou-se nos eventos moleculares, uma vez que há outros métodos de detecção das alterações, além do cariótipo.

A seguir, estão detalhadas as anormalidades cromossômicas recorrentes e as mutações gênicas relacionadas tanto para LLA de células B (LLA-B) como para LLA de células T (LLA-T).

LLA-B

A elevada hiperdiploidia (ganho de, pelo menos, cinco cromossomos) é observada em 25% das crianças e em menos de 3% dos adolescentes ou adultos com LLA e associa-se a bom prognóstico. Esses pacientes têm, em adição, mutações em genes modificadores de histona, tais como, *CREBBP*, *WHSC1*, *SUV420H1*, *SETD2* e *EZH2*, ou na via de sinalização RTK-RAS, como *FLT3*, *NRAS*, *KRAS* e *PTPN11*, com frequentes mutações subclonais.

Já a LLA hipodiploide (menos de 44 cromossomos) compreende dois grupos com perfis transcricionais e alterações genéticas distintas: um próximo do haploide (24-31 cromossomos), com mutações ativadoras de *RAS* e de *IKZF3*, raro mesmo em crianças (2%) e em adolescentes e adultos jovens (AAJ) (1%); e outro de baixa hipodiploidia (32-39 cromossomos), que apresenta alterações em *TP53* (em geral, herdada), *IKZF2* e *RBI*, com desenlace muito desfavorável.

A amplificação intracromossômica do 21 (iAMP21) é mais comum em crianças com mediana de idade de 9-10 anos, entretanto o valor prognóstico dessa anomalia permanece duvidoso. ▶

Em relação às translocações, a t(9;22)(q34.1;q11), conhecida como cromossomo Philadelphia ou rearranjo *BCR::ABL1*, tem sua frequência aumentada com o progredir da idade, uma vez que aparece em 2% a 5% das crianças, 6% dos AAJ e em mais de 25% dos adultos, associando-se a prognóstico desfavorável, embora o tratamento com antitiroquinase leve a uma melhora substancial no desfecho. Pacientes com essa translocação apresentam ainda mutações no *IKZF1*, que também desfavorece o prognóstico.

A LLA Philadelphia-símile, ou *BCR::ABL1*-símile, foi descrita mais recentemente, após análises por SNG, e se caracteriza por apresentar assinatura gênica similar à LLA Philadelphia ou com *BCR::ABL1*, porém sem a presença da translocação ou do rearranjo. As alterações genômicas desse novo subtipo afetam fatores de transcrição linfóide B, receptores de citocinas e sinalização de quinase de tirosina. Entre os genes mutados, identificáveis por FISH ou por SNG, estão *CRLF2* (*IGH::CRLF2* e *P2RY8::CRLF2*, em 50% dos casos), rearranjos de genes da classe tirosinoquinase ABL (*ABL1*, *ABL2*, *CSFR1*, *PDGFRA* e *PDGFRB*, em 12%), rearranjos *JAK2* (5-10%), mutações *EPOR* (3-10%), mutações ativadoras na via *JAK-STAT* (*JAK1*, *JAK2*, *TLT3*, *ILR7*, *SH2B3* e *TSLP*, em 10%) e via de sinalização *RAS* (*NRAS*, *KRAS* e *PTPN11*, em 2-8%), além de outras quinases menos comuns (*FLT3*, *NTRK3* e *FGFR1*).

A incidência de LLA Philadelphia-símile varia de 10%, na infância, para 20%, em adultos, e 25-30%, em AAJ. Há segmentação dos subtipos de quinases de tal forma que rearranjos *ABL* ocorrem mais

em crianças e adolescentes. Já *CRLF2* e mutações ativadoras de sinalização *RAS* são mais comuns em adolescentes, mutações *EPOR*, em AAJ, e *JAK2*, em adultos. A LLA Philadelphia-símile se associa a prognóstico desfavorável, ainda que o uso de inibidores de tirosinoquinase com alvo em *ABL1* e *JAK2* melhore a resposta.

O rearranjo do gene *KTM2A* (localizado no 11q23), anteriormente denominado *MLL*, tem distribuição bifásica, com mais de 80% dos casos em lactentes (entre 0 e 1 ano) e cerca de 5% em crianças e AAJ, aumentando para 15% em adultos. Está associado a prognóstico bastante desfavorável. Os lactentes com LLA e rearranjo *KTM2A* apresentam poucas mutações adicionais, o que sugere que essa aberração genética é capaz de, sozinha, induzir a transformação leucêmica.

A LLA com t(12;21)(p13;q22), ou fusão dos genes *ETV6::RUNX1* (anteriormente denominados *TEL* e *AML1*) é frequente em crianças (30%), rara em AAJ e adultos e se associa a prognóstico favorável. Não pode ser identificada pelo cariótipo e, sim, pela FISH ou por SNG.

A LLA *ETV6::RUNX1*-símile tem perfil de expressão gênica semelhante à *ETV6::RUNX1*, porém não apresenta tal fusão. Seu perfil genômico é enriquecido por lesões em *ETV6* e *IKZF1* e deleções em *ARPP21*. Apesar de ser observada predominantemente em crianças, ainda assim é rara (3%), porém o prognóstico não está claro.

A t(1;19)(q23;p13.3), ou rearranjo *TCF3::PBX1* (*TCF3* era anteriormente denominado *E2A*), é encontrada em cerca de 5% dos casos de crianças e adultos e se associa a bom prognóstico. A maioria das translocações identificadas pelo cariótipo ou FISH ocorre na forma de der(19)(1;19). Outros parceiros de fusão do *TCF3* são *ZNF384* (12p13) e *HLF* (17q21). A translocação variante *TCF3::HLF* está presente em menos de 1% dos casos e confere prognóstico adverso.

A LLA com t(5;14)(q31;q32), ou *IGH::IL3*, acompanha-se de eosinofilia. O gene *IGH* é estimulado pela justaposição ao *IL3*, levando à produção aumentada de interleucina 3 e à liberação de eosinófilos maduros no sangue periférico, que promovem sintomas graves. Associa-se frequentemente com deleções no *IKZF1*. A maioria dos pacientes é AAJ, com predomínio em homens (relação M 5:1 F). A resposta ao tratamento é pobre, com falha na indução e altos níveis de DRM, o que justifica o prognóstico intermediário.

O rearranjo gênico *DUX4::ERG* ocorre em 4% a 7% das LLA e causa a expressão aumentada de *DUX4* e desregulação ou deleção de *ERG*, com perda de sua função. Além disso, fusões com *DUX4* podem se acompanhar de deleções de *IKZF1*, *PAX5* e *CDKN2A/CDKN2B*, bem como por mutações ativadoras de *NRAS* e *KRAS*, além de *MYC*, *MYCBP2*, *MGA* e *ZEB2*. Há recorrência preferencial de fusões do gene *DUX4* em LLA de AAJ. O rearranjo confere bom prognóstico mesmo nos pacientes com alterações genômicas concomitantes desfavoráveis, como deleção no *IKZF1*, o que se dá em 40% dos casos.

A LLA com rearranjo do *MEF2D*, fator estimulador de miócito 2D, é observada em 4% das crianças e em 7% dos AAJ, estando relacionada a desenlace

desfavorável. Pode se rearranjar com *BCL9*, *HNRNPUL1*, *SS18*, *FOXJ2*, *CSFR1* ou *DAZAP1*, que resultam em atividade transcricional aumentada. O rearranjo *MEF2D::ZNF384* se caracteriza por dois subgrupos de expressão distintos: *MEF2D*, com prognóstico desfavorável, e *ZNF384*, com hiperexpressão de genes da via *JAK-STAT* e *GATA3*, *CEBPA* e *CEPBB*. Esses casos podem ser tratados com a associação de inibidor da via *JAK-STAT*.

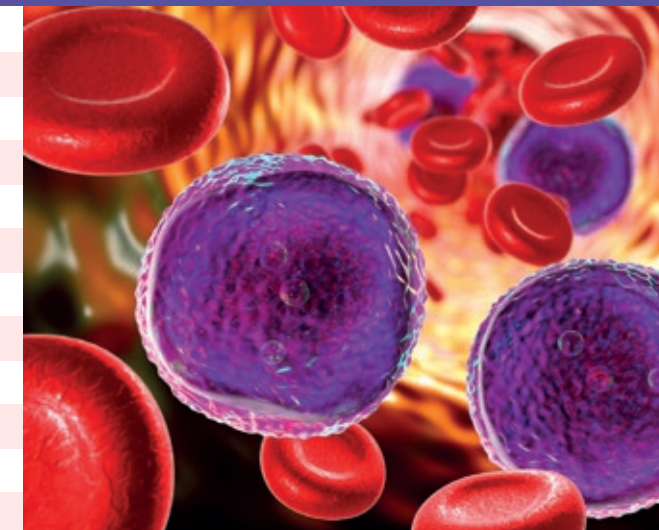
A LLA com *ZNF384* (anel de zinco 384) ocorre em 5% das crianças e em 10% dos AAJ, tendo, como parceiros, os genes *EP300*, *CREBBP*, *TAF15*, *SYNGR*, *EWSR1*, *TCF3*, *ARID1B*, *BMP2K* ou *SMARCA2*. Esse subtipo é, em geral, diagnosticado como fenótipo misto B/mieloide, com expressão de antígenos mielóides CD13 e CD33, além dos marcadores de linhagem B.

Os rearranjos do *IGH* com outros parceiros, além do *CRLF2* e *EPOR*, já descritos na Philadelphia-símile, tais como *CEBP* e *ID4*, ocorrem em 10% dos AAJ e conferem prognóstico desfavorável.

O gene *PAX5* age como supressor tumoral quando em haploinsuficiência, com alterações em 31% das LLA-B. Rearranjos de *PAX5* com diferentes parceiros são relatados em 2% a 3% das LLA. ▶

Lista das principais alterações genéticas identificadas pelo cariótipo nos diferentes subtipos de LLA-B, de acordo com a quinta edição da Classificação da OMS (Alaggio et al, 2022)

- LLA-B com elevada hiperdiploidia (de 51 a 65 cromossomos)
- LLA-B com hipodiploidia (<44 cromossomos)
- LLA-B com iAMP 21
- LLA-B com fusão *BCR::ABL1* [ou t(9;22)(q34;q11.2)]
- LLA-B com fusão *BCR::ABL1*-símile
- LLA-B com rearranjo *KTM2A* [ou t(v;11q23)]
- LLA-B com fusão *ETV6::RUNX1* [ou t(12;21)(p13.2;q22.1)]
- LLA-B com fusão *ETV6::RUNX1*-símile
- LLA-B com fusão *TCF3::PBX1* [ou t(1;19)(q23;p13.3)]
- LLA-B com fusão *IGH::IL3* [ou t(5;14)(q31.1;q32.1)]
- LLA B com fusão *TCF3::HLF*
- LLA-B com outras anormalidades genéticas definidas



As deleções de *IKZF1* ocorrem de forma concomitante a deleções em *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5* ou *PARI*, na ausência de deleções *ERG*. Esse subgrupo está presente em 6% das LLA pediátricas e se associa a prognóstico muito desfavorável.

LLA-T

Resultante de um processo de múltiplas etapas, no qual as mutações genéticas se acumulam e alteram o controle normal de crescimento celular, diferenciação, proliferação e sobrevivência durante a timopoese, a LLA-T é mais comum em adultos que em crianças (25% e 15%, respectivamente) e no sexo masculino, com hiperleucocitose, rápida infiltração e massa mediastinal, além de envolvimento do sistema nervoso central. A genética é heterogênea, com a presença de anormalidades cromossômicas em grande parte dos pacientes. As principais vias oncogênicas, em 80% dos casos, são as mutações que promovem ativação constitutiva de sinalização do gene *NOTCH1* ou a perda de função do gene *FBXW7*. Observa-se perda de genes supressores tumorais p16(*INK4A*) e p14(*ARF*) no locus *CDKN2A* em 70% das LLA-T, o que sugere que a ativação constitutiva da sinalização *NOTCH1* coopera com deleções no *CDKN2A* para promover a oncogênese.

A LLA de precursor T precoce tem menor frequência das alterações clássicas da LLA-T acima descritas, mas alta prevalência de mutações em *FLT3*, *N/KRAS*, *DNMT3A*, *IDH1/2*, *JAK3* e *ETV6*, semelhantes ao que se vê em leucemia mieloide aguda, e o prognóstico é adverso.

Em 50% das LLA-T, a translocação cromossômica justapõe o gene de fator de transcrição sob o

controle de promotores de célula T (receptor de célula T α , β e δ). A expressão aumentada de fatores de transcrição oncogênicos inclui *TAL1*, *TAL2*, *LYL1*, *OLIG2*, *LMO1*, *LMO2*, *TLX1 (HOX11)*, *TLX3 (HOX11L2)*, *NKX2-1*, *NKX2-2*, *NKX2-5*, *HOXA*, *MYC*, *MYB* e *TAN1*. Mais raramente, essas translocações resultam de perda de fatores de transcrição importantes para a supressão de tumor, como *WT1*, *LEF1*, *ETV6*, *BCL11B*, *RUNX1* ou *GATA3*.

Em quase 25% dos casos de LLA-T ocorrem mutações que levam à perda de função ou deleções de *AZH2* e *SUZ12*, que codificam dois componentes importantes do complexo *PRC2*, envolvido na modificação de cromatina. O gene *PHF6*, que também tem função epigenética, está deletado em 16% dos pacientes pediátricos e em 38% dos adultos com LLA-T. Outras alterações nas vias de tradução de sinais são observadas, como a perda de *PTEN*, um regulador de via *PI3K-AKT* (5-10% dos casos) e rearranjos *ABL1* para formar fusões gênicas com *NUP214*, *EML* e *ETV6* (8%).

Mutações no gene *DNMT3A*, que habitualmente são encontradas em neoplasia mieloide, também podem ser detectadas nas LLA-T em 10% dos casos e se associam a prognóstico desfavorável. Essas alterações aumentam de incidência com o progredir da idade.

Em conclusão, longe de esgotar o tema, já que nem todas as aberrações estão aqui detalhadas e outras novas são continuamente descritas, percebe-se que essa riqueza de dados permite aprofundar o conhecimento da fisiopatogenia molecular da doença, melhorar a estratificação de risco e promover tratamento individualizado.

Referências

- Alaggio et al. *Leukemia* 2022, <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
 Chaeer et al. *Curr Hematol Malign Rep* 2020, <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00582-5>
 Coccaro et al. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2929.
 Fournier et al. *Froth Oncol* 2019, 9: 1374.
 Kico JM & Mulligan CG. *Nat Rev Can* 2021, 21(2):122-137
 Lato et al. *Int J Mol Sci* 2021, 22: 4502
 Malard FG Mohty M. *Lancet*, 2020; 395:1146-62.
 Pui CH. 2020, <https://doi.org/10.1007/s11684-20-0759-8>
 Rowsey et al. *Blood Cancer Journal* (2019) 9: 81 <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0239-z>



Consultoria médica:

Dra. Aline dos S. Borgo Perazzio
 Consultora médica em Hematologia
 aline.perazzio@grupofleury.com.br



Dra. Maria de Lourdes Chauffaille
 Consultora médica em Citogenética e Hematologia
 mlourdes.chauffaille@grupofleury.com.br

Ficha técnica

Painel genético para leucemia linfoblástica aguda

Método: Sequenciamento de nova geração (SNG)

Amostra: sangue periférico ou medula óssea

Prazo de resultados: em até 15 dias

Genes analisados: *ABL1* (4-9); *AFF1* (completo); *ATM* (completo); *BRAF* (6, 11-16, 18); *CDKN2A* (completo); *CDKN2B* (completo); *CREBBP* (completo); *CRLF2* (completo); *ERG* (completo); *ETV6* (completo); *FAT1* (2†; 8; 9; 10†; 13; 16; 21; 22†; 25†; 27†); *FAT3* (1†; 9†; 10; 11; 15; 18†; 23†; 25†); *FBXW7* (9-12); *FLT3** (11, 14-21); *GATA3* (completo); *IKZF1* (completo); *IKZF2* (completo); *IKZF3* (completo); *IL7R* (completo); *JAK1* (completo); *JAK2* (completo); *JAK3* (completo); *KRAS* (completo); *LEF1* (1, 2 e 3); *LYL1* (completo); *MLL1* (completo); *NOTCH1* (3-6, 8, 10, 13, 15, 17, 18, 20, 25-28, 32-34); *NRAS* (2 e 3); *P2RY8* (completo); *PAX5* (completo); *PHF6* (completo); *PTEN* (completo); *PTPN11* (1-4, 6-13); *RBI* (completo); *RUNX1* (completo); *SH2B3* (completo); *STAT3* (completo); *STAT5B* (completo); *TCF3* (completo); *TET2* (1); *TLX3* (completo); *TP53* (completo); *TYK2* (completo); *U2AF1* (2, 6, 8); *WT1* (completo).

Fusões gênicas

<i>KMT2A</i>	<i>SEPT9</i>	<i>BCR</i>	<i>ABL1</i>	<i>IKZF1</i>	<i>TYW1</i>	<i>DEK</i>	<i>NUP214</i>	<i>ACIN1</i>	<i>NUTM1</i>
<i>KMT2A</i>	<i>MLLT10</i>	<i>ETV6</i>	<i>ABL1</i>	<i>IKZF1</i>	<i>DNAH14</i>	<i>SET</i>	<i>NUP214</i>	<i>CUX1</i>	<i>NUTM1</i>
<i>KMT2A</i>	<i>MLLT3</i>	<i>NUP214</i>	<i>ABL1</i>					<i>IKZF1</i>	<i>NUTM1</i>
<i>KMT2A</i>	<i>MLLT6</i>	<i>RANBP2</i>	<i>ABL1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>GABBR2</i>	<i>BCR</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>SLC12A6</i>	<i>NUTM1</i>
<i>KMT2A</i>	<i>ACTN4</i>	<i>RCS1</i>	<i>ABL1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>SEC16A</i>	<i>FIP1L1</i>	<i>PDGFRA</i>		
<i>KMT2A</i>	<i>EPS15</i>							<i>FLT3</i>	<i>MYO18A</i>
<i>KMT2A</i>	<i>MLLT11</i>	<i>PAG1</i>	<i>ABL2</i>	<i>BCR</i>	<i>JAK2</i>	<i>AGGF1</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RUNX1T1</i>
<i>KMT2A</i>	<i>MLLT4</i>	<i>RCS1CRLF2</i>	<i>ABL2</i>	<i>PAX5</i>	<i>JAK2</i>	<i>DOCK2</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>STIL</i>	<i>TAL1</i>
<i>KMT2A</i>	<i>SEPT6</i>	<i>ZC3HAV1</i>	<i>ABL2</i>	<i>PCM1</i>	<i>JAK2</i>	<i>EBF1</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>ERG</i>	<i>DUX4</i>
<i>KMT2A</i>	<i>ABI1</i>			<i>SEC31A</i>	<i>JAK2</i>	<i>SATB1</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>ERG</i>	<i>FUS</i>
<i>KMT2A</i>	<i>ELL</i>	<i>ETV6</i>	<i>FLT3</i>	<i>SSBP2</i>	<i>JAK2</i>			<i>TCF3</i>	<i>HLF</i>
<i>KMT2A</i>	<i>AFF1</i>	<i>ETV6</i>	<i>ITPR2</i>	<i>STRN3</i>	<i>JAK2</i>	<i>PICALM</i>	<i>MLLT10</i>	<i>TCF3</i>	<i>PBX1</i>
<i>KMT2A</i>	<i>CEP170B</i>	<i>ETV6</i>	<i>JAK2</i>			<i>IGHJ5</i>	<i>EPOR</i>	<i>RBM15</i>	<i>MKL1</i>
<i>KMT2A</i>	<i>SEPT2</i>	<i>ETV6</i>	<i>MN1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>PLAG1</i>	<i>IKZF2</i>	<i>ERBB4</i>		
<i>KMT2A</i>	<i>AFF4</i>	<i>ETV6</i>	<i>NTRK3</i>	<i>FGFR1</i>	<i>TACC1</i>			<i>EP300</i>	<i>ZNF384</i>
<i>KMT2A</i>	<i>AFF3</i>	<i>ETV6</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>FGFR1</i>	<i>ZNF703</i>	<i>NF1</i>	<i>ASIC2</i>	<i>TCF3</i>	<i>ZNF384</i>
<i>KMT2A</i>	<i>TET1</i>	<i>ETV6</i>	<i>RUNX1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>BAG4</i>			<i>CREBBP</i>	<i>ZNF384</i>
<i>KMT2A</i>	<i>(KNL1)CASC5</i>	<i>ETV6</i>	<i>MNX1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>ERLIN2</i>	<i>MEF2D</i>	<i>BCL9</i>		
<i>KMT2A</i>	<i>ARHGAP26</i>	<i>ETV6</i>	<i>MECOM</i>			<i>MEF2D</i>	<i>DAZAP1</i>		
<i>KMT2A</i>	<i>CREBBP</i>			<i>MEF2D</i>	<i>CSF1R</i>	<i>MEF2D</i>	<i>HNRNPUL1</i>		
<i>KMT2A</i>	<i>FOXO3</i>	<i>IGHJ5</i>	<i>CRLF2</i>	<i>SSBP2</i>	<i>CSF1R</i>				
<i>KMT2A</i>	<i>SEPT5</i>	<i>IGHJ6</i>	<i>CRLF2</i>			<i>MEF2D</i>	<i>SS18</i>		
<i>KMT2A</i>	<i>GAS7</i>	<i>P2RY8</i>	<i>CRLF2</i>						
<i>KMT2A</i>	<i>EP300</i>								
<i>KMT2A</i>	<i>MLLT1</i>								
<i>KMT2A</i>	<i>CASP8AP2</i>								

PAINEL GENÉTICO PARA PORTADORES DE DOENÇAS AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS AUXILIA DECISÕES REPRODUTIVAS BEM EMBASADAS

Teste de triagem é usado para identificar, por meio de **sequenciamento de nova geração (NGS)**, indivíduos com risco de ter uma criança com determinadas condições genéticas com tais padrões de herança

Existem mais de 5.000 doenças para as quais a etiologia genética já foi elucidada, um número que cresce continuamente. Como muitas dessas condições têm padrão de herança autossômico recessivo ou ligado ao X, além de serem individualmente raras, a maioria dos pacientes afetados não apresenta história familiar evidente específica para a doença. Contudo, seus genitores, exceto nos casos de mutação *de novo*, são portadores da alteração heterozigótica.

Quase sempre as pessoas desconhecem seu risco reprodutivo para enfermidades de etiologia genética passíveis de transmissão ao conceito. Mas se ambos os membros de um casal forem portadores heterozigóticos de um gene alterado para uma mesma condição autossômica recessiva, há 25% de chance, em cada gestação, de concepção de uma criança afetada. Sabe-se que aproximadamente 1-2% dos casais não consanguíneos se enquadram nesse cenário e que o risco aumenta consideravelmente nos consanguíneos.

O painel genético para portadores de doenças recessivas e ligadas ao X é um teste de triagem usado para identificar, por meio de sequenciamento de nova geração (NGS), indivíduos com risco de ter uma criança com determinadas condições genéticas com tais padrões de herança.

Uma vez que a sociedade moderna global é formada basicamente por famílias multiétnicas, o exame abrange uma ampla gama de doenças prevalentes nas mais diversas populações e inclui, sobretudo, quadros que causam impacto significativo na vida do indivíduo afetado ou para os quais já existem intervenções capazes de alterar o desfecho clínico quando feitas precocemente.

O teste pode ser oferecido a todos os casais que planejam engravidar, independentemente da história familiar de cada um, e deve levar em consideração os desejos e valores pessoais dos genitores. Os resultados, que requerem criteriosa interpretação, são individuais e possibilitam decisões reprodutivas bem embasadas.

Vale ressaltar que há muitas doenças não contempladas pelo painel e que, mesmo diante da ausência de identificação de variantes patogênicas para uma mesma condição no casal, o risco de prole acometida por alguma enfermidade ainda existe. Dessa forma, tanto antes quanto após o teste, o aconselhamento genético é fundamental.

Principais objetivos dos testes genéticos pré-concepção para avaliação de portadores de doenças recessivas:

- Identificar indivíduos com risco de transmitir uma doença hereditária autossômica recessiva à prole
- Fornecer aconselhamento reprodutivo bem embasado
- Garantir autonomia de decisão reprodutiva, que inclui planejamento pré-concepção, fertilização *in vitro*, teste genético pré-implantação, diagnóstico pré-natal e assistência direcionada na gestação e no período neonatal

Painel genético para portadores de doenças recessivas e ligadas ao X expandido

Apresenta as mesmas características do painel genético para portadores de doenças recessivas e ligadas ao X, incluindo a avaliação dos 330 genes por NGS e, adicionalmente, analisa os genes *SMN1* e *SMN2* por MLPA (amplificação multiplex de sondas dependente de ligação) para o estabelecimento do número de cópias do exon 7, e o gene *FMR1* por meio de análise de fragmentos.

Consultoria médica:



Dra. Caroline Olivati
Consultora Médica em Genética
caroline.olivati@grupofleury.com.br



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

Ficha técnica

Painel genético para portadores de doenças recessivas e ligadas ao X	
Método	NGS das regiões codificantes e adjacentes aos éxons de 330 genes. O ensaio permite a identificação de variantes de nucleotídeo único (SNV), pequenas inserções e deleções (indel), bem como variações no número de cópias (CNV) que compreendam três ou mais éxons dos genes estudados
Genes analisados	AAAS, ABCB11, ABCC6, ABCC8, ABCD1, ACADM, ACADS, ACADSB, ACADVL, ACAT1, ACOX1, ADA, ADAMTS2, ADAR, ADGRG1 (GPR56), AGA, AGL, AGPS, AGXT, AIRE, ALDH3A2, ALDH7A1, ALDOB, ALG6, ALPL, AMT, AP1S1, AP3B1, AR, ARSA, ARSB, ASL, ASNS, ASPA, ASS1, ATM, ATP13A2, ATP6V1B1, ATP7B, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, BCKDHA, BCKDHB, BCS1L, BLM, BSND, BTBD, CANT1, CAPN3, CBS, CDH23, CEP290, CERKL, CFTR, CHAT, CHM, CHRNE, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CLRN1, CNGA3, CNGB3, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL7A1, COLQ, CPT1A, CPT2, CRB1, CRPPA (ISPD), CTNS, CTSD, CTSF, CTSK, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP11B1, CYP21A2, CYP27A1, CYP27B1, DBT, DCLRE1C, DHCR7, DHDDS, DKC1, DLD, DMD, DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAJC5, DOK7, DPYD, DYSF, EDA, EDAR, EMD, ERCC2, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EXOSC3, EYS, F11, F8, F9, FAH, FAM161A, FANCA, FANCC, FANCG, FH, FKR, FKTN, G6PC, G6PD, GAA, GALT, GALE, GALK1, GALNT3, GALT, GAMT, GBA, GBE1, GCDH, GCSH, GDF5, GFPT1, GJB1, GJB2, GJB6, GLA, GLB1, GLDC, GNE, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GNS, GORAB, GRHR, GRN, GUCY2D, HADH, HADHA, HADHB, HAX1, HBA1, HBA2, HBB, HEPACAM, HEXA, HEXB, HGD, HGSNAT, HJV (HFE2), HLCS, HMGCL, HOGA1, HPRT1, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HSD17B3, HSD17B4, HSD3B2, IDS, IDUA, IKBKAP, IL2RG, IVD, KCNJ11, KCTD7, L1CAM, LAMA3, LAMB3, LAMC2, LARGE1 (LARGE), LCA5, LHCGR, LIFR, LIPA, LIPH, LOXHD1, LPL, LRPPRC, LYST, MAN2B1, MCCC1, MCCC2, MCOLN1, MED17, MEFV, MFSD8, MKKS, MKS1, MLC1, MMAA, MMAB, MMADHC, MPI, MPL, MPV17, MRE11A, MTHFR, MTM1, MTPP, MUT, MYO7A, NAGLU, NAGS, NBN, NDUFAF6, NEB, NPC1, NPC2, NPHS1, NPHS2, NR2E3, NTRK1, OPA3, OTC, PAH, PCCA, PCCB, PCDH15, PDHA1, PDHB, PEPD, PET100, PEX1, PEX10, PEX12, PEX2, PEX26, PEX6, PEX7, PFKM, PHGDH, PKHD1, PMM2, POLG, POMGNT1, POMT1, POMT2, PPT1, PRPS1, PSAP, PUS1, PYGL, PYGM, RAB23, RAG1, RAG2, RAPSN, RARS2, RDH12, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RPE65, RS1, RTEL1, SACS, SAMD9, SAMHD1, SBDS, SEPSECS, SERPINA1, SGCA, SGCB, SGCG, SGSH, SLC12A3, SLC12A6, SLC17A5, SLC22A5, SLC25A15, SLC26A2, SLC26A4, SLC35A3, SLC37A4, SLC39A4, SLC4A11, SLC6A8, SMPD1, ST3GAL5, STAR, STS, SUMF1, TAT, TCIRG1, TECPR2, TFR2, TGM1, TH, TMEM216, TPP1, TREX1, TRIM37, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TTC8, TTN, TTPA, UBR1, UGT1A1, USH1C, USH2A, VPS13A, VPS53, VRK1, XPA, XPC e ZFYVE26
Amostra	Sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta)
Prazo do resultado	30 dias corridos

Painel genético para portadores de doenças recessivas

Gene	Principais doenças associadas
AAAS	Síndrome triplo A (acalasia, alacrimia, doença de Addison)
ABCB11	Colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 2 (PFIC tipo 2)
ABCC6	Pseudoxantoma elástico
ABCC8	Diabetes mellitus neonatal; hiperinsulinismo congênito; diabetes tipo MODY
ABCD1	Adrenoleucodistrofia; adrenomiéneuropatia
ACADM	Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média
ACADS	Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia curta
ACADSB	Acidúria 2-metilbutírica
ACADVL	Deficiência de desidrogenase de cadeia muito longa de acil-CoA
ACAT1	Acidúria metilacetacética
ACOX1	Deficiência da acil-CoA oxidase peroxissomal
ADA	Imunodeficiência combinada grave por deficiência de ADA
ADAMTS2	Síndrome de Ehlers-Danlos
ADAR	Síndrome de Aicardi-Goutières
ADGRG1 (GPR56)	Polimicrogiria, bilateral, frontoparietal
AGA	Aspartilglicosaminúria
AGL	Doença do armazenamento do glicogênio
AGPS	Condrodisplasia punctata rizomélica
AGXT	Hiperoxalúria primária tipo 1
AIRE	Poliendocrinopatia autoimune tipo 1 (Apeced)
ALDH3A2	Síndrome de Sjogren-Larsson
ALDH7A1	Epilepsia dependente de piridoxina
ALDOB	Intolerância à frutose hereditária
ALG6	Doença congênita da glicosilação tipo 1c
ALPL	Hipofosfatasia; odonto-hipofosfatasia
AMT	Encefalopatia por glicina
API51	Síndrome Mednik
AP3B1	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2
AR	Síndrome de insensibilidade aos andrógenos
ARSA	Leucodistrofia metacromática
ARSB	Mucopolissacaridose tipo VI
ASL	Acidúria argininosuccínica
ASNS	Deficiência de asparagina sintetase
ASPA	Doença de Canavan
ASS1	Citrulinemia
ATM	Ataxia-telangiectasia
ATP13A2	Síndrome de Kufor-Rakeb
ATP6V1B1	Acidose tubular renal com surdez
ATP7B	Doença de Wilson
BBS1	Síndrome de Bardet-Biedl
BBS10	Síndrome de Bardet-Biedl
BBS12	Síndrome de Bardet-Biedl
BBS2	Síndrome de Bardet-Biedl
BBS4	Síndrome de Bardet-Biedl
BBS7	Síndrome de Bardet-Biedl
BBS9	Síndrome de Bardet-Biedl
BCKDHA	Doença da urina do xarope de bordo
BCKDHB	Doença da urina do xarope de bordo
BCS1L	Síndrome de Bjornstad
BLM	Síndrome de Bloom
BSND	Síndrome de Bartter
BTB	Deficiência de biotinidase
CANT1	Osteocondrodysplasia (displasia de Desbuquois)
CAPN3	Distrofia muscular
CBS	Homocistinúria por deficiência de cistationina betassintase
CDH23	Surdez hereditária
CEP290	Síndrome de Bardet-Biedl

Gene	Principais doenças associadas
CERKL	Retinite pigmentosa
CFTR	Fibrose cística
CHAT	Miastenia congênita
CHM	Coroideremia
CHRNE	Síndrome miastênica congênita
CLN3	Lipofuscinose ceróide neuronal
CLN5	Lipofuscinose ceróide neuronal
CLN6	Lipofuscinose ceróide neuronal
CLN8	Lipofuscinose ceróide neuronal
CLRN1	Síndrome de Usher
CNGA3	Acromatopsia
CNGB3	Acromatopsia
COL4A3	Síndrome de Alport autossômica recessiva
COL4A4	Síndrome de Alport autossômica recessiva
COL4A5	Síndrome de Alport ligada ao X
COL7A1	Epidermólise bolhosa
COLQ	Miastenia congênita
CPT1A	Deficiência de carnitina palmitoiltransferase IA
CPT2	Deficiência de carnitina palmitoiltransferase 2
CRB1	Amaurose congênita de Leber / retinite pigmentosa
CRPPA (ISPD)	Distrofia muscular congênita por distroglicanopatia
CTNS	Cistinose nefropática
CTSD	Lipofuscinose ceróide neuronal
CTSF	Lipofuscinose ceróide neuronal
CTSK	Picnodisostose
CYP11B1	Hiperplasia adrenal por deficiência de 11-beta-hidroxilase
CYP11B2	Hipoaldosteronismo congênito
CYP17A1	Deficiência combinada de 17β-hidroxilase/17,20-liase
CYP19A1	Deficiência de aromatase
CYP1B1	Glaucoma congênito / disgenesia de segmento anterior
CYP21A2	Hiperplasia congênita da adrenal devido à deficiência de 21-hidroxilase
CYP27A1	Xantomatose cerebrotendinosa
CYP27B1	Raquitismo dependente de vitamina D
DBT	Doença da urina do xarope de bordo
DCLRE1C	Síndrome de Omenn
DHCR7	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
DHDDS	Doença congênita da glicosilação / retinite pigmentosa
DKC1	Disqueratose congênita ligada ao X
DLD	Doença da urina do xarope de bordo
DMD	Distrofia muscular de Duchenne e de Becker
DNAH5	Discinesia ciliar primária
DNAI1	Discinesia ciliar primária
DNAI2	Discinesia ciliar primária
DNAJC5	Lipofuscinose ceróide neuronal
DOK7	Miastenia congênita
DPYD	Deficiência da dihidropirimidina desidrogenase
DYSF	Distrofia muscular
EDA	Displasia ectodérmica hipodérmica ligada ao X
EDAR	Displasia ectodérmica hipodérmica autossômica recessiva
EMD	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
ERCC2	Síndrome cerebro-óculo-facio-esquelético
ETFA	Acidemia glutárica
ETFB	Acidemia glutárica
ETFDH	Acidemia glutárica
ETHE1	Encefalopatia etilmalônica
EXOSC3	Hipoplasia pontocerebelar
EYS	Retinite pigmentosa
F11	Deficiência de fator XI
F8	Hemofilia A

Gene	Principais doenças associadas
F9	Hemofilia B
FAH	Tirosinemia tipo I
FAM161A	Retinite pigmentosa
FANCA	Anemia de Fanconi
FANCC	Anemia de Fanconi
FANCG	Anemia de Fanconi
FH	Deficiência de fumarase
FKRP	Distrofia muscular
FKTN	Distrofia muscular / Cardiomiopatia dilatada
FMR1	Síndrome do X frágil (apenas no teste expandido)
G6PC	Doença de armazenamento de glicogênio
G6PD	Anemia hemolítica por deficiência de G6PD
GAA	Doença de Pompe
GALC	Doença de Krabbe
GALE	Galactosemia
GALK1	Deficiência de galactosidase
GALNT3	Calcinose tumoral
GALT	Galactosemia
GAMT	Deficiência de guanidinoacetato metiltransferase
GBA	Doença de Gaucher
GBE1	Doença de armazenamento de glicogênio
GCDH	Acidemia glutárica
GCSH	Encefalopatia por glicina
GDF5	Displasia acromesomélica
GFPT1	Miastenia congênita
GJB1	Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth
GJB2	Surdez hereditária
GJB6	Surdez hereditária
GLA	Doença de Fabry
GLB1	Gangliosidose
GLDC	Encefalopatia por glicina
GNE	Miopia de Nonaka
GNPAT	Condrodisplasia punctata rizomélica
GNPTAB	Mucopolidose
GNPTG	Mucopolidose
GNS	Mucopolissacaridose
GORAB	Geroderma osteodisplásica
GRHPR	Hiperoxalúria primária
GRN	Lipofuscinose ceróide neuronal
GUCY2D	Amaurose congênita de Leber
HADH	Deficiência de 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase
HADHA	Deficiência de hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa
HADHB	Deficiência de proteína trifuncional
HAX1	Neutropenia congênita
HBA1	Alfa-talassemia
HBA2	Alfa-talassemia
HBB	Anemia falciforme; beta-talassemia
HEPACAM	Leucoencefalopatia megalencefálica
HEXA	Doença de Tay-Sachs
HEXB	Doença de Sandhoff
HGD	Alcaptonúria
HGSNAT	Mucopolissacaridose
HJV (HFE2)	Hemocromatose
HLCS	Deficiência de sintetase de holocarboxilase
HMGCL	Deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase
HOGA1	Hiperoxalúria primária
HPRT1	Síndrome de Lesch-Nyhan
HPS1	Síndrome de Hermansky-Pudlak
HPS3	Síndrome de Hermansky-Pudlak
HPS4	Síndrome de Hermansky-Pudlak
HPS5	Síndrome de Hermansky-Pudlak
HPS6	Síndrome de Hermansky-Pudlak

Painel genético para portadores de doenças recessivas

Gene	Principais doenças associadas
HSD17B3	Pseudo-hermafroditismo masculino
HSD17B4	Deficiência de proteína D-bifuncional / Síndrome de Perrault
HSD3B2	Deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase
IDS	Mucopolissacaridose tipo II
IDUA	Mucopolissacaridose tipo I
IKBKAP	Disautonomia familiar
IL2RG	Imunodeficiência combinada grave
IVD	Acidemia isovalérica
KCNJ11	Diabetes neonatal; diabetes tipo MODY; hipoglicemia hiperinsulinêmica
KCTD7	Epilepsia mioclônica progressiva
L1CAM	Agnesia de corpo caloso / Hidrocefalia
LAMA3	Epidermólise bolhosa
LAMB3	Epidermólise bolhosa
LAMC2	Epidermólise bolhosa
LARGE1 (LARGE)	Distrofia muscular
LCA5	Amaurose congênita de Leber
LHCGR	Hipoplasia das células de Leydig
LIFR	Síndrome de Stuve-Wiedemann / Síndrome de Schwartz-Jampel
LIPA	Doença de armazenamento de éster de colesterol; doença de Wolman
LIPH	Hipotricose hereditária
LOXHD1	Surdez hereditária
LPL	Hiperlipoproteinemia
LRPPRC	Doença mitocondrial por deficiência do complexo IV
LYST	Síndrome de Chediak-Higashi
MAN2B1	Alfa-manosidose
MCCC1	Deficiência isolada de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase
MCCC2	Deficiência isolada de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase
MCOLN1	Mucopolidose IV
MED17	Microcefalia pós-natal progressiva, com convulsões e atrofia cerebral
MEFV	Febre familiar do Mediterrâneo
MFSDB	Lipofuscinose ceróide neuronal
MKKS	Síndrome de Bardet-Biedl / Síndrome de McKusick-Kaufman
MKS1	Síndrome de Bardet-Biedl / Síndrome de Joubert / Síndrome de Meckel
MLC1	Leucoencefalopatia megalencefálica com cistos subcorticais
MMAA	Acidemia metilmalônica
MMAB	Acidemia metilmalônica
MMADHC	Acidemia metilmalônica
MPI	Defeito de glicosilação tipo B
MPL	Trombocitopenia amegacariocítica congênita
MPV17	Doença de Charcot-Marie-Tooth
MRE11A	Doença semelhante à ataxia telangiectasia
MTHFR	Homocistinúria
MTM1	Miopia centronuclear
MTTP	Abetalipoproteinemia
MUT	Acidúria metilmalônica por deficiência de metilmalonil-CoA mutase
MYO7A	Surdez hereditária
NAGLU	Doença de Charcot-Marie-Tooth; mucopolissacaridose
NAGS	Miopia por deficiência de mioadenilato desaminase
NBN	Síndrome de quebra de Nijmegen
NDUFAF6	Síndrome de Fanconi
NEB	Artrogirose múltipla congênita
NPC1	Doença de Niemann-Pick

Gene	Principais doenças associadas
NPC2	Doença de Niemann-Pick
NPHS1	Síndrome nefrótica
NPHS2	Síndrome nefrótica
NR2E3	Retinite pigmentosa
NTRK1	Insensibilidade congênita à dor com anidrose
OPA3	Acidúria 3-metilglutacônica tipo 3
OTC	Deficiência de ornitina transcarbamilase
PAH	Fenilcetonúria
PCCA	Acidemia propiônica
PCCB	Acidemia propiônica
PCDH15	Surdez hereditária
PDHA1	Deficiência de piruvato desidrogenase
PDHB	Deficiência de piruvato desidrogenase
PEPD	Deficiência de prolidase
PET100	Doença mitocondrial por deficiência do complexo IV
PEX1	Síndrome de Heimler / Defeito da biogênese do peroxissomo
PEX10	Defeito da biogênese do peroxissomo
PEX12	Defeito da biogênese do peroxissomo
PEX2	Defeito da biogênese do peroxissomo
PEX26	Defeito da biogênese do peroxissomo
PEX6	Síndrome de Heimler / Defeito da biogênese do peroxissomo
PEX7	Defeito da biogênese do peroxissomo / Condrodisplasia rizomélica punctata
PFKM	Doença de armazenamento do glicogênio
PHGDH	Deficiência de fosfoglicerato desidrogenase
PKHD1	Doença renal policística com ou sem doença hepática
PMM2	Defeito congênito da glicosilação
POLG	Síndrome de depleção do DNA mitocondrial
POMGNT1	Distrofia muscular / Retinite pigmentosa
POMT1	Distrofia muscular
POMT2	Distrofia muscular
PPT1	Lipofuscinose ceróide neuronal
PRPS1	Síndrome de Arts / Doença de Charcot-Marie-Tooth
PSAP	Doença de Krabbe atípica
PUS1	Miopia com acidose láctica e anemia sideroblástica
PYGL	Doença de armazenamento de glicogênio
PYGM	Doença de McArdle
RAB23	Síndrome poliglandular autoimune tipo 2
RAG1	Imunodeficiência combinada grave
RAG2	Imunodeficiência combinada grave
RAPS	Miastenia congênita
RARS2	Hipoplasia pontocerebelar
RDH12	Amaurose congênita de Leber
RNASEH2A	Síndrome de Aicardi-Goutières
RNASEH2B	Síndrome de Aicardi-Goutières
RNASEH2C	Imunodeficiência combinada grave
RPE65	Amaurose congênita de Leber / Retinite pigmentosa
RS1	Retinosquise
RTEL1	Disqueratose congênita
SACS	Ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay
SAMD9	Síndrome Mirage
SAMHD1	Síndrome de Aicardi-Goutières
SBDS	Síndrome de Shwachman-Diamond

Gene	Principais doenças associadas
SEPSECS	Hipoplasia pontocerebelar
SERPINA1	Deficiência de alfa-1 antitripsina (enfisema, cirrose)
SGCA	Distrofia muscular
SGCB	Distrofia muscular
SGCG	Distrofia muscular
SGSH	Mucopolissacaridose
SLC12A3	Síndrome de Gitelman
SLC12A6	Agnesia de corpo caloso com neuropatia periférica
SLC17A5	Doença de Salla
SLC22A5	Deficiência de carnitina
SLC25A15	Síndrome HHH (hiperornitinemias-hiperamonemias-homocitrulinúria)
SLC26A2	Acondrogênese tipo 1b / Atelosteogênese tipo 2 / Displasia diastrófica
SLC26A4	Surdez hereditária; síndrome de Pendred
SLC35A3	Artrogirose com deficiência intelectual e convulsões
SLC37A4	Doença de armazenamento de glicogênio; defeito congênito de glicosilação
SLC39A4	Acrodermatite enteropática
SLC4A11	Distrofia de córnea
SLC6A8	Síndrome de deficiência de creatina cerebral
SMN1	Atrofia muscular espinal (apenas no teste expandido)
SMN2	Atrofia muscular espinal (apenas no teste expandido)
SMPD1	Doença de Niemann-Pick
ST3GAL5	Síndrome associada à regressão do desenvolvimento
STAR	Síndrome Star
STS	Ictiose ligada ao X
SUMF1	Deficiência múltipla das sulfatases
TAT	Tirosinemia
TCIRG1	Osteopetrose
TECPR2	Neuropatia hereditária sensitiva e autonômica com atraso do desenvolvimento
TFR2	Hemocromatose
TGM1	Ictiose congênita
TH	Síndrome de Segawa
TMEM216	Síndrome de Joubert / Síndrome de Meckel
TPP1	Lipofuscinose ceróide neuronal; ataxia espinocerebelar
TREX1	Síndrome de Aicardi-Goutières
TRIM37	Nanismo de Mulibrey
TSEN2	Hipoplasia pontocerebelar
TSEN34	Hipoplasia pontocerebelar
TSEN54	Hipoplasia pontocerebelar
TTC8	Síndrome de Bardet-Biedl / Retinite pigmentosa
TTN	Distrofia muscular / Miopia de Salih
TTPA	Deficiência familiar de vitamina E; ataxia com deficiência de vitamina E
UBR1	Síndrome de Johanson-Blizzard
UGT1A1	Síndrome de Crigler-Najjar; hiperbilirrubinemia familiar transitória neonatal
USH1C	Surdez hereditária / Síndrome de Usher
USH2A	Síndrome de Usher
VPS13A	Coreia-acantocitose
VPS53	Hipoplasia pontocerebelar
VRK1	Hipoplasia pontocerebelar
XPA	Xeroderma pigmentoso
XPC	Xeroderma pigmentoso
ZFYVE26	Paraplegia espástica

Vale ponderar que a tabela não substitui a avaliação com Geneticista

fl | Genômica

Mais de 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



EQUIPE
DA GENÉTICA
MULTIDISCIPLINAR
E COM SUPORTE AO
MÉDICO E PACIENTE
EM ÂMBITO
NACIONAL

São
Paulo



Dra. Adriana Buhner
Geneticista com residência
em Genética Médica na
Unicamp e MBA em Gestão
de Planos de Saúde.

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



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 UFRGS
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) 9 6332.6938

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



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

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



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

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



EXPERIÊNCIA oncotype DX®

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



Dra. Marília Sampaio é médica oncologista da Clínica AMO - Salvador-BA, membro da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) e da American Society of Clinical Oncology (ASCO), além de mestrandia pela FIOCRUZ-Bahia

A

quimioterapia adjuvante no câncer de mama está associada à redução do risco de recorrência e melhora da sobrevida. Os benefícios absolutos em pacientes com baixo risco de recorrência podem ser pequenos, porém a identificação desse subgrupo de pacientes por meio de testes genômicos tem ganhado importância como estratégia de individualização do tratamento.

Recentemente o teste foi validado para avaliação de benefício da quimioterapia em pacientes na **pós-menopausa com tumor receptor hormonal positivo com até dois linfonodos positivos.**

O Oncotype DX® é um teste que avalia o perfil molecular tumoral pela análise de 21 genes por RT-PCR, possibilitando estimar o risco de recorrência e prever o benefício da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama linfonodo negativo receptor hormonal positivo e HER2 negativo. Recentemente, conforme dados do RxPONDER Trial, esse teste foi também validado para avaliação de benefício da quimioterapia em pacientes na pós-menopausa com tumor receptor hormonal positivo com até dois linfonodos positivos.

Nesse contexto, apresentamos o caso de uma paciente de 69 anos com queixa de nódulo palpável na mama direita. Ela referia histórico familiar de tia materna com câncer de mama aos 48 anos. Durante o exame físico, foi observado nódulo em quadrante inferolateral de mama direita de 2 cm, sem linfonodomegalia axilar.

Ultrassonografia de mama, mamografia e ressonância de mama evidenciaram nódulo irregular no quadrante inferolateral da mama direita, espiculado, de 2 cm e outro em quadrante superomedial da mama esquerda, margens não circunscritas, medindo 1 cm. Exames de imagem mostraram ausência de linfonodomegalia axilar.

A paciente foi submetida à biópsia por agulha grossa dos nódulos em mama. O exame anatomopatológico evidenciou carcinoma invasivo de tipo não especial grau 1 em quadrante inferolateral de mama direita e carcinoma invasivo de tipo não especial grau 2 em quadrante superomedial de mama esquerda. As análises de imuno-histoquímica em ambas as lesões exibiram positividade forte para receptores hormonais (91% a 100%), ausência de superexpressão de HER2 (HER2 0) e índice de proliferação Ki67 de 5%.

Os exames de estadiamento não identificaram metástase à distância. O painel genético para câncer de mama hereditário não exibiu variantes patogênicas.

Na sequência, a paciente foi submetida a quadrantectomia bilateral e biópsia de linfonodo sentinela bilateral. O exame anatomopatológico das peças cirúrgicas evidenciou: (A) quadrante inferolateral de mama direita - carcinoma invasivo de tipo não especial em 2,0 cm, grau 2 histológico, com embolização vascular presente, e carcinoma *in situ* associado, margens livres, 1 linfonodo acometido de 4 avaliados; (B) quadrante superomedial de mama esquerda - carcinoma invasivo de tipo não especial, grau 2 histológico, 15 mm, sem embolização vascular ou invasão perineural, margens livres e linfonodos livres.

A avaliação da imuno-histoquímica foi divergente daquela inicial, demonstrando positividade para receptores de proliferação estrogênio e progesterona (91% a 100%), ausência de superexpressão de HER2 e índice de proliferação Ki67 de 30% em carcinoma localizado no quadrante inferolateral de mama direita, enquanto aquele localizado em quadrante superomedial da mama esquerda apresentava positividade para receptores hormonais (91-100%), HER2 duvidoso (escore 2+) com FISH negativo e índice de proliferação Ki67 de 20%.

Trata-se, portanto, de uma paciente com câncer de mama bilateral, à direita pT1c pN1a MO luminal B e à esquerda pT1c pN0 MO luminal B. Foi solicitado o Oncotype DX® que evidenciou Recurrence Score (RS) de 8 na lesão da mama esquerda (*figura 1*) e RS de 16 na lesão da mama direita (*figura 2*) - ambos sem benefício de quimioterapia. A paciente seguiu realizando radioterapia adjuvante e hormonioterapia com inibidor de aromatase.

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



Figura 1. Resultado Oncotype Dx® - Linfonodo negativo



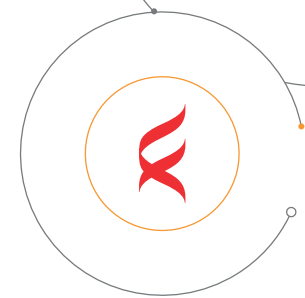
Figura 2. Resultado Oncotype DX® - Linfonodo positivo



Referências

1. Sparano JA et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2005-14. doi: 10.1056/NEJMoa1510764. Epub 2015 Sep 27.

2. Kalinsky K et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16;385(25):2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873. Epub 2021 Dec 1.



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.

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



COMO **solicitar** O **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)

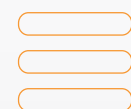
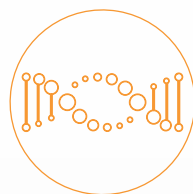


Onde O **TESTE ONCOTYPE DX**® pode ser retirado/entregue?

A retirada do material é realizada por meio da coleta domiciliar ou pode ser entregue nas unidades do Grupo Fleury.

*Consulte as regiões/cidades cobertas em nosso site ou por meio da Central de Atendimento.

Em caso de dúvidas, solicite a visita de um de nossos representantes:
luis.pires@grupofleury.com.br | (11) 99641-7763



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

A melhor **DECISÃO**

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

oncotype DX
Breast Recurrence Score

**EXACT
SCIENCES**

Oncotype DX e DCIS Score são marcas comerciais ou marcas registradas da Exact Sciences.
© 2017 Exact Sciences. Todos os direitos reservados. GH110051_0517_PT_BR
No Brasil, o teste Oncotype DX® é distribuído exclusivamente pelas marcas do Grupo Fleury

f| Genômica

TRIAGEM DE PACIENTES COM HPV GANHA NOVO ALIADO

Teste com alta sensibilidade, a imunocitoquímica para p16/Ki-67 auxilia na predição de risco de malignidade de lesões causadas pelo vírus

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV), apesar de muito prevalente em nosso meio, pode se apresentar de forma transitória, não trazendo grandes repercussões clínicas às pacientes. Entretanto, em parte dos casos, a infecção se torna persistente e é nesse contexto que nos deparamos com o surgimento de lesões de alto grau.

Entre os possíveis mecanismos de resposta à infecção viral está a resposta inflamatória, que, muitas vezes, pode acabar gerando dúvidas morfológicas para um diagnóstico mais assertivo. E surge a dúvida: o que posso fazer para melhor atender essa paciente?

É necessário termos em mente que o principal objetivo dos exames de rastreio de câncer de colo uterino é o de identificar, o mais precocemente possível, as neoplasias originadas no colo uterino e suas lesões precursoras. Em sua imensa maioria, essas lesões são relacionadas à infecção pelo HPV.

Dessa forma, torna-se fundamental verificarmos se a paciente apresenta alterações morfológicas no exame citológico, se há infecção por HPV e, caso positivo, se o processo é transformante – estando, assim, mais fortemente associado ao desenvolvimento de lesões de alto grau.

Consultoria médica:



Dr. Aloisio Souza F. da Silva
Consultor Médico
em Anatomia Patológica
aloisio.silva@grupofleury.com.br



Dra. Carolina da Silva Andriotti
Consultora Médica
em Anatomia Patológica
carolina.andriotti@grupofleury.com.br



Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg
Consultor Médico
em Anatomia Patológica
mauro.tsaieg@grupofleury.com.br



Dra. Mônica Stiepcich
Consultora Médica
em Anatomia Patológica
monicass@grupofleury.com.br



Dra. Carolina Franzoni Pratti
Consultora Médica
em Colposcopia
carolina.pratti@grupofleury.com.br



Dra. Márcia Emy Tubaki
Consultora Médica em Colposcopia
marcia.tubaki@grupofleury.com.br

PARA ILUSTRAR ESSE CONTEXTO, CONFIRA UM CASO CLÍNICO:

Paciente do sexo feminino, 28 anos, com exames de rastreio com os seguintes achados:

- Pesquisa de HPV de alto risco oncogênico positiva pelo método de reação em cadeia de polimerase (PCR).
- À colposcopia, área de epitélio plano acetobranco tênue entre 4 e 8 horas, com captação de lugol negativa, junto ao orifício externo (*figura 1*).
- À biópsia, cervicite crônica com reepitelização, metaplasia escamosa imatura do epitélio colunar e exocitose, com alterações citoarquiteturais compatíveis com infecção pelo HPV (*figura 2*).

Esses resultados não permitem saber se a infecção pelo HPV é transitória – e, portanto, sem repercussões clínicas à paciente – ou persistente, com maior risco de desenvolvimento de lesão de alto grau. Por isso, foi sugerido ao médico-assistente a realização da pesquisa imunocitoquímica em material de citologia em meio líquido para a coexpressão de p16 e Ki-67 (teste CINtec® Plus).

A dupla marcação imunocitoquímica de p16 e Ki-67 vem sendo proposta como um teste de elevada sensibilidade para prever o risco de desenvolvimento de lesão de alto grau em mulheres com DNA de HPV de alto risco.

A coexpressão de p16 e Ki-67 na mesma célula em imunocitoquímica indica fortemente a presença de infecção transformante e está associada a risco maior de lesões de alto grau induzidas por HPV. No caso citado como exemplo, o exame detectou a coexpressão da p16 e do Ki-67 (*figura 3*), possibilitando que fosse dado à paciente o seguimento adequado. ■

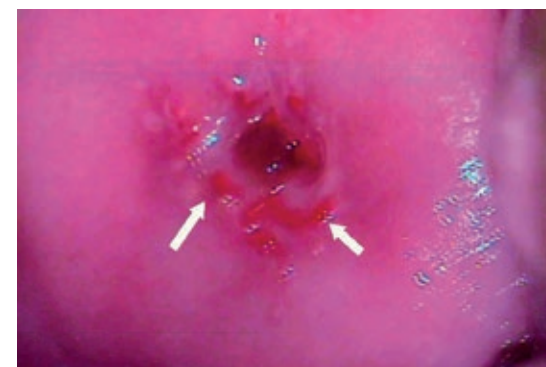


Figura 1

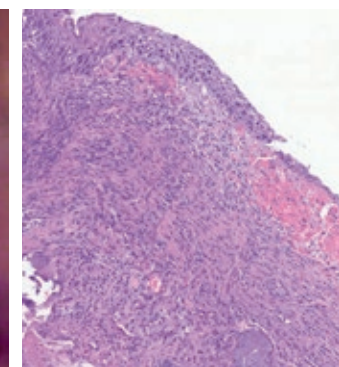


Figura 2 - HE - 20X

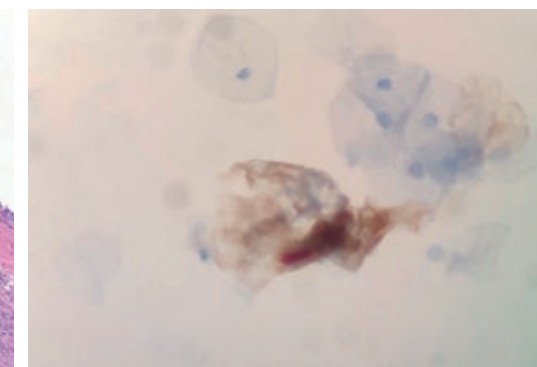


Figura 3

Indicações da pesquisa molecular do HPV e da imunocitoquímica para p16/Ki-67 (teste CINtec® Plus)

Pesquisa molecular do HPV*

- Estratificação de risco (rastreamento primário) para lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas, com ou sem citopatologia, em mulheres com idade ≥30 anos
- Seguimento pós-tratamento de lesões de alto grau
- Diferenciação de processos reativos não induzidos pelo HPV em citologias com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)

Teste CINtec® Plus

- Mulheres de 30 a 65 anos com citologia com resultado negativo e teste de HPV de alto risco positivo**
- Mulheres de 25 a 65 anos com citologia com ASC-US ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e teste de HPV de alto risco positivo**

*O teste utilizado no Grupo Fleury (Cobas® 4800 Human papillomavirus, Roche) detecta, de modo qualitativo, 14 tipos de HPV de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68), além de informar individualmente a presença do 16 e/ou do 18.

**Na presença de positividade para HPV 16 e/ou 18, a paciente poderá ser encaminhada diretamente para a colposcopia.



Consultoria médica:

MEDICINA NUCLEAR
Dr. Marco A. C. Oliveira
 Consultor médico em Medicina Nuclear
 marco.oliveira@grupofleury.com.br

NEUROIMAGEM
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. 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. Leandro Tavares Lucato
 Consultor médico em Neuroimagem
 leandro.tlucato@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

Perda de memória e desorientação em **PACIENTE IDOSA**

Diagnóstico exige uma abordagem multidisciplinar e deve ser feito de forma criteriosa para descartar enfermidades tratáveis

O CASO

Mulher de 79 anos queixava-se de déficit progressivo de memória, iniciado três anos antes, que atribuiu ao falecimento de um amigo. Ainda que realizasse as atividades básicas de cuidados pessoais, seus familiares relatavam que ela pouco comparecia a eventos sociais, perdia-se

com frequência na rua e não administrava mais suas finanças nem sua medicação. O exame físico flagrou repetições constantes em seu discurso, mas não detectou alterações de comportamento. A paciente ainda compreendia o que lhe era dito sem dificuldade, embora se mostrasse apática.

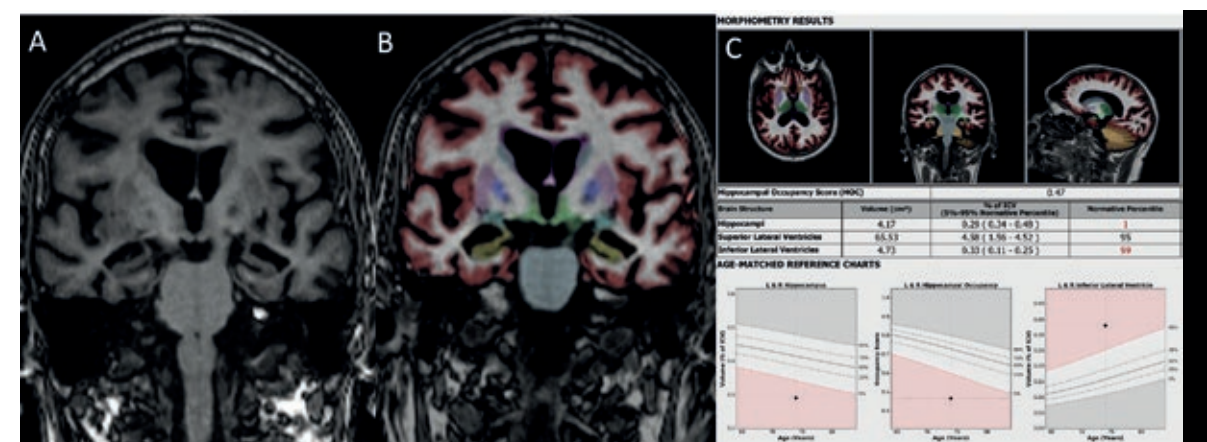


Figura 1. Imagens da sequência T1 SPGR-3D de RM com reformatações no plano coronal (A e B), com segmentação automatizada (B). Note a redução volumétrica encefálica, com sinais de atrofia seletiva das estruturas temporais médias, incluindo os giros para-hipocampus, com aumento da amplitude dos cornos temporais dos ventrículos laterais e das fissuras coróideas, bem como redução da altura dos hipocampus (escore de MTA = 3). A tabela morfométrica (C) permite a demonstração quantitativa da atrofia seletiva das estruturas temporais médias e a comparação gráfica com indivíduos normais do mesmo sexo e faixa etária.

Para a investigação do quadro, o clínico optou por uma avaliação neuropsicológica, que revelou uma síndrome amnésica grave, do tipo anterógrada, sem quadro demencial estabelecido. A ressonância magnética (RM) do encéfalo demonstrou redução volumétrica encefálica com envolvimento das estruturas temporais médias (MTA = 3), confirmado pelo estudo volumétrico (Neuroquant®) (figura 1). Um estudo complementar com tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com fluordesoxiglicose (FDG) demonstrou hipometabolismo bilateral e simétrico dos pré-cúneos e dos giros dos cíngulos posteriormente, assim como dos lobos temporais e parietais, poupando as regiões sensitivo-motoras primárias e os lobos occipitais (figura 2).

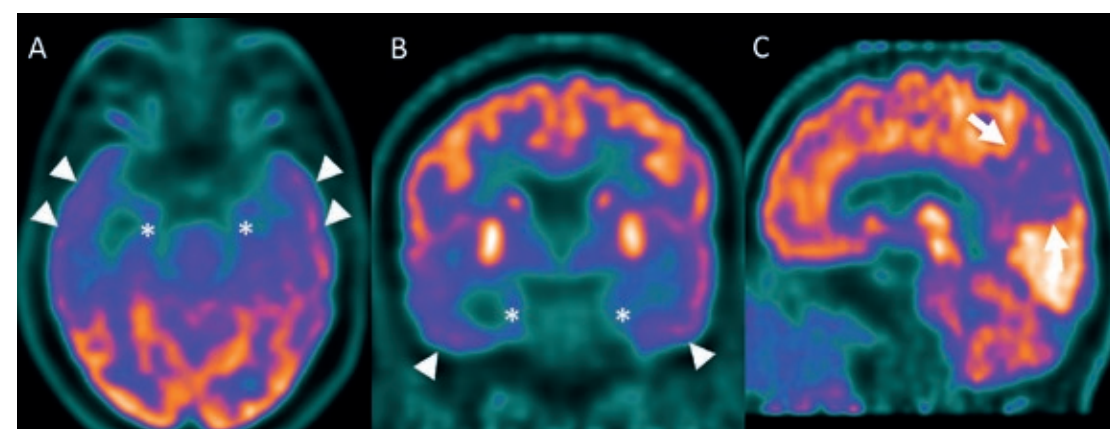
A DISCUSSÃO

Existem diversas causas de demência, que vão desde quadros progressivos, em que o sintoma compõe a principal manifestação de uma entidade clínica específica, como na doença de Alzheimer (DA), até parte de um quadro neurológico estático, como nas sequelas de lesões corticais por encefalite.

O diagnóstico, portanto, exige uma abordagem multidisciplinar e deve ser feito de forma criteriosa para descartar enfermidades tratáveis.

O diagnóstico da DA baseia-se em probabilidade, pois não existem marcadores biológicos *in vivo* específicos para a doença. Assim, considera-se a condição provável

Figura 2. Imagens de PET-CT reformatadas nos planos axial (A), coronal (B) e sagital (C) demonstram hipometabolismo bilateral e simétrico dos pré-cúneos e do segmento posterior dos giros dos cíngulos (setas), assim como das regiões médias (asteriscos) e, menos proeminentemente, das regiões laterais dos lobos temporais (pontas de setas), poupando as regiões sensitivo-motoras primárias e os lobos occipitais.



quando, excluídas outras hipóteses, especialmente a doença cerebrovascular, critérios clínicos e cognitivos são satisfeitos e reforçados pelos seguintes aspectos:

- Evidência de declínio cognitivo progressivo documentado em avaliações subsequentes, com base nos testes rápidos do status mental ou neuropsicológico formal e em dados de informantes.
- Presença de um ou mais dos seguintes marcadores:
 - Ab42 diminuída ou tau ou fosfo-tau elevadas no liquor;
 - Proteína amiloide positiva;
 - Redução da captação de FDG no giro do cíngulo posterior e pré-cúneos e no córtex temporoparietal no exame de PET/CT cerebral;
 - Atrofia desproporcional das estruturas mediais temporais, principalmente o hipocampo, do lobo temporal, basal e lateral e do córtex parietal medial na RM convencional.
- Mutação genética autossômica dominante para DA comprovada (*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*)

Os estudos morfológicos de RM demonstraram a atrofia desproporcional das estruturas mediais temporais, envolvendo o córtex entorrinal, os giros para-hipocampais e os hipocampos, cujo volume encontrava-se abaixo do percentil normativo de 1 para a faixa etária e gênero. Esse achado constitui a pedra angular do diagnóstico presuntivo por imagem da DA, evidentemente dentro de contexto clínico e laboratorial apropriado.

Diversas técnicas de medida volumétrica de estruturas temporais mediais (amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal) têm sido utilizadas, na última década, com potencial aplicação clínica na investigação de doenças neuropsiquiátricas. Recentes avanços tecnológicos tornaram possível o desenvolvimento de softwares de análise morfométrica automáticos, como o Neuroquant®, que minimiza os problemas referentes à reprodutibilidade do método. Ademais, o uso desse sistema permite a comparação dos valores obtidos no paciente com valores normais de uma base de dados corrigidos por sexo, idade e tamanho da cabeça.

Em relação à RM, vale ressaltar que o método reconhecidamente consegue demonstrar alterações nas fases em que já se observam manifestações clínicas que permitem o diagnóstico de DA.

Não há consenso, entretanto, sobre seu papel na detecção de pacientes na fase pré-clínica da doença ou mesmo daqueles indivíduos com comprometimento cognitivo leve, que carregam maior risco de evoluir para essa demência.



Existem diversas causas de demência, que vão desde quadros progressivos, em que o sintoma compõe a principal manifestação de uma entidade clínica específica, **como na doença de Alzheimer (DA), até parte de um quadro neurológico estático, como nas sequelas de lesões corticais por encefalite.**

Exames funcionais como o PET-CT podem contribuir em tais casos, na demonstração de alterações funcionais mais precoces, que eventualmente antecedam o comprometimento evidente nos estudos de neuroimagem estrutural, tendo fundamental aplicação nos casos em que as alterações na RM se mostram inespecíficas.

O padrão observado na paciente do estudo é aquele usualmente observado na DA, o que pode favorecer o diagnóstico presuntivo da doença no contexto clínico apropriado. ■

Historicamente associada à saúde do homem, mortes causadas por doença cardiovascular são a principal causa de óbito entre as mulheres. Esse problema já atinge um terço de todas as mortes de mulheres no mundo, conforme estudo realizado pela Organização Mundial da Saúde. Isso corresponde a 8,5 milhões de mortes por ano e mais de 23 mil por dia.

Para alertar a população feminina sobre esse problema, o **Grupo Fleury** e o **Grupo Sabin** assumiram o compromisso de unir forças para lançar essa causa de saúde pública com um movimento social que busca conscientizar sobre prevenção e adoção de hábitos saudáveis para reduzir problemas cardíacos e mortalidade entre as mulheres. A iniciativa tem o apoio da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (Socesp) e da Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (Sogesp), com o lançamento de um site e perfis nas redes sociais do movimento:

Para participar e conhecer o projeto, acesse:



@coracaodamulher

CORAÇÃO 
DA MULHER
Cuidado a cada batimento.

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.

 **Grupo Fleury**

Complicações da hipertensão arterial e lesão em órgãos-alvo

A

Valores elevados de PA têm sido tradicionalmente associados ao risco para **cardiopatía isquêmica, acidente vascular encefálico (AVE), doença renal crônica (DRC) e mortalidade precoce**

hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível definida por níveis pressóricos acima dos considerados normais. Já é conhecido que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ou medicamentoso) superam os riscos do tratamento medicamentoso. Trata-se de uma doença multifatorial, que depende de fatores genéticos/ epigenéticos, ambientais e sociais, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva.

É aconselhável, quando possível, a validação de tais medidas pela avaliação da PA fora do consultório por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA).

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% dos adultos brasileiros autorrelataram HA, enquanto, considerando as medidas de PA aferidas e uso de medicação anti-hipertensiva, o percentual de adultos com PA maior ou igual a 140 por 90 mmHg chegou a 32,3%. Detectou-se que a prevalência de HA foi maior nos homens, além de, como esperado, aumentar com a idade por todos os critérios, chegando a 71,7% para os indivíduos acima de 70 anos. No período de uma década (2008 a 2017), foram estimadas 667.184 mortes atribuíveis à HA no Brasil.

A HA é uma condição habitualmente assintomática. Por isso, deve ser avaliada em todo atendimento médico e em programas estruturados de triagem populacional. Nestes últimos, mais de 50% dos portadores de HA não sabiam que tinham a doença. As medidas da PA devem ser realizadas em intervalos regulares. Pessoas saudáveis com uma PA ótima no consultório devem ter a PA medida novamente pelo menos anualmente e nas consultas médicas. Pacientes com pré-hipertensão (130-139/85-89 mmHg) devem ter a PA medida anualmente ou, preferencialmente, antes, devido às altas taxas de progressão para HA. ▶



Importante certificar-se que o paciente não esteja com a bexiga cheia; não tenha praticado exercícios físicos há, pelo menos, 60 minutos e não tenha ingerido bebidas alcoólicas.

MEDIÇÃO ADEQUADA DA PRESSÃO ARTERIAL:

O indivíduo deve sentar-se confortavelmente em um ambiente silencioso por 5 minutos, antes de iniciar as medições da PA. A seguir, explique o procedimento e oriente-o a não conversar durante a medição. Possíveis dúvidas devem ser esclarecidas antes ou depois da medição. Deve-se também certificar que o paciente não esteja com a bexiga cheia; não tenha praticado exercícios físicos há, pelo menos, 60 minutos; não tenha ingerido bebidas alcoólicas, café ou alimentos pesados; e não tenha fumado nos 30 minutos anteriores. Muito importante, também, é o uso do manguito adequado para a circunferência do braço.

Os principais fatores de risco para HA são os genéticos, o envelhecimento e o gênero. Em faixas etárias mais jovens, a PA é mais elevada nos homens, mas a elevação pressórica por década se apresenta maior nas mulheres. Outros fatores associados são sobrepeso e obesidade, ingestão aumentada de sódio e de bebidas alcoólicas, sedentarismo e apneia obstrutiva do sono.


Valores elevados de PA elevados têm sido tradicionalmente associados ao risco para cardiopatia isquêmica, acidente vascular encefálico (AVE), doença renal crônica (DRC) e mortalidade precoce.





A estimativa de risco no paciente hipertenso deve ser complementada pela identificação da presença de lesão de órgãos-alvo, que são frequentes, muitas vezes subdiagnosticadas, não estando geralmente incluídas nos escores de estratificação de risco.


Por se tratar de condição frequentemente assintomática, a HA costuma evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos. Ela é o principal fator de risco modificável com associação independente, linear e contínua para doenças cardiovasculares (DCV), DRC e morte prematura. Associa-se a fatores de risco metabólicos para as doenças dos sistemas cardiocirculatório e renal, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose, e diabetes melito.

Além disso, apresenta impacto significativo nos custos médicos e socioeconômicos, decorrentes das complicações fatais e não fatais nos órgãos-alvo decorrentes de alterações funcionais e/ou estruturais, como:

 **Coração:** doença arterial coronária (DAC), insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial (FA) e morte súbita;

 **Cérebro:** AVE, isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH), demência;

 **Rins:** DRC que pode evoluir para necessidade de terapia dialítica;

 **Vasos sanguíneos:** doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. A vasodilatação é prejudicada, o que leva ao aumento da resistência vascular periférica e à alteração da permeabilidade endotelial.

 **Retina:** retinopatia hipertensiva.

A avaliação do dano vascular presente na HA tem sido cada vez mais incorporada na prática clínica. Tais danos envolvem alterações da microvasculatura, aterosclerose, aumento da rigidez arterial e disfunção endotelial. No que diz respeito à rigidez arterial, esta provavelmente tem um componente genético, mas também há dois outros importantes determinantes: a idade e os níveis da PA.

A avaliação complementar tem como objetivo detectar lesões clínicas ou subclínicas em órgãos-alvo, no sentido de melhor estratificar o risco cardiovascular.

A avaliação laboratorial básica deve fazer parte da rotina inicial de todo paciente hipertenso. Recomenda-se a dosagem sérica de potássio, ácido úrico, creatinina, glicemia e perfil lipídico; e realização de um exame sumário de urina e de eletrocardiograma, para possível detecção de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Para a avaliação da função renal, deve-se obter o ritmo de filtração glomerular estimado (RFG-e). Se possível o laboratório deve disponibilizar o resultado do exame de dosagem de creatinina acompanhado do resultado do RFG-e. Também é recomendado que se investigue a proteinúria/albuminúria utilizando-se pela ordem de

importância: razão albuminúria/creatininúria (RAC), razão proteinúria/creatininúria; urinálise por fita de proteinúria total com leitura automática e urinálise por fita de proteinúria total com leitura manual.

Como mensagens principais, expomos que a anamnese e o exame físico devem ser completos buscando sempre a medida correta da PA, a análise dos parâmetros antropométricos e a detecção de sintomas e sinais de comprometimento em órgãos-alvo e de indícios de causas secundárias de hipertensão. No paciente hipertenso, é importante a pesquisa de comorbidades (diabetes melito, dislipidemias e doenças renais e da tireoide, entre outras), para melhor tratamento e estratificação do risco cardiovascular. Os exames complementares de rotina preconizados nessas diretrizes são básicos, de fácil disponibilidade e interpretação, baixo custo e obrigatórios para todos os pacientes, pelo menos na primeira consulta e anualmente. Outros exames podem ser necessários para as populações indicadas. É fundamental pesquisar lesões em órgãos-alvo, tanto clínicas quanto subclínicas, para orientação terapêutica mais completa.

A estimativa de risco no paciente hipertenso deve ser complementada pela identificação da presença de lesão de órgãos-alvo, que são frequentes, muitas vezes subdiagnosticadas, não estando geralmente incluídas nos escores de estratificação de risco. Elas causam aumento adicional do risco cardiovascular, notadamente quando várias coexistem no mesmo indivíduo.

Na avaliação diagnóstica complementar, destacam-se as alterações da glicemia ou da hemoglobina glicada, a obesidade abdominal (síndrome metabólica), a pressão de pulso superior a 65 mmHg em idosos, a história de pré-eclâmpsia/eclâmpsia e a história familiar de HA (em hipertensos limitrofes).

A alteração da velocidade de onda de pulso (VOP), quando disponível, é um exame que denota LOA, podendo reclassificar os pacientes de risco cardiovascular intermediário para risco elevado. ▶



A avaliação laboratorial básica deve fazer parte da rotina inicial de todo paciente hipertenso.

São recomendadas dosagem sérica de potássio, ácido úrico, creatinina, glicemia e perfil lipídico e realização de um exame sumário de urina e de eletrocardiograma, para possível detecção de hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Quadro 1

Investigação clínico-complementar de acordo com as lesões de órgãos-alvo das emergências hipertensivas

Principais lesões nas EH	Sintomas	Exame físico	Investigação complementar a critério clínico
CARDIOVASCULARES	<ul style="list-style-type: none"> Dor ou desconforto no tórax, abdome ou dorso; Dispneia; fadiga; tosse. 	<ul style="list-style-type: none"> FC, ritmo, alteração de pulso, galope, estase jugular, congestão pulmonar, abdominal e periférica; Sopros cardíacos e vasculares; Palpação de pulso nos quatro membros. 	<ul style="list-style-type: none"> ECG, saturação de O₂, radiografia de tórax, marcadores de necrose miocárdica, BNP, desidrogenase láctica; Ecocardiograma Angiotomografia, TC de tórax e RNM de tórax.
NEUROLÓGICAS	<ul style="list-style-type: none"> Tontura; Cefaleia; Visão, audição ou fala alterada. 	<ul style="list-style-type: none"> Nível de consciência ou coma; agitação, delírio ou confusão; convulsão; déficits focais; rigidez de nuca. 	<ul style="list-style-type: none"> TC de crânio; RNM crânio.
RENAIS	<ul style="list-style-type: none"> Alteração no volume e na frequência miccional. 	<ul style="list-style-type: none"> Edema ou desidratação; Alterações no aspecto da urina (hematúria); Massas e sopros abdominais. 	<ul style="list-style-type: none"> Urina 1; creatinina, ureia; sódio; potássio; cloro; gasometria.
FUNDO DE OLHO		<ul style="list-style-type: none"> Papiledema; hemorragias; exsudatos. Alterações nos vasos como espasmos, cruzamentos arteriovenosos patológicos, espessamento na parede arterial e aspectos em fio de prata ou cobre. 	
EXAMES COMPLEMENTARES MÍNIMOS	<ul style="list-style-type: none"> ECG, radiografia de tórax, marcadores de necrose miocárdica, 	<ul style="list-style-type: none"> hemograma com plaquetas, creatinina, urina I e potássio. 	

Outros exames são recomendados a algumas populações de pacientes hipertensos de maior risco e com suspeita de lesão de órgão-alvo:

Radiografia de tórax: tem indicação no acompanhamento do paciente hipertenso nas situações de suspeita clínica de acometimento cardíaco e/ou pulmonar ou para a avaliação de hipertensos com acometimento de aorta em que o ecocardiograma não está disponível.

Ecocardiograma: é mais sensível que o eletrocardiograma quanto ao diagnóstico de HVE e agrega valores na avaliação de formas geométricas de hipertrofia e tamanho do átrio esquerdo, nas funções sistólica e diastólica. Está indicado quando houver indícios de HVE no eletrocardiograma ou em pacientes com suspeita clínica de insuficiência cardíaca.

Albuminúria ou relação proteinúria/creatininúria ou albuminúria/creatininúria: exame útil para os hipertensos diabéticos, com síndrome metabólica ou com dois ou mais fatores de risco, pois mostrou prever eventos cardiovasculares fatais e não fatais (valores normais < 30 mg/g de creatinina).

Ultrassonografia de carótidas: indicado na presença de sopro carotídeo, sinais de doença cerebrovascular ou presença de doença aterosclerótica em outros territórios. O aumento na espessura íntima-média (EIM) das carótidas e/ou a identificação de placas de aterosclerose prediz a ocorrência de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares. Valores da EIM > 0,9 mm têm sido considerados como anormais, assim como o encontro de placas ateroscleróticas.

Ultrassonografia renal ou com Doppler: necessária em pacientes com massas abdominais ou sopro abdominal.

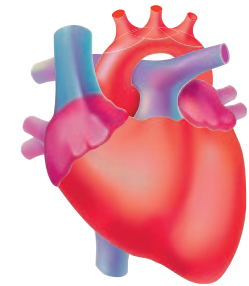
Hemoglobina glicada (HbA1c): indicada quando a glicemia de jejum for maior que 99 mg/dL, na presença de história familiar ou de diagnóstico prévio de diabetes melito do tipo 2 e obesidade.

Teste ergométrico: está indicado na suspeita de doença coronária estável, diabetes melito ou antecedente familiar para doença coronariana em pacientes com pressão arterial controlada.

Medida da velocidade da onda de pulso (VOP), quando disponível: indicada em hipertensos de baixo e médio risco, sendo considerado um método útil para avaliação da rigidez arterial, ou seja, do dano vascular.

Ressonância magnética (RM) do cérebro: indicada em pacientes com distúrbios cognitivos e demência para detectar infartos silenciosos e micro-hemorragia.

MAPA/MRPA: com ampla indicação para diagnóstico inicial, controle e avaliação da eficácia terapêutica.





São considerados hipertensos os indivíduos com PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg

Alguns exames diagnósticos podem ser fundamentais na avaliação de lesões de órgãos-alvo, principalmente para investigação de HVE (hipertrofia ventricular esquerda):

Eletrocardiograma: Pelos índices (GR: I, NE: B) de Sokolow-Lyon (onda S em V1 + onda R em V5 ou R em V6) \geq 35 mm; onda R em aVL $>$ 11 mm; de Cornell voltagem $>$ 2440 mm.ms ou Cornell índice $>$ 28 mm em homens e $>$ 20 mm em mulheres

Ecocardiograma: IMVE (índice de massa ventricular esquerda) \geq 116 g/m² nos homens ou \geq 96 g/m² nas mulheres. (GR: IIa, NE: B)

Em caso de suspeita de lesões vasculares, renais e em retina:

Vasculares: ITB: (índice tornozelo-braquial) $<$ 0,9. (GR: IIa, NE: B)

Doença renal crônica estágio 3: RFG-e entre 30 e 60 mL/min/1,73m²; Albuminúria entre 30 e 300 mg/24h ou (GR: I, NE: B); Relação albumina/creatinina urinária 30 a 300 mg/g (GR: I, NE: B); VOP carótido-femoral $>$ 10 m/s (GR: IIa, NE: A)

Realizar fundoscopia ou retinografia (quando disponível) para identificar aumento do reflexo dorsal, estreitamento arteriolar, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudatos e papiledema (sinais de retinopatia hipertensiva)

Na tabela abaixo podemos verificar as consequências precoces e tardias da elevação crônica da PA:

Doenças de apresentação precoce e tardia	Doenças de apresentação tardia
• Acidente vascular encefálico	• Cardiomiopatia
• Doença cardíaca coronariana	• Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
• Insuficiência cardíaca	• Fibrilação atrial
• Morte cardiovascular	• Cardiopatia valvar
	• Síndromes aórticas
	• Doença arterial periférica
	• Doença renal crônica
	• Demências
	• Diabetes melito
	• Disfunção erétil

A avaliação inicial de um paciente com hipertensão arterial inclui a confirmação do diagnóstico, a suspeita e a identificação de causa secundária, além da avaliação do risco cardiovascular. As lesões de órgão-alvo e as doenças associadas também devem ser investigadas. Fazem parte dessa avaliação: a medida da PA no consultório e/ou fora dele, utilizando-se técnica adequada e equipamentos validados e calibrados, a obtenção de história médica (pessoal e familiar), a realização de exame físico e a investigação clínica e laboratorial. Propõem-se avaliações gerais a todos os hipertensos e avaliações complementares apenas para grupos específicos.

São considerados hipertensos os indivíduos com PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg, indivíduos com PAS \geq 140 mmHg e PAD $<$ 90 mmHg são definidos como portadores de HA sistólica isolada, enquanto a presença de níveis de PAS $<$ 140 mmHg e PAD \geq 90 mmHg caracteriza a HA diastólica isolada. Tanto a HA sistólica isolada quanto a HA diastólica isolada apresentam maior prevalência de HA do aortal branco, que é aquela que aparece apenas nos momentos em que são aferidas em ambiente médico, sendo normal quando aferida fora de consultório ou ambiente médico.

Segundo a diretriz brasileira de 2020, a PA normal em diretrizes anteriores passa a ser denominada PA ótima e a pré-hipertensão, a ser dividida em PA normal e pré-hipertensão. Os indivíduos com PAS entre 130 e 139 mmHg e PAD entre 85 e 89 mmHg passam a ser considerados pré-hipertensos, pois essa população apresenta consistentemente maior risco de DCV, DAC e AVE do que a população com níveis entre 120 e 129 mmHg ou 80 e 84 mmHg. Consequentemente, indivíduos pré-hipertensos devem ser monitorados mais de perto. ■



As lesões de órgão-alvo e as doenças associadas também devem ser investigadas.

Fazem parte dessa avaliação: a medida da PA no consultório e/ou fora dele, utilizando-se técnica adequada e equipamentos validados e calibrados, a obtenção de história médica (pessoal e familiar), a realização de exame físico e a investigação clínica e laboratorial.



Referências bibliográficas:

1. Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial 2020. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658.
2. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(4):787-891.

Consultoria médica:



Dra. Paola Emanuela P. Smanio
Consultora médica em Cardiologia
e Medicina Nuclear
paola.smanio@grupofleury.com.br

A **Sommos DNA** cuida da saúde do seu paciente por completo!

Conheça o nosso novo pacote:

Sommos DNA Equilíbrio + Prevenção

Sommos DNA Prevenção

Avalia 74 genes relacionados a risco de doenças cardíacas, câncer e outras doenças hereditárias.

Sommos DNA Equilíbrio

Analisa mais de 100 variantes genéticas dentro dos pilares:

Nutrição | Corpo |
Sono e estresse | Pele |
Resposta a medicamentos

Saiba mais:



Aproveite descontos especiais nos testes da Sommos DNA com o cupom:

SOMMOSFLEURY



☎ 3003-5000

📷 sommosdna

🌐 sommosdna.com.br

📞 (11) 3003-5000

📱 sommosdna

✉ contato.sommos@sommosdna.com.br

Responsável Técnico: Miguel Mitne Neto
CrBio - 79711/01

SOMMOS

DNA



Novos recursos para o manejo e a classificação dos **NÓDULOS DE TIROIDE**

D OENÇA FUNCIONAL OU MALIGNIDADE?

A avaliação do nódulo tireoidiano, um achado frequente na prática clínica, inclui dois tópicos fundamentais: o aspecto funcional (dosagens de TSH e de T4 livre) e a possibilidade de a lesão ser maligna.

Em relação à função da glândula, queixas compatíveis com tirotoxicose, a exemplo de perda de peso, taquicardia, tremor de extremidades e arritmia, podem levar à suspeita de nódulo tóxico, enquanto a presença de lesão nodular concomitante a sintomas de hipotireoidismo suscita a hipótese de tireoidite de Hashimoto. Uma alteração no resultado da dosagem de TSH pode apontar para uma ou para outra vertente.

No que concerne à natureza do nódulo, alguns dados da história clínica e do exame físico sugerem maior risco de malignidade (veja quadro na página ao lado).

DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA E DO EXAME FÍSICO QUE SUGEREM MAIOR RISCO DE MALIGNIDADE DOS NÓDULOS TIROIDIANOS:

- Idade abaixo de 20 anos ou acima de 70 anos
- Sexo masculino
- Síndromes hereditárias, como a neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2)
- História de exposição à irradiação ionizante de cabeça ou pescoço na infância ou na adolescência
- Irradiação total para transplante de medula óssea
- Diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial
- Parentes de primeiro grau com câncer de tireoide
- Nódulo volumoso ou com rápido crescimento, com sintomas compressivos
- Lesão endurecida, pouco móvel e aderida a planos profundos
- Paralisia de corda vocal ipsilateral à lesão
- Adenomegalia regional
- Nódulo incidentalmente detectado no FDG-PET (como captação focal)

Fonte: Rosário PW e cols. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metabol 2013;57(4):240-264(1).

Após a avaliação clínica inicial, na vigência de dosagem de TSH normal, a realização de ultrassonografia da tireoide com atenção para as características e para o tamanho do nódulo é fundamental na indicação de punção aspirativa com agulha fina (PAAF).

COMO TIRAR MELHOR PROVEITO DA ULTRASSONOGRRAFIA DE TIROIDE

A ultrassonografia (US) de tireoide é o método mais sensível para a detecção de nódulos na glândula, porém, em virtude da alta prevalência dessas lesões e da baixa agressividade do carcinoma tireoidiano, não deve ser usada como *screening* na população geral. O exame está particularmente indicado em pacientes com um ou mais nódulos palpáveis, no diagnóstico de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 ou em casos de história familiar de câncer de tireoide, assim como em crianças submetidas à irradiação cervical, mesmo sem lesão palpável.

As características ultrassonográficas associadas a maior risco de malignidade incluem hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares ou mal definidas,

diâmetro anteroposterior maior do que o transversal e detecção de adenomegalia cervical.

Existem algumas formas de reunir as características ultrassonográficas dos nódulos, atribuindo-lhes números (Thyroid Imaging Reporting and Data System – TI-RADS) ou classificações, como a sugerida pela Sociedade Americana de Tireoide (American Thyroid Society – ATA) (ver tabelas).

O objetivo do TI-RADS é agrupar os nódulos em diferentes categorias com percentagem similar de malignidade à usada em BI-RADS. O sistema baseia-se na classificação dos nódulos de tireoide exclusivamente quanto às características de US modo B, para reduzir as variações interobservador e interdispositivo.

Vários artigos foram publicados desde 2009 com diferentes critérios de classificação e, em 2018, após o posicionamento do Colégio Americano de Radiologia [Tessler FN et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (Ti-RADS): white paper of the ACR Ti-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017 May;14(5):587-595] e a validação da nova classificação entre os médicos ultrassonografistas do Grupo Fleury, laudos de US de tireoide passaram a ser liberados com a classificação proposta. ▶

CLASSIFICAÇÃO POR IMAGEM DOS NÓDULOS DE TIROIDE SEGUNDO O TI-RADS*				
Critérios				
Composição	Ecotextura	Morfologia	Contornos	Focos ecogênicos
Sólido e predominantemente sólido: 2 pontos	Hiperecogênico: 1 ponto	Horizontal: 0 ponto	Liso / regular / indistinto: 0 ponto	Microcalcificações: 3 pontos
Misto (sólido/cístico): 1 ponto	Isoecogênico: 1 ponto	Vertical: 3 pontos	Irregular: 2 pontos	Macrocalcificações: 1 ponto
Cístico e predominantemente cístico: 0 ponto	Hipoecogênico: 2 pontos		Lobulado: 2 pontos	Calcificação anelar: 2 pontos
Espongiforme: 0 ponto	Acentuada hipoecogenicidade: 3 pontos		Extensão extraglandular: 3 pontos	Artefatos "cauda de cometa": 0 ponto
Pontuação				
0 ponto	2 pontos	3 pontos	4-6 pontos	7 ou mais pontos
Classificação final				
TI-RADS 1	TI-RADS 2	TI-RADS 3	TI-RADS 4	TI-RADS 5
Benigno	Não suspeito	PAAF >2,5 cm	PAAF >1,5 cm	PAAF >1 cm

CLASSIFICAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DE NÓDULOS DE TIROIDE SEGUNDO A ATA**			
Suspeita de malignidade ao US	Características da imagem	Risco estimado de malignidade	Recomendação de PAAF
Alta	Nódulo sólido hipoecoico ou componente sólido hipoecoico de nódulo parcialmente cístico com uma ou mais das seguintes características: margens irregulares (infiltrativa, microlobulada), microcalcificações, diâmetro anteroposterior maior do que o transversal, calcificações de rebordo e evidência de extensão extratiroideiana	>70-90%	Nódulos >1 cm
Intermediária	Nódulo sólido hipoecoico com margens lisas e sem microcalcificações, extensão extratiroideiana ou diâmetro anteroposterior maior do que o transversal	10-20%	Nódulos >1 cm
Baixa	Nódulo sólido isoecoico ou hiperecoico ou, ainda, nódulo parcialmente cístico com áreas sólidas de periferia sem microcalcificações, margens irregulares, extensão extratiroideiana ou diâmetro anteroposterior maior do que o transversal	5-10%	Nódulos >1,5 cm
Muito baixa	Nódulo espongiforme ou parcialmente cístico sem quaisquer das características ultrassonoográficas descritas nos padrões anteriores	<3%	Considerar em nódulos >2 cm (a observação sem PAAF também é alternativa adequada)
Nódulo benigno	Nódulo puramente cístico (sem componente sólido)	<1%	Não recomendada***

* ACR - TIRADS (2017)

** ATA: American Thyroid Association (2016)

***A aspiração do cisto pode ser considerada devido aos sintomas ou por motivos estéticos.

Em ambas as recomendações, consideram-se o tamanho e a pontuação do TI-RADS ou a classificação de risco para a indicação de punção do nódulo.

CLASSIFICAÇÃO DE BETHESDA

Para facilitar a nomenclatura dos resultados citológicos obtidos a partir da amostra colhida na PAAF, em 2009 um grupo de especialistas sugeriu uma padronização para reportar os achados citológicos, dividida em seis categorias, além de apresentar o risco de malignidade e as condutas clínicas para cada categoria.

Em 2017, o risco de malignidade foi ajustado, considerando-se uma nova variante histológica: a neoplasia folicular não invasiva com características nucleares de semelhança papilífera (NIFTP, do inglês, *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*). Devido ao comportamento geralmente benigno dessa variante, o risco de malignidade diminuiu nas categorias III, IV e V. Finalmente, como o diagnóstico do NIFTP é possível somente após a remoção do nódulo (estudo histológico), não se modifica sua abordagem diagnóstica inicial.

Além do risco de malignidade, a partir de 2017 foi inserida a recomendação da utilização de marcadores moleculares nas categorias III e IV, como ferramenta adicional para a indicação de cirurgia, e para a categoria V, como opção para a programação da extensão do procedimento.



Categoria	Descrição	Risco de malignidade NIFTP = benigno (%)	Risco de malignidade NIFTP = maligno (%)	Conduta clínica
I	Insatisfatório	5-10	5-10	Repetir punção
II	Benigno	0-3	0-3	Seguimento clínico e US
III	Atipia ou lesão folicular de significado indeterminado	6-18	10-30	Repetir punção Marcadores moleculares Lobectomia
IV	Neoplasia folicular ou suspeito de neoplasia folicular	10-40	25-40	Marcadores moleculares Lobectomia
V	Suspeito de malignidade	45-60	50-75	Lobectomia Tiroidectomia
VI	Maligno	94-96	97-99	Lobectomia Tiroidectomia

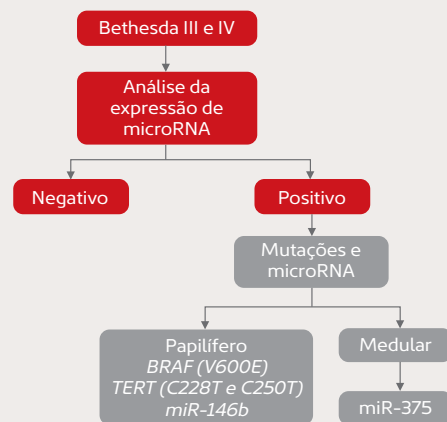
USO DO MARCADOR MOLECULAR MIR-THYPE

INDICAÇÃO

Nódulos classificados como categoria III e IV de Bethesda ao estudo citológico.

PRINCÍPIOS DO TESTE

Baseia-se na análise do perfil de expressão de microRNA, incluindo o miR-146b, para tumores de origem folicular (carcinoma papilífero), e o miR-375, para tumores de origem parafolicular (carcinoma medular). Inclui a pesquisa das variantes patogênicas do gene *BRAF* (V600E) e no promotor do gene *TERT* (C228T e C250T).



INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO

Um nódulo classificado como Bethesda III ou IV, com resultado negativo no teste molecular, apresenta valor preditivo negativo (VPN) de 66,2%. Por outro lado, um resultado positivo para as mesmas categorias aumenta o risco de malignidade para 95% (valor preditivo positivo,

o VPP). Com a inclusão da pesquisa de mutação de *BRAF* e de *TERT*, bem como da expressão do miR-146b, o exame se tornou mais acurado na identificação de nódulos malignos e de maior potencial de agressividade.

PERFORMANCE DO TESTE

• VPN:	95%
• Sensibilidade:	89,3%
• VPP:	66,2%
• Especificidade:	81%
• Acurácia:	70%
• Prevalência de malignidade na população estudada:	28,7%

Notas:

1- Para o cálculo da performance do teste, foram avaliados 440 nódulos de tireoide das categorias III, IV de Bethesda. As amostras foram colhidas até 2020, previamente à inclusão da pesquisa de *BRAF*, *TERT* e miR-146b ao teste. (ref. Santos MT *et al.* EBioMedicine. 2022 Jul 1;82:104137. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104137.

2- O VPP é a probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado positivo ser realmente doente e o VPN é a probabilidade de um paciente avaliado e com resultado negativo ser realmente normal. No caso do nódulo de tireoide, o VPP corresponde à probabilidade de um nódulo analisado e com resultado positivo ser, de fato, câncer e o VPN, à probabilidade de um nódulo analisado e com resultado negativo ser, de fato, benigno.

COLETA DO MATERIAL

A análise molecular é realizada nas mesmas lâminas da PAAF utilizadas para o estudo citológico. Assim, não há necessidade de nova punção para coleta do material. É de fundamental importância especificar o nódulo que será avaliado pelo estudo molecular.

ESTABILIDADE DA AMOSTRA (CITOLOGIA) PARA REALIZAÇÃO DO MIR-THYPE

Cinco anos

VANTAGENS DO MÉTODO

- Dispensa nova punção.
- Apresenta elevados VPN e VPP.
- Foi desenvolvido e validado na população brasileira.

PONTOS DE ATENÇÃO

- Não validado para a população menor de 18 anos.
- Não validado para nódulos <1 cm.
- Não validado para investigação de variante Hurthle.

SIGNIFICADO DOS ACHADOS

BRAF V600E

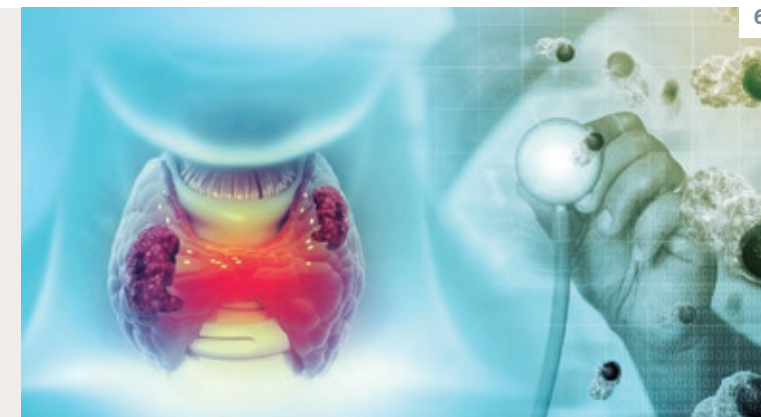
Quando presente de forma isolada, associa-se a uma alta probabilidade (>98%) de carcinoma papilífero da tireoide. O risco de recorrência é classificado pela ATA como intermediário para tumores >1 cm e baixo para tumores <1 cm. Embora alguns estudos sugiram que essa alteração seja preditora de agressividade e de pior prognóstico clínico, não há consenso na literatura sobre seu real poder prognóstico isoladamente.

pTERT C228T ou C250T isoladamente

Quando isolada, a mutação está relacionada a uma elevada probabilidade (>88%) de carcinoma papilífero ou folicular da tireoide e prediz um comportamento tumoral mais agressivo e de pior prognóstico, incluindo risco aumentado de recorrência/persistência, metástase linfonodal, extensão extratiroideana, invasão de cápsula, tamanho tumoral, metástase a distância e mais estadiamentos TNM.

BRAF V600E em associação com pTERT C228T ou C250T

A coexistência dessas mutações sinaliza alta probabilidade (>99%) de carcinoma papilífero da tireoide. O risco de recorrência é classificado pela ATA como alto. Essa associação também é preditora de comportamento tumoral mais agressivo e pior prognóstico, especialmente com pTERT C228T,



incluindo risco aumentado de recorrência/persistência, metástase linfonodal, extensão extratiroideana, invasão de cápsula, tamanho tumoral, metástase a distância, mais estadiamentos TNM e pior resposta à terapia.

miR-146b superexpresso

A superexpressão desse microRNA se correlaciona com alta probabilidade (>92%) de carcinoma papilífero da tireoide, impactando a sobrevida livre de doença e aumentando o risco de metástase linfonodal central.

Análise da expressão miR-375

A superexpressão do miR-375 é utilizada como biomarcador de carcinoma medular de tireoide. ■

Referência

- Santos MT *et al.*, 2018 *Thyroid* 28(12): 1618-1626.
- Goldner WS, *et al.*, 2019 *Thyroid* 29(11).
- Zhao SS, *et al.*, 2019 *Int J Clin Exp Med* 12(3): 2121-2131.
- Haugen BR, *et al.*, 2016 *Thyroid* 26: 1-133.
- Scheffel RS & Maia AL 2019 *Arq Bras Endocrinol Metab* 63(2):95-96.
- Gan X, *et al.*, 2020 *Oncol Lett* 19(1):631-640.
- Crispo F, *et al.*, 2019 *Cancers (Basel)* 11(9):1388.
- Trybek T, *et al.*, 2019 *Endocrinology* 160(10):2328-2338.
- Xing M, *et al.*, 2014, *J Clin Oncology* 32(25):2718-2716.
- Han PA, *et al.*, 2016 *Thyroid* 26(4): 531-542.
- Santos MT, *et al.*, 2018 *Arch Endocrinol Metab* 62(Sup1) Abst 65854.
- Tessler FN *et al.* ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5):587-595
- Santos MT *et al.* EBioMedicine. 2022 Jul 1;82:104137. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104137

Consultoria médica:



Dr. José G. H. Vieira
Consultor Médico em Endocrinologia
jose.vieira@grupofleury.com.br



Dr. José Viana Lima Junior
Consultor Médico em Endocrinologia
jose.viana@grupofleury.com.br



Dra. Maria Izabel Chiamolera
Consultora Médica em Endocrinologia
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br



Dr. Pedro Saddy
Consultor Médico em Endocrinologia
pedro.saddy@grupofleury.com.br



Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
Consultora Médica em Endocrinologia
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br



Dr. Rui M. B. Maciel
Consultor Médico em Endocrinologia
rui.maciell@grupofleury.com.br



Dr. Alberto Lobo Machado
Consultor Médico em Ultrassonografia
alberto.machado@grupofleury.com.br



Dr. Antônio Carlos Maia Jr.
Consultor Médico em Ultrassonografia e Neuroimagem
antonio.maia@grupofleury.com.br



Dr. Ivan Ucella Dantas de Medeiros
Consultor Médico em Anatomia Patológica
ivan.medeiros@grupofleury.com.br



Dra. Luciane Choppa do Valle
Consultora Médica em Anatomia Patológica
luciane.valle@grupofleury.com.br



Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg
Consultor Médico em Anatomia Patológica
mauro.tsaieg@grupofleury.com.br

Metástase de câncer de próstata

para o

acrômio



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

As metástases ósseas correspondem a 70% dos tumores malignos do adulto e os sítios primários mais comuns, responsáveis por 80% dos casos, são os tumores de próstata, mama, pulmão e carcinoma de células renais. A distribuição das metástases ósseas segue o padrão de distribuição da medula vermelha, provavelmente um reflexo do maior fluxo sanguíneo em comparação com a medula amarela. Portanto, os locais mais frequentes são as vértebras, bacia, fêmur e úmero proximal e calota craniana. A maioria dos casos de metástase óssea é assintomática. Quando provoca sintomas, os mais comuns são dor local, fratura patológica, deformidade e sintomas decorrentes da compressão das estruturas adjacentes, principalmente quando há massa de partes moles associada.

O tumor de próstata é a neoplasia mais comum nos homens acima de 50 anos, sendo o adenocarcinoma o tipo mais frequente (95% dos casos). A principal via de disseminação é a hematogênica, embora possa ocorrer também disseminação linfática através de linfonodos

para-aórticos para o osso. Os locais mais comuns das metástases hematogênicas do tumor da próstata são o osso (90% casos), pulmão (45%), fígado (25%), pleura (20%) e adrenais (15%).

O paradigma atual para os pacientes com carcinoma de próstata recém-diagnosticado é a estratificação de risco. O PSA (antígeno prostático específico; valor normal de referência de 1 a 4 ng/dL), embora seja um biomarcador utilizado nos exames de screening e no monitoramento dos pacientes com carcinoma prostático, não é um bom indicador de progressão da doença, de sobrevida ou da necessidade de mudança no tratamento. Além disso, o PSA é de pouco valor para prever metástases ósseas nos casos de tumores pouco diferenciados e quando o paciente está em uso de terapia hormonal, pois a expressão do PSA é diretamente influenciada pelo status androgênico e pacientes com níveis normais ou baixos de PSA podem ter evidência de progressão metastática. Por isso, os métodos de imagem foram incluídos nos guidelines de avaliação dos pacientes com tumor da próstata, com diversos esforços para a padronização da aquisição das imagens e confecção dos relatórios, como o *Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)* (quadro 1).

Com o maior esclarecimento da população e realização rotineira de exames de screening, o número de casos de adenocarcinoma diagnosticados precocemente tem aumentado. E a crescente realização de exames de RM da próstata em pacientes com risco baixo ou intermediário acarretou a detecção de diversas alterações ósseas sem significado relevante. Por esse motivo, a pesquisa de metástases ósseas em pacientes assintomáticos com carcinoma prostático bem ou moderadamente diferenciado recém-diagnosticado e com valores de PSA < 20 ng/mL não é realizada de rotina, embora seja recomendada a pesquisa de lesões ósseas suspeitas na bacia e coluna lombar na avaliação da RM da próstata. Já para os tumores não-diferenciados a pesquisa de metástases ósseas com estudo específico é indicada, independentemente do valor do PSA.

Briganti *et al.* em 2010 descreveram uma estratificação de risco para selecionar os pacientes que deveriam realizar exames de imagem na avaliação inicial do carcinoma de próstata (quadro 2):

A cintilografia óssea com tecnécio (99mTc) passou então a ser o método de escolha para a pesquisa

Quadro 1: Estratificação de risco de carcinoma prostático em 5 categorias de acordo com o PIRADS.

PI-RADS5 VERSÃO 2.1 (2019)

Categoria	Risco	
PI-RADS 1	Muito baixo	Câncer clinicamente significativo é muito improvável
PI-RADS 2	Baixo	Câncer clinicamente significativo é improvável
PI-RADS 3	Intermediário	A presença de câncer clinicamente significativo é indeterminada
PI-RADS 4	Alto	Câncer clinicamente significativo é provável
PI-RADS 5	Muito alto	Câncer clinicamente significativo é altamente provável

Quadro 2: Estratificação de risco para metástase óssea segundo Briganti *et al.* (2010) usando como critérios o escore de Gleason, a classificação TNM e o PSA para estimar o risco de metástases.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA METÁSTASE ÓSSEA SEGUNDO BRIGANTI ET AL. (2010)

Risco	Gleason	TNM	PSA	% metástase
Baixo	≤ 7	cT1-3	<10 ng/mL	1,8%
Intermediário	≤ 7	cT2-3	>10 ng/mL	8,5%
Alto	>7	-	-	16,4%

de metástases ósseas em pacientes com PSA ≥ 20 ng/mL e escore de Gleason ≥ 8 conforme diversos guidelines. O exame não visualiza diretamente a metástase, mas sim a reação osteoblástica pela presença de células tumorais e sua detecção tem correlação com os valores de PSA (quadro 3).

Quadro 3: Percentual de detecção de metástases ósseas pela cintilografia com tecnécio de acordo com os valores de PSA.

DETECÇÃO DE METÁSTASES ÓSSEAS PELA CINTILOGRAFIA ÓSSEA

PSA	Deteção
<20 ng/mL	<1%
< 10 ng/mL	2,3%
> 10 e < 20 ng/mL	5,3%
>20 e < 50 ng/mL	16,2%

A tomografia computadorizada (TC) apresenta sensibilidade de 56% e especificidade de 74% na detecção das metástases ósseas, sendo que a associação da cintilografia com a TC de baixa dose (SPECT-CT - single-photon emission computed tomography (SPECT) associado à TC) aumentou a sensibilidade na detecção das metástases ósseas em pacientes com carcinoma de próstata para 87-92%.

O PET/CT usando 18F-Fluorodeoxiglicose (FDG) aumentou drasticamente a detecção de metástases ósseas, inclusive das lesões ainda não identificáveis nos estudos radiológicos anatômicos.

A RM também se mostrou superior à cintilografia, conforme visto no quadro 4 onde estão resumidas a sensibilidade e especificidade dos diversos métodos na detecção das metástases ósseas.

Nos últimos anos, a RM de corpo inteiro também demonstrou ter alta acurácia na pesquisa de metástases ósseas, embora o PCWG (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group*) ainda recomende a realização de cintilografia e TC.

O MET-RADS-P (*METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer*) foi criado para promover uma padronização, reduzindo as variações na aquisição, interpretação e forma de informar as alterações nos exames de RM do corpo inteiro em pacientes com doença avançada, levando em conta que, embora tenha resolução espacial inferior, a RM de corpo inteiro apresenta alto contraste entre as lesões suspeitas e o osso quando comparada com a TC. Além disso, a RM de corpo inteiro consegue claramente categorizar a resposta ao tratamento (incluindo a detecção de resistência primária e secundária e heterogeneidade de resposta), ajudando na estratégia terapêutica, enquanto a cintilografia e o PET-CT apenas identificam a progressão da doença.

A doença metastática pode levar a perda óssea ou formação óssea em graus variáveis. A perda óssea ocorre devido à ativação osteoclástica e destruição enzimática, manifestando-se como lesões líticas. A formação óssea pode ocorrer no interior do substrato tumoral (como no caso das metástases do carcinoma da próstata) ou como formação reativa de osso novo em resposta

Quadro 4: Sensibilidade e especificidade dos diversos métodos na detecção de metástases ósseas. Modificado de Turpin A e cols. *Imaging for Metastasis in Prostate Cancer: A Review of the Literature*. *Front Oncol*. 2020 Jan 31;10:55.

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE NA DETECÇÃO DE METÁSTASES ÓSSEAS

Método	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Cintilografia óssea	79	82
TC	56	74
SPECT-CT	87-92	91
SPECT-CT FDG	100	100
SPECT-CT Colina	87	97
RM	95	6

ao tumor adjacente, semelhante ao que ocorre na formação do calo ósseo, ambas se manifestando como lesões blásticas. Entretanto, nem sempre as metástases se manifestam apenas nas formas lítica ou blástica. Na verdade, há um espectro de formas de apresentação que varia desde o exame tomográfico normal até aspectos mistos ou em vidro fosco.

O carcinoma prostático costuma se apresentar como lesões mistas na TC e cintilografia e com e cintilografia e escleróticas/hipocelulares, com calcificação central ou com halo de hipersinal em T2 com supressão de gordura na RM. No quadro 5 estão resumidas as diversas formas de apresentação mais comuns de metástases ósseas segundo Padhani.

Na RM, a substituição dos elementos normais da medula óssea pela lesão tumoral se manifesta como área de sinal hipointenso na ponderação T1. Na ponderação T2 as lesões metastáticas se apresentam com sinal mais hiperintenso que a medula óssea normal pelo seu alto conteúdo de água. As lesões metastáticas costumam ter realce pelo meio de contraste, embora a administração de gadolínio não consiga diferenciar completamente as lesões ósseas benignas das malignas, sendo mais útil na avaliação dos componentes de partes moles.

A mensuração das lesões deve ser realizada na ponderação T1 com alta resolução. O limite

preconizado é medir até 5 lesões $\geq 1,0$ cm na TC e $\geq 1,5$ cm no maior diâmetro na RM do corpo inteiro, sendo pelo menos uma no esqueleto axial, se houver. Isso porque a resolução espacial da RM do corpo inteiro é inferior à da TC. Mas, caso sejam utilizadas sequências com alta resolução espacial na RM, o limite pode ser $\geq 1,0$ cm. Todas as lesões devem ser reportadas, mesmo as imensuráveis.

Para a avaliação das lesões ósseas é necessária a realização da difusão com pelo menos dois valores de b para que seja possível o cálculo do ADC, sendo preconizado na maioria dos protocolos a difusão com b0, b entre 50 e 100 e b entre 800 e 1000 (b alto). Para evitarmos resultados falso-positivos, as imagens de difusão devem ser correlacionadas com as imagens nas ponderações T1 FSE (fast spin echo), T1 GRE (gradient-recalled echo) em fase e fora de fase e os valores de ADC. Na medula óssea normal

é esperada uma queda do sinal $> 20\%$ na sequência fora de fase devido ao fato da medula óssea no adulto apresentar cerca de 40 a 50% de gordura. Nos casos em que a queda é $< 20\%$ isso reflete que há substituição da gordura normal da medula óssea por outro tipo de celularidade, situação que ocorre nas lesões suspeitas. Os valores normais da medula óssea, das lesões tumorais em atividade e das lesões após resposta ao tratamento estão resumidas no quadro 6.

Quadro 6: Valores normais de ADC na medula óssea normal, no caso dos tumores viáveis e na doença tratada.

VALORES DE ADC (UM2 /S) SEGUNDO MET-RADS

	Medula óssea
Normal	$< 600 - 700$
Tumor viável	$700 - 1400$
Doença tratada	> 400

Quadro 5: Diversas formas de apresentação das metástases ósseas mais comuns de acordo com o aspecto na TC, positividade na cintilografia e celularidade na RM. CTM – células tronco mesenquimais (mesenchymal stem cell).

DIFERENTES ASPECTOS DAS METÁSTASES ÓSSEAS MAIS COMUNS

TC	Cintilografia	RM	Tumor	Observações
Normal	(-)	↑Celularidade	Hemático (leucemia)	O Interação detectável entre osteoclastos/osteoblastos
Osteolítica	(-)	↑Celularidade ↓Gordura	Mieloma	Predomínio da ação osteoclástica (↓↓OPG e ↑↑RANK) com diferenciação das CTM em adipócitos
Osteolítica		↑Celularidade ↓Gordura	Mama	Predomínio da ação osteoclástica (↓↓OPG e ↑↑RANK) com diferenciação das CTM em fibroblastos
Osteolítica	(-)	↑Celularidade +-Expansão para partes moles	Mieloma Mama Pulmão	Predomínio da ação osteoclástica (↓↓OPG e ↑↑RANK)
Mista	(+)	↑Celularidade	Mama Próstata	- Predomínio da ação osteoclástica - Proliferação fibroblastos, osteoblastos, matriz cálcica, depósito de material osteoide e colágeno
Blástica	(+)	Calcificação / tecido ósseo central Halo ↑sinal T2 SG/STIR	Próstata Mama (alguns)	Expansão periférica do tumor formando halo espesso/irregular ("war zone")
Blástica	(-)	O Celularidade Osso esclerótico	Próstata Mama (alguns)	Apenas ação osteoblástica, com depósito de matriz densa mineralizada / materialosteoide

Conclusão

A medida dos valores de ADC só deve ser aferida nas metástases com água detectável na difusão, devendo ser examinadas em todos os valores de b (caso a metástase não seja hiperintensa na difusão com b800-1000, o ADC ainda assim pode ser aferido caso a lesão seja hiperintensa nos demais valores de b – baixo ou intermediário). Nas metástases que não são hiperintensas em nenhum valor de b, como as lesões escleróticas densas, os valores de ADC serão errôneos, refletindo apenas o ruído da imagem.

Deve ser ressaltado que nem toda metástase apresenta hipersinal na difusão com b800-1000.

Isso pode ocorrer nos casos de infiltração tumoral com celularidade mais esparsa, com matriz densa de mineralização (de-novo ou relacionada ao uso de bifosfonado/denosumab), quando há necrose significativa (de-novo ou após terapia) ou no caso das lesões tratadas. As metástases também podem ser obscurecidas quando há infiltração ou hiperplasia difusa da medula óssea, como no caso do uso de fatores estimulantes do crescimento.

A resposta ao tratamento nas metástases ósseas foram categorizadas em 5 grupos pelo MET-RADS-P, sumarizados no quadro 7:

Quadro 7: Resposta ao tratamento nas metástases ósseas categorizadas pelo MET-RADS-P. Modificado de Padhani AR, et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. EUROPEAN UROLOGY 71 (2017) 81–92.

CATEGORIAS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO DAS LESÕES ÓSSEAS SEGUNDO MET-RADS

Categoria	Classificação	Descrição
1	Resposta altamente provável	<ul style="list-style-type: none"> Retorno do sinal da medula óssea normal nas áreas de infiltração tumoral focal ou difusa; Redução do número e tamanho das lesões focais; Evolução do padrão de doença difusa focal; Redução do componente de partes moles associados à lesão óssea; Lesões densas escleróticas com margens bem definidas e desaparecimento do halo hipertenso em T2; Surgimento de gordura no interior ou ao redor da lesão; Lesões com ADC prévio $\leq 1400 \mu\text{m}^2/\text{s}$ passarem a $> \leq 1400 \mu\text{m}^2/\text{s}$; Aumento do ADC $\geq 40\%$ da linha de base em associação com redução do sinal da difusão com valor de b alto e achados morfológicos que indicam estabilidade ou resposta.
2	Resposta provável	<ul style="list-style-type: none"> Lesões com ADC prévio $\leq 1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$ passarem a $1400 \mu\text{m}^2/\text{s}$; Aumento do ADC $> 25\%$ mas $< 40\%$ da linha de base em associação com redução o sinal da difusão com valor b alto e achados morfológicos que indicam estabilidade ou resposta
3	Sem modificação	<ul style="list-style-type: none"> Lesão sem modificações evolutivas apreciáveis
4	Progressão provável	<ul style="list-style-type: none"> Questionável surgimento de lesões novas; Sem mudança no tamanho, mas aumento sinal na difusão com valor de b alto com ADC $< 1400 \mu\text{m}^2/\text{s}$; Ressurgimento de lesões que já haviam desaparecido ou aumento de lesões que estavam estáveis ou tinham reduzido de tamanho; Tecido de cortes moles determinando redução do canal vertebral, mas sem achados neurológicos ou compressão que necessite de RT/Intervenção cirúrgica.
5	Progressão Altamente provável	<ul style="list-style-type: none"> Fratura nova com sinais de malignidade na RM e compressão medular necessitando de RT/intervenção cirúrgica; Lesões novas ou surgimento de infiltração metástica difusa; Lesões novas/regiões com hipersinal na difusão com valor b alto e ADC entre $600-1000 \mu\text{m}^2/\text{s}$; Aumento no tamanho ou número de lesões focais; Surgimento de componente de partes moles em relação às lesões ósseas.



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



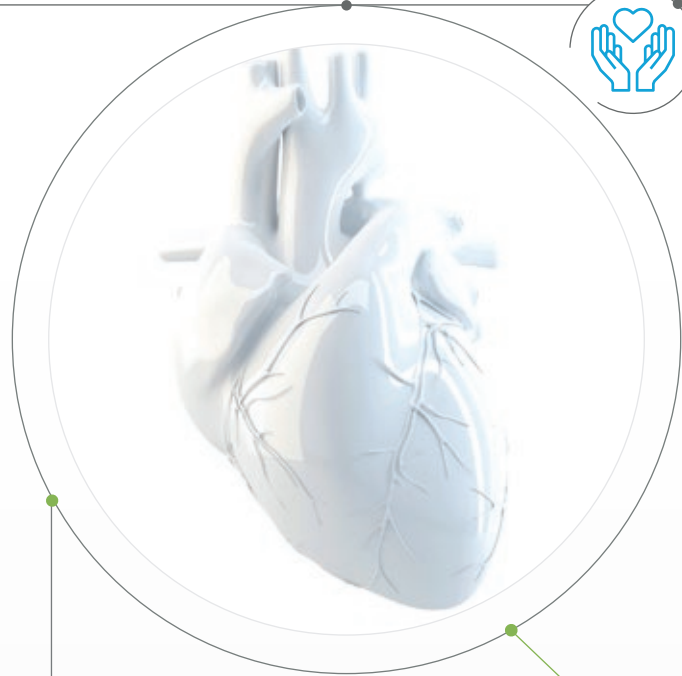
Discussão de temas da atualidade



Atualizações de serviços

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





SOLUÇÕES COMPLETAS PARA cardiologia

O Instituto de Radiologia e o Centro de Patologia Clínica (CPC) oferecem conforto e tecnologia para exames cardiológicos. Além de encontrar um amplo portfólio de testes genéticos, os pacientes realizam exames laboratoriais e de imagem em um só lugar, garantindo máxima confiança, excelência e agilidade.



Entre os exames, merecem destaque:



Ecocardiograma

Cintilografia de Miocárdio

Escore de Cálcio

Tomografia de Coronárias

Ressonância Magnética Cardíaca

PET-CT

Teste ergométrico

Painéis Genéticos de Cardiologia

Cintilografia

Eletrocardiograma

Mapa e Holter



SAÚDE da Mulher



EXAMES DISPONÍVEIS:



Exames laboratoriais e de imagem realizados em ambientes modernos e acolhedores



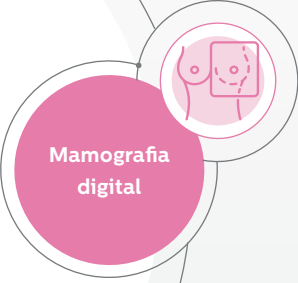
Coleta domiciliar onde e quando sua paciente preferir



Equipe especializada que acompanha a paciente durante os exames



- Densitometria óssea
- Exames laboratoriais
 - Oncotype DX®
- Painéis genéticos de mama
- Punção de mama guiada por ultrassonografia
- Ressonância magnética de mama
- Ressonância magnética de pelve
- Teste pré-natal não invasivo para aneuploidias fetais (NIPT e NIPT ampliado)
- Ultrassonografias de mama, pelve e transvaginal





MEDICINA Nuclear



Uma gama completa de métodos para diagnósticos de imagem



Exames realizados por equipamentos modernos: Três gamacâmaras e um PET-CT que proporcionam exames rápidos com a máxima qualidade e segurança



Terapia com radioisótopos e cirurgia radioguiada



Cintilografia do miocárdio realizada em apenas um dia



Equipe altamente qualificada



VACINA

Proteção completa para seus pacientes

Conte com o **Centro de Patologia Clínica** 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. Além da vacina da gripe, o **CPC** oferece todas as vacinas do calendário infantil até 10 anos e HPV.

Importante:

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

Unidade Lagoa Nova
Rua Lima e Silva, 2822

CONFIRA NOSSO PORTFÓLIO COMPLETO:

- *Haemophilus influenzae* tipo B
 - Hepatite A Infantil
 - Hepatite B Infantil
- Hexavalente Acelular Combinada
- 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)
 - Tríplice Viral
 - Varicela



Portfólio completo infantil até 10 anos

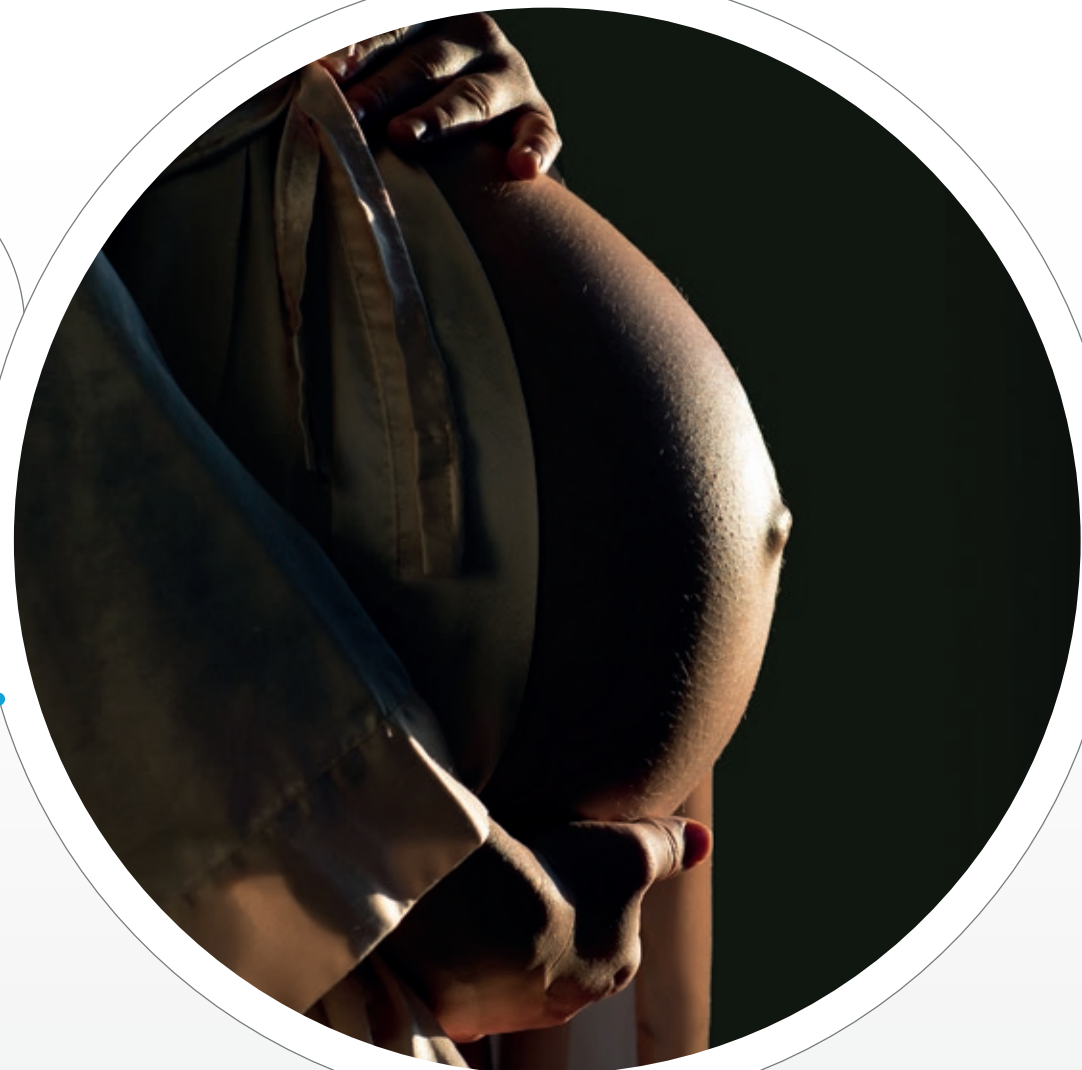


Ambiente seguro e acolhedor



Toda a confiança e qualidade do Grupo Fleury





SAIBA MAIS SOBRE
**o teste pré-natal
não invasivo (NIPT)**

Exame de triagem, o **teste de rastreamento pré-natal não invasivo (NIPT)** detecta, além do sexo do bebê, possíveis alterações genéticas, como as síndromes de Down, de Edwards e de Patau.

É realizado em amostras de sangue materno, que podem ser coletadas a partir de dez semanas de gestação, em qualquer uma das unidades CPC, em horários flexíveis, e também no local de preferência da paciente por meio da Coleta Domiciliar.

O **Centro de Patologia Clínica** disponibiliza o **NIPT simples** e o **NIPT ampliado**, que analisa um maior número de cromossomos para detectar síndromes mais raras.

 **NIPT SIMPLES**

- Síndrome de Patau
- Síndrome de Edwards
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Klinefelter
- Síndromes de XXX e de XYY

 **NIPT AMPLIADO**

- Síndrome da deleção 1p36
 - Síndrome de Wolf-Hirschhorn (microdeleção 4p16.3)
 - Síndrome de Cri-Du-Chat (microdeleção 5p15.2)
 - Síndrome de Angelman (microdeleção 15q11.2)
 - Síndrome de DiGeorge (microdeleção 22q11.2)
- (Além das doenças detectadas na versão simples)





Saiba tudo que o Centro de Patologia Clínica pode FAZER POR VOCÊ E SEUS PACIENTES

Consulte os horários de funcionamento em nosso site



Exames laboratoriais:

- Bacteriológicos incluindo:
 - Cultura automatizada
- Biomoleculares
- Bioquímicos
- Hematológicos incluindo:
 - Imunofenotipagens
- Hormonais, incluindo:
 - Provas funcionais (com acompanhamento médico)
- Imunológicos incluindo:
 - Pesquisa de auto-anticorpos
 - Sorologia para doenças infecto-contagiosas
- Parasitológicos
- Toxicológicos
- Urinálise

Testes para Covid-19



Exames genéticos:

- CGH-array
- Exoma
- FISH para leucemias
- Oncotype DX®
- Painéis multigênicos para condições específicas
- Pesquisa de mutações em genes únicos
- Teste para Intolerância à lactose e ao glúten (Doença celíaca)
- Teste pré-natal para aneuploidias (NIPT)

Há 45 anos, três professores universitários transformaram em realidade um sonho antigo ao estabelecer um novo conceito à Patologia Clínica do Estado. O Patologista Dr. Antônio dos Santos Fonseca, o Hematologista Dr. Wilson Cleto de Medeiros e a Farmacêutica Microbiologista Dra. Sylvia Dantas Fonseca se reuniram para criar o **Centro de Patologia Clínica**, com o propósito de realizar serviços e procedimentos diagnósticos com excelência técnica e ética.

O **Centro de Patologia Clínica** fez da capacitação técnica e da valorização dos seus profissionais uma marca registrada e, dos investimentos em modernidade em diagnóstico laboratorial, uma meta permanente.

No segundo semestre de 2019, o **Centro de Patologia Clínica** passou a integrar o Grupo Fleury, uma das mais respeitadas empresas de medicina diagnóstica do País, pela sua atuação ética e sua excelência técnica, médica e em atendimento. Ao lado do Instituto de Radiologia, também pertencente ao Grupo, oferece a melhor solução diagnóstica em exames laboratoriais e imagem para o Rio Grande do Norte.



COLETA DOMICILIAR: CPC vai até você

Com o serviço de Coleta Domiciliar, seu paciente realiza exames laboratoriais em casa, no trabalho ou onde preferir, **sem pagar nada a mais por isso!**

- 📄 Portfólio completo para exames laboratoriais
- 📄 Protocolos de segurança reforçados como em nossas unidades
- 👩 Equipe qualificada para realizar a coleta nos mais variados públicos
- 📅 Agendamento de membros da mesma família em um único dia

Agende seu atendimento:



ISENÇÃO DA TAXA DE VISITA*

AGENDAMENTO PELO WHATSAPP



*Consulte as zonas de cobertura na Central de Atendimento.

CONVÊNIOS

- Ambep
- Assezfaz
- Avus
- Bradesco
- Cabesp
- Camed
- Capesaúde
- Cassi
- Caurm
- Embratel
- Fachesf
- Gama
- Geap
- Golden Cross
- Grupo Amil
- Grupo Vila
- Humana Saúde
- Mediservice
- Petrobras
- Plan-assiste
- Postal Saúde
- Pró-Vida Saúde
- Saúde Caixa
- Sulamérica
- **Unimed Natal**
- Vale Saúde Sempre



Unidades

Matriz/Centrinho

Rua Joaquim Manoel, 591 - Petrópolis

🚗 Estacionamento com manobrista

Lagoa Nova

Rua Lima e Silva, 2822 - Lagoa Nova

Cidade Verde

Av Ayrton Senna, 1995 - Shopping Cidade Verde - Nova Parnamirim

Mirassol

Rua das Violetas, 603 - Mirassol

Alexandrino

Av Alexandrino de Alencar 398 - Alecrim

🚗 Atendimento via drive thru

Parnamirim

Rua Edgar Dantas, 254 (Instituto de Radiologia) - Santos Reis Parnamirim/RN



Saiba tudo que o Instituto de Radiologia pode FAZER POR VOCÊ E SEUS PACIENTES

Consulte os horários de funcionamento em nosso site

A trajetória do **Instituto de Radiologia** tem raízes sólidas nos seus mais de 50 anos contribuindo para a história da Medicina Diagnóstica do Rio Grande do Norte.

Dentro de sua estratégia de expansão, em 2018 o **Instituto de Radiologia** foi incorporado ao Grupo Fleury, unindo tradição de décadas de prestação de serviços de qualidade à assinatura de excelência técnica, inovação e sustentabilidade de duas marcas referência na Medicina Diagnóstica.

Em 2019, o Centro de Patologia Clínica passou a fazer parte do Grupo Fleury, agregando 45 anos de experiência, confiança e qualidade em exames laboratoriais. Com essa união, oferecemos a melhor solução diagnóstica do Rio Grande do Norte.



Exames disponíveis:

- Biópsia de Mama
- Biópsia de Próstata
- Biópsia de Próstata por fusão de imagens de RM
- Densitometria Óssea
- Ecocardiograma

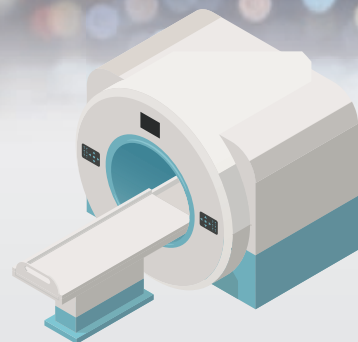
- Eletrocardiograma
- Holter
- Mamografia
- Mapa
- Medicina Nuclear
- PET-CT
- Procedimentos em Mamas
- Raios-X Contrastado

- Raios-X Geral
- Ressonância magnética
- Tomografia Computadorizada
- Ultrassonografia Geral
- Ultrassonografia Gestacional



EXAMES DE IMAGEM em horário noturno

Seus pacientes contam com a flexibilidade de horários para realizar os exames de imagem. Na unidade Tirol, ressonância magnética, tomografia e ultrassom podem ser realizados no período da noite.



CONVÊNIOS

- Assefaz
- Avus
- Base Aérea
- Bradesco
- Camed
- Capsaúde
- Cassi
- Caurn
- Fachesf
- Fusex
- Geap
- Grupo Ami (ASL/ Medial / Excelsior Lincx One)
- Grupo Vila

- Humana Saúde
- LIV Saúde
- Marinha
- Medservice
- Multimais
- Omint
- Petrobras Distribuidora
- Petrobras Petróleo
- Plan Assiste
- Postal Saúde
- Saúde Caixa
- SulAmérica
- Unimed Natal
- Vale Saúde



Unidades

Lagoa Nova

Avenida Lima e Silva, 2.822
Lagoa Nova, Natal

Parnamirim


Rua Edgar Dantas, 254
Santos Reis, Parnamirim

Tirol

Avenida Afonso Pena, 744 Tirol,
Natal



**Instituto
de Radiologia**

 (84) 4004-3220 



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



CP
CENTRO DE
patologia clínica

 (84) 4004-3220 