

revista
médica

Grupo Fleury

2025
1ª edição

clínica felippe mattoso

ROXO, AMARELO, LILÁS E AZUL

Uma série de conteúdos em apoio às campanhas mundiais de conscientização dos meses de fevereiro, março e abril

NESTA EDIÇÃO:

- ✓ Análises Clínicas
- ✓ Genômica
- ✓ Ginecologia
- ✓ Imunização
- ✓ Infectologia
- ✓ Neurologia
- ✓ Oncologia
- e muito mais...*

SAÚDE DA MULHER

O que há de novo sobre a vacina contra o HPV, endometriose e cânceres de colo de útero e mama



Excelência e cuidado em medicina diagnóstica pelo Brasil

Atualmente, somos uma referência no setor de saúde do Brasil, reconhecidos pela comunidade médica e pela sociedade por nossa qualidade técnica, médica, de atendimento e gestão, além da nossa capacidade de impulsionar o setor por meio da inovação.

























Atuamos em mais de 13 estados com 558 unidades de atendimento (sendo 34 de Novos Elos) distribuídas entre diversas marcas regionais reconhecidas em diferentes

segmentos, além de um quadro de colaboradores composto por mais de 20 mil pessoas, incluindo mais de 4,6 mil médicos. Ao todo, alcançamos um total de 24 áreas técnicas e uma capacidade de processamento de mais de 300 milhões de exames por ano.

Para oferecer soluções completas e integradas em medicina diagnóstica, coordenamos a jornada de cuidado centrada no paciente através das nossas 39 marcas.

- Grupo Fleury
- Grupo Pardini
- Grupos Fleury e Pardini
- B2B

Nossas **marcas** em medicina diagnóstica

 a+ medicina diagnóstica amaissaude.com.br	 LABORATÓRIO Bioclinico bioclinico.com	 PARDINI express campana.com.br	 CENTRO DE MEDICINA centrodemed.com.br
 CP centro de patologia clínica centrodepatologia.com.br	 CLINICA Dra. Odívia odivania.com.br	 clinica felippe mattoso fmattoso.com.br	 DIAGMAX diagmax.com
 Diagnoson a+ diagnosonamais.com.br	 ECOAR ecoar.com.br	 fleury fleury.com.br	 HERMES PARDINI hermespardini.com.br
 iacs medicina diagnóstica iacs.com.br	 INLAB laboratório inlab.com.br	 Instituto de Radiologia institutoderadiologia.com.br	 LABCLASS labclasspardini.com.br
 LABS a+ labsamais.com.br	 LABORATÓRIO Marcelo Magalhães labmm.com.br	 LAFE LABORATÓRIO lafelab.com.br	 métodos laboratório methodoslab.com.br
 PADRÃO Medicina Diagnóstica e Personalizada padrao.com.br	 PAULO AZEVEDO Medicina Diagnóstica e Personalizada pauloazevedo.com.br	 Pretti Laboratório laboratoriopretti.com.br	 Weinmann Serdil weinmann.com.br

f| Genômica

Doenças Raras



O diagnóstico preciso faz a diferença!

O **Dia Mundial das Doenças Raras**, celebrado no último dia de fevereiro, busca conscientizar sobre os desafios enfrentados por pacientes e profissionais de saúde, além de incentivar avanços no diagnóstico e tratamento dessas condições.

Alinhado a essa campanha global, o **Grupo Fleury** reforça seu compromisso com a medicina de precisão, investindo em soluções inovadoras para aprimorar a detecção precoce e a abordagem terapêutica, garantindo mais qualidade de vida aos pacientes.

Nosso portfólio inclui testes genéticos avançados que auxiliam na investigação diagnóstica e na condução clínica personalizada.

Conheça o material completo e de referência preparado por nossos médicos especialistas.



Aponte a câmera do seu celular para o QR Code e confira o material completo.



Responsável Técnico:

Dr. Edgar Gil Rizzatti (CRM 94.199)

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

Dra. Ana Carolina Silva Chuery
Dra. Bárbara G. Silva
Dra. Fernanda Aimee Nobre
Dra. Maria Beatriz N. Hadler
Dra. Maria do Socorro Pinheiro Margarido
Dr. Octavio Augusto Bedin Peracchi

Head de Marketing:

Sandra Marcellos

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella (MTB 30.628)

Criação e Design Gráfico:

PariseCom

Direção de Arte:

Sérgio Parise

Colaboração:

Cassiano Conrado
Felipe Neves

Impressão:

HROSA

Tiragem:

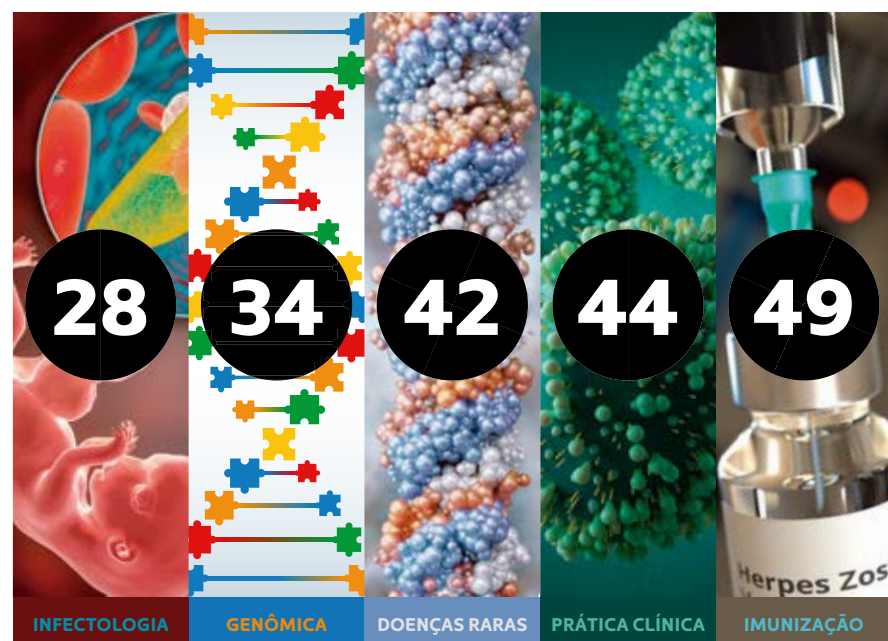
15.600 exemplares



▶ Sumário



Abordagem multidisciplinar contribui para o diagnóstico da perda de memória em paciente idoso	Conheça a nova estratégia de imunização contra o HPV e as orientações para a vacinação com HPV9	O papel essencial da Imunohistoquímica (IHQ) na avaliação de lesões vulvares	A contribuição do ultrassom e da ressonância magnética no mapeamento de lesões de endometriose	Especialista convidado compartilha sua prática clínica em casos de câncer de mama
---	---	--	--	---



Confira como interpretar os testes sorológicos para diagnóstico da toxoplasmose congênita durante a gestação	Como o Painel genético para TEA e condições associadas pode auxiliar o diagnóstico diferencial	Painel genético por sequenciamento de nova geração ajuda a confirmar o diagnóstico da síndrome de Ehlers-Danlos	Nova vacina recombinante contra o VSR protege adultos 60+ contra a infecção pelo agente	Saiba mais sobre a vacina contra o herpes-zóster, principal estratégia de prevenção contra a doença
--	--	---	---	---

Um compromisso contínuo com a **saúde**

Campanhas de conscientização

voltadas para a saúde ganham destaque neste início de ano, chamando a atenção para condições de grande relevância médica e social. Cada iniciativa desempenha um papel essencial na educação e prevenção, conectando médicos e pacientes em uma jornada de saúde contínua. Em apoio às campanhas, os temas desta nova edição da Revista Médica do Grupo Fleury foram cuidadosamente desenvolvidos por nossos especialistas, reforçando nosso compromisso em compartilhar conhecimento.

Fevereiro Roxo chega com uma importante campanha de conscientização sobre Lúpus, Alzheimer e Fibromialgia, patologias crônicas que, apesar de distintas, quando identificadas ainda na fase inicial podem proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos. Dentro dessa iniciativa, merece destaque o teste PrecivityAD2™, um recurso pioneiro no Brasil para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Além de apresentar os benefícios do teste, nossa matéria de Neurologia faz um alerta sobre a importância de uma abordagem multidisciplinar na investigação dos quadros de perda de memória e desorientação em pacientes idosos. Também em

fevereiro celebra-se o Dia Mundial das Doenças Raras, uma data essencial para a conscientização e avanço no diagnóstico e tratamento dessas condições.

Março é dedicado à saúde feminina, com destaque para as campanhas Março Lilás, focada na prevenção do câncer do colo do útero, e o Março Amarelo, que trata da endometriose. Nesta edição, diferentes artigos abordam esses temas, incluindo uma análise da estratégia das autoridades sanitárias para ampliar a cobertura vacinal contra o HPV em adolescentes e um destaque sobre a imuno-histoquímica (IHQ) como ferramenta complementar na avaliação de lesões vulvares. Além disso, exploramos a investigação da endometriose, suas complicações e os impactos na saúde da mulher.

No Abril Azul, o foco se volta ao autismo, destacando a importância do diagnóstico precoce e da conscientização. Nossos especialistas discutem a contribuição da genética na investigação do espectro autista, apresentando o painel genético para TEA e condições associadas que auxilia no diagnóstico diferencial e no aconselhamento familiar.

Ainda em Genômica, abordamos o uso do painel genético por

sequenciamento de nova geração no diagnóstico da síndrome de Ehlers-Danlos. Na coluna Experiência Oncotype DX®, o médico convidado, dr. Ricardo Emanuel, apresenta um caso em que o exame foi decisivo na definição da melhor conduta clínica para uma paciente com câncer de mama.

Destaque também para os exames que contribuem para uma gravidez saudável, como os testes sorológicos para toxoplasmose, tema explorado na matéria de Infectologia, que detalha a interpretação dos resultados no pré-natal e a investigação da transmissão da infecção ao feto.

Por fim, enfatizamos a importância da vacinação no combate às doenças, destacando os novos imunizantes contra o vírus sincicial respiratório, infecções pneumocócicas e herpes-zóster.

Esperamos que os temas abordados sejam úteis e de seu interesse. Agradecemos sua parceria e desejamos uma excelente leitura!



Dr. Edgar Gil Rizzatti,
Diretor médico do
Grupo Fleury





Consultoria médica:



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



Dr. Aurélio Pimenta Dutra
Consultor médico em Neurologia
aurelio.dutra@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.leite@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



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

Perda de memória E DESORIENTAÇÃO EM PACIENTE IDOSO

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

O CASO

Homem de 78 anos queixava-se de dificuldade progressiva de memória, iniciada dois anos antes, que atribuía a um episódio de estresse intenso relacionado à aposentadoria. Apesar de ainda realizar atividades básicas de cuidados pessoais, sua esposa relatava que ele frequentemente se esquecia de compromissos importantes, repetia perguntas e não conseguia mais acompanhar receitas culinárias, uma de suas antigas paixões. Também foi notado que ele passou a evitar encontros com amigos e apresentava dificuldade em reconhecer locais previamente familiares.

O exame físico revelou uma fala mais lenta, com dificuldades em recordar palavras

específicas, mas sem alterações motoras ou comportamentais evidentes. O paciente demonstrava entendimento adequado das instruções, mas parecia desmotivado e levemente ansioso.

Para a investigação do quadro, o clínico optou por uma avaliação neuropsicológica, que revelou um quadro de síndrome amnésica grave, do tipo anterógrada, sem quadro demencial estabelecido. A ressonância magnética (RM) do encéfalo evidenciou importante atrofia das estruturas temporais mesiais (MTA = 4), confirmado pelo estudo volumétrico (Neuroquant®) (figura 1).

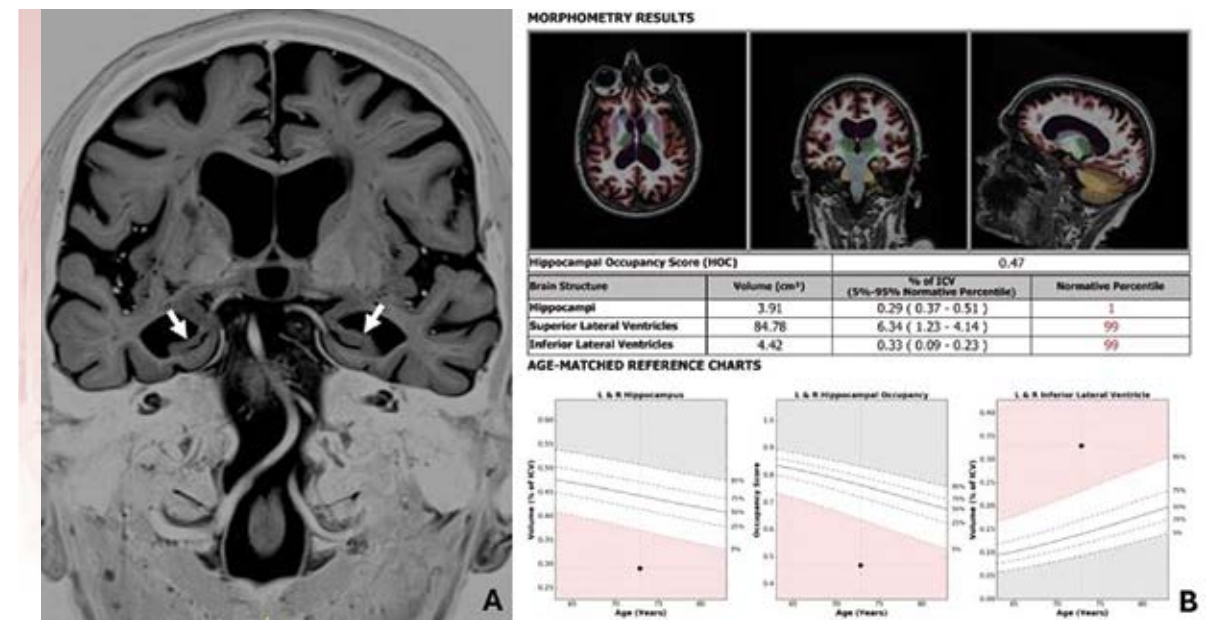


Figura 1. Imagem coronal IR de RM (A), com segmentação automatizada (B). Note a redução volumétrica encefálica, com sinais de atrofia seletiva das estruturas temporais mediais, incluindo os giros para-hipocampais e o córtex entorrinal, com aumento da amplitude dos cornos temporais dos ventrículos laterais e das fissuras coróideas, bem como importante redução da altura dos hipocampos (setas), assimétrica, mais exuberante à direita (escore de MTA = 4). A tabela morfométrica (B) permite a demonstração quantitativa da atrofia seletiva das estruturas temporais mediais e a comparação gráfica com indivíduos normais do mesmo sexo e faixa etária.

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 (figura 2). Por fim, um estudo de PET-CT com ¹⁸F-Florbetabeno demonstrou a deposição cortical de placa beta amiloide evidenciando captação cortical do radiofármaco de ambos os hemisférios cerebrais (figura 3).

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 presuntivo da DA é baseado no quadro clínico e na avaliação por exames laboratoriais e de imagem - com esses resultados é possível chegar ao diagnóstico provável de DA. Assim, considera-se a condição provável 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:
 - Proteína βA-42 diminuída e aumento da proteína Tau fosforilada e da Tau total no líquido;
 - Proteína amiloide positiva no exame PET-CT amiloide;
 - Redução da captação de FDG 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 autoss mica 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 g nero. 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 aplica o clínica na investiga o de doenças neuropsiquiátricas. Recentes avanços tecnológicos tornaram possível o desenvolvimento de softwares de análise morfométrica automáticos, como o Neuroquant[®], que minimiza os problemas referentes   reprodutibilidade do método. Ademais, o uso desse sistema permite a compara o dos valores obtidos no paciente com valores normais de uma base de dados corrigidos por sexo, idade e tamanho da cabeça.

Em rela o   RM, vale ressaltar que o método reconhecidamente consegue demonstrar altera es nas fases em que já se observam manifesta es clínicas que permitem o diagnóstico de DA.

Exames funcionais como o PET-CT podem contribuir na demonstra o de altera es funcionais mais precoces, que eventualmente antecedam o comprometimento evidente nos estudos de neuroimagem estrutural, tendo fundamental aplica o nos casos em que as altera es na RM se mostram inespecíficas.

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

CONHEÇA OS NOVOS EXAMES PARA A INVESTIGA O DA DOENÇA DE ALZHEIMER

PET-CT cerebral para detec o de placa amiloide

Nos últimos anos, a identifica o da presença de placas βA cerebrais *in vivo* tem se tornado um importante avanço no diagnóstico da DA, norteando o desenvolvimento de novos exames na medicina nuclear, que possibilitam a avalia o de indivíduos em estágio pré-clínico (assintomáticos), com declínio cognitivo leve e também com o quadro demencial já estabelecido.

Uma vez que o radiofármaco florbetabeno marcado com flúor-18 (¹⁸F-florbetabeno)   absorvido pelo tecido cerebral e tem alta afinidade pela βA, com excelente perfil de segurança, o exame de PET-CT feito com esse marcador vem sendo utilizado de forma bem-sucedida nesse contexto.

Quando positivo, consegue confirmar a presença do depósito de βA em pacientes com suspeita clínica, assim como sugerir uma possível progressão do quadro para DA em indivíduos com declínio cognitivo leve ou mesmo antes do aparecimento dos sintomas. Já quando negativo, ou seja, sem evidenciar depósito de βA nas estruturas corticais, mas apenas na substância branca, exclui o diagnóstico da condi o, dada a sensibilidade do método.

Dessa forma, o estudo de PET-CT para detec o de placa amiloide ajuda a

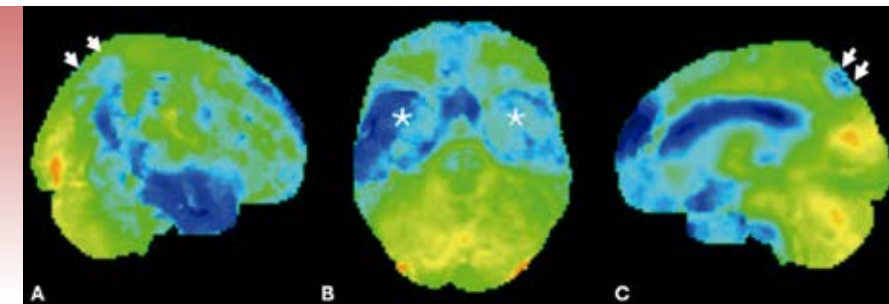


Figura 2. Imagens de PET-CT ¹⁸F-FDG com reconstru es 3D e quantifica o voxel a voxel com software Scenium[®] com visão lateral direita (A), inferior (B) e parassagital esquerda (C) demonstram hipometabolismo bilateral e simétrico dos pr -c neos (setas em C), assim como das regiões mediais dos lobos temporais (asteriscos em B), e a convexidade parietal bilateral (setas em A) poupando as regiões sensitivo-motoras.

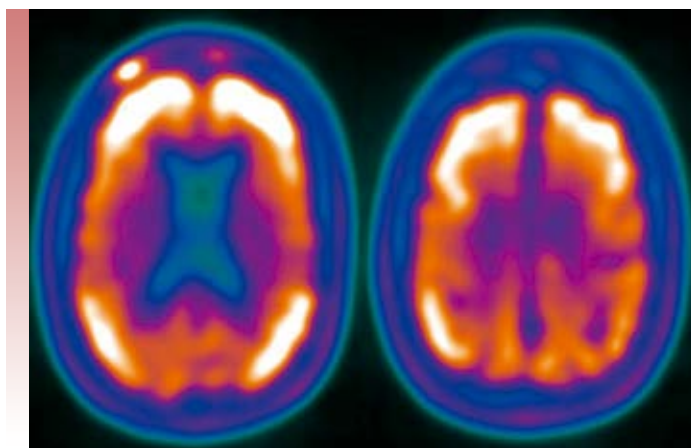


Figura 3. Imagens axiais de PET-CT com ¹⁸F-Florbetabeno positivo para deposi o cortical an mala de placa beta amiloide evidenciando capta o cortical do radiofármaco, sem delimita o nítida da transi o entre a substância branca e cinzenta.

investigar pacientes com diagnóstico clínico de demência, mas sem etiologia definida, além daqueles com declínio cognitivo leve, a fim de melhor compreender a probabilidade de evolução do quadro. Com a disponibilidade de

novos medicamentos direcionados à redução da deposição das placas beta-amiloides, atualmente, o método ainda pode ser útil na seleção de pessoas elegíveis a tratamento, auxiliando o controle da doença.

Biomarcadores em sangue periférico - Precivity AD2™

O PrecivityAD2™ é um teste inovador, realizado em sangue periférico, que determina a presença das placas β A cerebrais por meio de biomarcadores plasmáticos. O Grupo Fleury firmou um acordo com a C₂N Diagnostics (EUA), desenvolvedora do exame, e o trouxe para o Brasil de forma pioneira.

Validado analítica e clinicamente, o PrecivityAD2™ quantifica, simultaneamente, a concentração dos marcadores neuropatológicos da doença no plasma: as proteínas β A40 e β A42 e os peptídeos tau-fosforilado 217 (p-tau217) e não fosforilado 217 (np-tau217).

Se o principal desafio para a análise desses biomarcadores no sangue periférico é o


baixo nível plasmático de tais moléculas, o exame supera essa limitação por meio de tecnologias ultrasensíveis, como a imunoprecipitação seguida por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS), métodos capazes de mensurar, de modo acurado, as proteínas do sistema nervoso central no plasma.

O teste ainda estabelece as razões β A42/ β A40 e p-tau217/np-tau217, importantes para mitigar o efeito de fatores interferentes, a exemplo de doença renal crônica.

As variáveis avaliadas passam por um algoritmo de propriedade da C₂N Diagnostics, o qual calcula o escore de probabilidade amiloide 2 (APS2, na sigla em inglês), um valor numérico que varia

de 0 a 100 e, assim, indica um resultado negativo (APS entre 0 e 47) ou positivo (APS entre 48 e 100) para a presença de placas amiloides, com acurácia significativa quando comparada ao estudo de PET-CT amiloide.

O PrecivityAD2™ foi desenhado para investigar a DA em indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos, sinais ou sintomas de declínio cognitivo leve ou de demência e suspeita de DA ou de outras causas de comprometimento da cognição.

Os resultados são fornecidos em formato de relatório e sua interpretação exige cuidado, devendo sempre considerar o quadro clínico subjacente, os testes neurológicos e cognitivos e outros exames complementares. 

Resultados do PrecivityAD2™

Escore de probabilidade amiloide 2 (APS2)		Interpretação
De 0 a 47	Negativo	Consistente com exame PET-CT amiloide negativo. Reflete baixa probabilidade da presença de placas amiloides cerebrais e, portanto, não condiz com diagnóstico neuropatológico de DA.
De 48 a 100	Positivo	Consistente com exame PET-CT amiloide positivo. Reflete alta probabilidade da presença de placas amiloides cerebrais, achado neuropatológico característico de DA.

Adaptado de: 2023 C₂N Diagnostics

Grupo Fleury lança o PrecivityAD2™ para diagnóstico de Alzheimer

Teste inédito no Brasil

Exame de sangue capaz de detectar proteínas que indicam a presença de placas amiloides cerebrais, o PrecivityAD2™ pode auxiliar a diagnosticar, ou mesmo descartar, a doença de Alzheimer nos pacientes, dada essa característica patológica da doença.

BENEFÍCIOS

- ✓ **A melhor tecnologia da categoria:** Alto desempenho com o emprego de metodologias ultrasensíveis, como a imunoprecipitação seguida por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
- ✓ **Simplicidade de execução:** Dispensa métodos invasivos ou radiação
- ✓ **Capilaridade:** PrecivityAD2™ já está disponível em sua cidade e, gradativamente, a oferta do exame se estenderá a todas as marcas do Grupo Fleury no Brasil.

INDICAÇÕES

O PrecivityAD2™ destina-se unicamente a pacientes com 55 anos ou mais, com sinais ou sintomas de comprometimento cognitivo leve ou demência, que estejam sendo avaliados para a doença de Alzheimer ou outras causas de declínio cognitivo.



Escaneie o QR Code e saiba mais sobre o PrecivityAD2™


C₂N DIAGNOSTICS

PrecivityAD2™

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.

 Grupo Fleury

14

atualização 

Nova estratégia de imunização contra o HPV

Consultoria médica:
Dr. Daniel Jarovsky
Consultor médico em imunizações
daniel.jarovsky@grupofleury.com.br



▶ A vacina ainda é a medida mais eficaz contra a infecção

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) atinge homens e mulheres e é quase sempre transmitida pela via sexual. Entre os mais de 100 tipos de vírus existentes, o 6 e o 11 são considerados de baixo risco oncológico e respondem por cerca de 90% dos casos de verrugas anogenitais. Já os de alto risco oncológico associam-se com o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo do útero, vagina, vulva, ânus, pênis e orofaringe.

Dentre os tipos de alto risco, o 16 e o 18 estão por trás da maior parte dos casos de câncer de colo do útero (cerca de 70%), enquanto os genótipos 31, 33, 45, 52 e 58

podem também causar lesões pré-cancerígenas e câncer e correspondem a 10-20% do ônus remanescente.

A vacina é uma das principais estratégias de prevenção da infecção e das lesões que o vírus ocasiona e deve ser aplicada, preferencialmente, antes do início da atividade sexual para alcançar proteção máxima.

Atualmente, dois produtos que se destinam à prevenção de infecção e complicações decorrentes do HPV estão disponíveis no Brasil: a vacina quadrivalente (Gardasil® - HPV4), que protege contra os tipos virais 6, 11, 16 e 18, e a nonavalente (Gardasil® - HPV9), que protege


contra os quatro anteriores e mais cinco genótipos de alto risco oncológico – 31, 33, 45, 52 e 58. A HPV9 começou a ser oferecida para a população brasileira em março de 2023 exclusivamente em clínicas privadas. Já o Sistema Único de Saúde disponibiliza, até o momento, apenas a HPV4. Ambos os imunizantes estão licenciados para indivíduos de 9 a 45 anos de idade, no entanto as recomendações variam conforme idade e produto.

Considerando os estudos que mostraram eficácia de proteção ao redor de 95% com uma dose de vacina contra o HPV, a Organização Mundial da Saúde se posicionou de forma favorável à adoção de

um esquema de dose única até os 20 anos de idade em Programas Nacionais de Imunização. O Ministério da Saúde do Brasil passou a utilizar esse esquema, no início de abril de 2024, para meninos e meninas de 9 a 14 anos, com a adição de uma estratégia de resgate de adolescentes até 19 anos não vacinados, visando a ampliar o acesso ao imunizante e intensificar a cobertura vacinal. Com essa nova orientação, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), em seu informe de 15 de abril de 2024, atualizou os esquemas de vacinação com HPV4 e HPV9.

Outra atualização feita pelo Ministério da Saúde

foi a inclusão das pessoas portadoras de papilomatose respiratória recorrente como grupo vacinal prioritário: para esse grupo recomenda-se 3 doses (esquema 0, 2, 6 meses), administradas a partir de dois anos de idade.

Destaca-se que indivíduos imunocomprometidos de 9 a 45 anos devem receber três doses de HPV4 ou HPV9. Da mesma forma, pessoas de 9 a 45 anos que foram vítimas de abuso sexual, não vacinadas ou incompletamente vacinadas, precisam receber o esquema previsto em bula para a faixa etária, ou seja, duas doses de 9 a 14 anos ou três doses de 15 a 45 anos. 

Orientações para imunização contra o HPV

HPV4 (oferecida pelo PNI, SUS)

- ✓ **Meninas e meninos de 9 a 14 anos:** uma dose
- ✓ **Adolescentes de 15 a 19 anos nunca vacinados:** uma dose (estratégia temporária de resgate para as pessoas que perderam o período de vacinação)

HPV9 (disponível nas clínicas privadas de vacinação)

- ✓ **Indivíduos de 9 a 19 anos:** duas doses (0-6 meses)
- ✓ **Indivíduos de 20 a 45 anos:** três doses (0-2-6 meses)

*Veja o quadro abaixo para orientações nas pessoas que receberam HPV4 anteriormente.

Orientações para vacinação com HPV9 nos indivíduos que receberam anteriormente esquema completo ou incompleto de HPV4

Faixa etária de 9 a 19 anos	
Uma dose de HPV4	Dois meses após a dose de HPV4, iniciar esquema de duas doses de HPV9, com seis meses de intervalo (0-6 meses)
Duas ou três doses de HPV4	Doze meses após a última dose de HPV4, iniciar esquema de duas doses de HPV9, com seis meses de intervalo (0-6 meses)
Faixa etária de 20 a 45 anos	
Uma dose de HPV4	Dois meses após a dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses)
Duas doses de HPV4	Três meses após a segunda dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses)
Três doses de HPV4	Doze meses após a terceira dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses)

Referências
INFORME | SBIIm - Sociedade Brasileira de Imunizações 15 de abril de 2024. Esclarecimento sobre os esquemas em vigor das vacinas HPV. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/informe-sbim-esclarecimentos-vacinashpv-240415-v2.pdf>
NOTA TÉCNICA Nº 41/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/notatecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms>

Papel da imuno-histoquímica

na avaliação de lesões vulvares

▶ **Marcadores como p16, Ki-67 e p53 auxiliam na classificação dos subtipos clínicos na definição de prognóstico e tratamento**



Consultoria médica:
Dr. Aloísio Souza F. da Silva
Consultor médico em Anatomia Patológica
aloisio.silva@grupofleury.com.br



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



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



Dra. Mônica Stiepcich
Consultora médica em Anatomia Patológica
monicastiepcich@grupofleury.com.br



Dra. Patricia Maria Peresi
Consultora médica em Anatomia Patológica
patricia.peresi@grupofleury.com.br

O **câncer de vulva** é uma neoplasia ginecológica rara, correspondendo a cerca de 5% a 8% dos casos, tem origem escamosa na maioria das pacientes e se desenvolve por, pelo menos, dois mecanismos. Um deles está associado ao HPV (cerca de 40% das pacientes de câncer), sem mutação de *TP53*, e tem a lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) da vulva como precursora do carcinoma invasivo relacionado pelo HPV, sendo o HPV 16 responsável por mais de 70% dos casos, seguido pelo HPV 18 e HPV 33. O segundo se relaciona à mutação de *TP53*, e não com a infecção pelo HPV, e tem, como lesão precursora, a neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (NIVd), que apresenta uma progressão mais rápida para carcinoma invasivo, cerca de três a quase seis vezes maior que a HSIL. Recentemente, outra via patogênica HPV-independente foi descrita, envolvendo a mutação no gene *PIK3CA* e progressão de lesão intraepitelial vulvar exofítica diferenciada/acantose vulvar com diferenciação anômala (DEVIL/VAAD) para carcinoma verrucoso e carcinoma de células escamosas HPV-independente. O fato é que a nova terminologia divide as lesões vulvares de acordo com a presença ou a ausência de associação com o HPV.

Terminologia das lesões intraepiteliais escamosas de vulva

ISSVD 2015

- LSIL de vulva (LSIL de vulva, condiloma plano ou efeito do HPV)
- HSIL de vulva (HSIL de vulva, NIV tipo usual)
- NIV diferenciada

OMS 2020

- Lesões intraepiteliais escamosas associadas ao HPV: LSIL, HSIL
- NIV HPV-independente: NIV diferenciada, lesão intraepitelial vulvar exofítica diferenciada (DEVIL), acantose vulvar com diferenciação anômala (VAAD)

HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau;
LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau;
NIV: neoplasia intraepitelial vulvar.

Adaptado de Preti M, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:830-845.

A imuno-histoquímica (IHQ) exerce papel fundamental na avaliação complementar da análise histológica convencional de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas vulvares, que acometem mulheres em diferentes faixas etárias. Marcadores como p16, Ki-67 e p53 são os mais comumente utilizados para subclassificar as lesões de origem escamosa com a finalidade de caracterizar os subtipos clínicos e auxiliar a definição de prognóstico e tratamento. Especialmente em pacientes pós-menopausadas, a IHQ é indispensável para o diagnóstico diferencial de lesão HPV-associada e HPV-independente, uma vez que os aspectos histológicos são superponíveis nas duas entidades.

Nas lesões pré-neoplásicas, a IHQ ajuda a diferenciar esses

casos, sendo recomendada especialmente para os mais difíceis. Por exemplo, o p16 ajuda a caracterizar a HSIL de vulva, bem como a distinguir os quadros de atrofia da HSIL de vulva. No caso da NIVd, vale destacar a contribuição do p53, já que, nessas pacientes, há frequentemente mutações de *TP53*. Outros marcadores ainda podem ter utilidade no diagnóstico de lesões pré-neoplásicas não escamosas (veja o quadro na página 18).

Já no câncer de vulva, a IHQ com p16 e p53 pode identificar três subtipos clinicamente distintos, orientando o tratamento e o seguimento dessas pacientes. Inclusive, a categorização do carcinoma de células escamosas de vulva em subtipos HPV-associado e HPV-independente é considerada

mandatória pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O marcador p16 deve ser usado para reconhecer o envolvimento com o HPV, de modo que a presença de impregnação epitelial em bloco indica associação com genótipos de alto risco oncogênico. Em relação ao p53, quase todas as lesões relacionados ao HPV exibem um padrão tipo selvagem de *TP53*, enquanto os tumores e as lesões precursoras HPV-independentes geralmente exibem uma imunorreatividade anormal (um padrão "mutado" de *TP53*, que pode ser fortemente positivo ou completamente negativo). Por fim, os tumores HPV-associados e HPV-independentes com *TP53* tipo selvagem apresentam melhor prognóstico em comparação àqueles com mutações do *TP53*. ▶

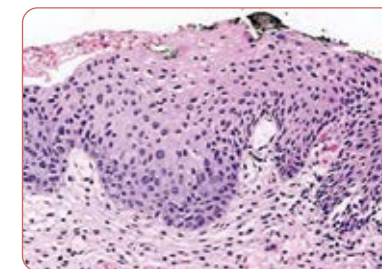


Imagem 1: Histologia de lesão intraepitelial escamosa vulvar de alto grau (hematoxilina-eosina, 400x).

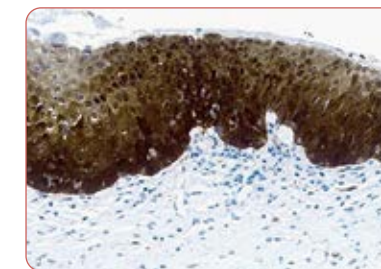


Imagem 2: Reação imuno-histoquímica para p16 em lesão intraepitelial vulvar. A marcação difusa é consistente com lesão de alto grau HPV-associada (400x).


IHQ nas lesões pré-neoplásicas e no carcinoma de células escamosas de vulva

Tipo de lesão	Achados de IHQ
Lesões pré-neoplásicas	
HSIL (relacionada ao HPV)	<ul style="list-style-type: none"> • p16: positividade em bloco; serve para diferenciar lesões intraepiteliais de baixo e alto grau • Ki-67: estende-se acima da camada basal em todo o epitélio; também positivo em lesões de baixo grau e processos reacionais, não sendo útil para diferenciar entre lesão de baixo e alto grau
NIVd (não relacionada ao HPV)	<ul style="list-style-type: none"> • p53: padrões de impregnação aberrantes • p16: sem impregnação em bloco • Ki-67: confinado às camadas basais Um painel com esses três marcadores ajuda a diferenciar HSIL da NIVd
Doença de Paget	Células com mucina (PAS-D ou alcian blue), mucicarmina, CK 7, GCDFP-15, GATA3
Melanoma <i>in situ</i>	Positividade para S100, Melan-A e HMB 45
Carcinoma de células escamosas	
HPV-associado	<ul style="list-style-type: none"> • p16: positividade epitelial em bloco
HPV-independente com p53 anormal	<ul style="list-style-type: none"> • p16: sem impregnação em bloco • p53: padrão mutado
HPV-independente com p53 selvagem	<ul style="list-style-type: none"> • p16: sem impregnação em bloco • p53: selvagem

HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau;
NIVd: neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada

Adaptado de Kortekaas et al. *Gynecol Oncol.* 2020;159:649-656; Preti et al. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32:830-845.

Em 2023, a Sociedade Europeia de Ginecologia Oncológica publicou uma atualização das diretrizes de manejo das pacientes com câncer de vulva. Na publicação, a entidade recomenda empregar a IHQ com p16 ou o teste molecular para HPV com o objetivo de classificar corretamente a associação da lesão com o HPV. Para o carcinoma HPV-independente e para a NIVd, o documento preconiza a IHQ com p53 (Oonk et al. 2023).

Ao solicitar exames para a avaliação de lesões vulvares, sobretudo as de alto grau ou diante de suspeita de malignidade, o fato é que o exame imuno-histoquímico oferece contribuição fundamental. A expressão desses marcadores específicos permite uma caracterização precisa da lesão e acelera a escolha da terapêutica mais apropriada, garantindo um manejo clínico mais eficaz e direcionado para cada paciente. 



Referências

1. Cohen PA, Anderson L, Eva L, et al. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(4):821-828.
2. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn EC, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol.* 2020;159:649-656.
3. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 20. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33:1023-1043.
4. Preti M, Joura E, Vieira-Baptista P, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32:830-845.
5. Salama AM, Momeni-Boroujeni A, Vanderbilt C, et al. Molecular landscape of vulvovaginal squamous cell carcinoma: new insights into molecular mechanisms of HPV-associated and HPV-independent squamous cell carcinoma. *Modern Pathol.* 2022;35:274-282.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited YYYY Mmm D]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>. Individual entity section.

fleury medicina e saúde | **Med**

ARTIGOS CIENTÍFICOS

EVENTOS

PODCAST

REVISTA MÉDICA

VIDEOAULAS

WEBMEETING

Acesse o perfil do FleuryMed no Instagram.

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



SIGA NOSSO PERFIL NO INSTAGRAM

e fique por dentro dos temas mais discutidos pela comunidade médica.

Conhecimento médico de referência



Endometriose

A CONTRIBUIÇÃO DA
ULTRASSONOGRAFIA
TRANSVAGINAL E DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
NO DIAGNÓSTICO E NO
MAPEAMENTO DE LESÕES

- ▶ Condição inflamatória crônica, a endometriose se caracteriza pela presença de tecido semelhante ao endométrio (glândula e estroma) fora da cavidade uterina. Afeta cerca de 10% a 15% das mulheres em idade fértil, 90% das mulheres com dor pélvica crônica e de 20% a 50% das mulheres inférteis. **Os sintomas mais importantes são dismenorreia, dispareunia, dor pélvica predominantemente cíclica, infertilidade, disquezia e disúria.**

A doença é tipicamente multifocal e se apresenta frequentemente de três formas¹:

superficial

ovariana

profunda

Dados de literatura mais recentes descrevem alguns achados de endometriose peritoneal na ultrassonografia e na ressonância magnética, porém as formas mais iniciais da endometriose podem ainda contribuir para resultados falso-negativos nos exames de imagem e não há um marcador sorológico disponível para essa condição.

Quando na forma profunda, a doença afeta mais frequentemente o tórax uterino, os ligamentos uterossacros, as regiões paracervicais, o septo retovaginal, os ovários, o trato digestivo (especialmente o retossigmoide), o ureter e a bexiga. Mais raramente podem ser encontradas lesões mais distantes no diafragma, na parede abdominal e nos pulmões.

A suspeição da endometriose baseia-se nos sintomas e no exame físico (toque vaginal, retal e exame especular), mas

isso não basta para a conclusão diagnóstica². A pobre correlação entre os sintomas e a gravidade da doença contribui para a dificuldade em obter um diagnóstico confiável de endometriose firmado apenas na apresentação clínica³.

Diversos estudos relataram que o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo da condição pode variar de sete a dez anos⁴. Vários métodos de imagem têm sido utilizados para a identificação não invasiva e o mapeamento pré-operatório das lesões endometrióticas, com destaque para a ultrassonografia transvaginal (USTV) e a ressonância magnética (RM) com protocolos dedicados.

O mapeamento por imagem das lesões é fundamental para a escolha do tratamento (clínico ou cirúrgico) mais adequado a cada caso e para o planejamento cirúrgico (uni ou multidisciplinar).

MÉTODOS DE IMAGEM

Os métodos de imagem são essenciais para reconhecer e mapear as lesões de endometriose, já que o último consenso da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) defende que a confirmação da condição deve ser feita por esses exames, ficando a laparoscopia reservada apenas para os casos sintomáticos com resultados de imagem negativos ou para aqueles tratados empiricamente e sem resposta clínica.⁵

A USTV é habitualmente o primeiro exame realizado pelas pacientes com suspeita clínica de endometriose. Tem, como principais vantagens, o baixo custo e a alta disponibilidade, mas depende da experiência do examinador⁶. Atualmente, pode ser usado como exame de *screening* em pacientes sintomáticas ou com suspeita clínica de endometriose através

da adoção de simples manobras adicionais ao protocolo de rotina, possibilitando a detecção de endometriose no sítio mais frequente, a região retrocervical⁷.

O estudo dedicado para a pesquisa de endometriose e para o mapeamento das lesões pode ser realizado por USTV e/ou RM e consiste na avaliação do andar superior do abdome e da pelve, incluindo aparelho urinário, diafragma, retroperitônio, parede abdominal e assoalho, além do reto, sigmoide, ureteres, bexiga e estruturas ligamentares, dentre outros.

Ambos os exames têm protocolo próprio e devem ser realizados após o preparo intestinal, que consiste na adoção de uma dieta sem resíduos, na véspera e no dia do exame, na utilização de laxante por via oral na véspera e na aplicação de um enema retal na hora que antecede o exame. O preparo intestinal aumenta a acurácia do diagnóstico das lesões intestinais, principalmente as de sigmoide proximal e regiões ileocecal e retrocervical⁸.

Além disso, a experiência do radiologista para realização do exame é determinante para um diagnóstico assertivo. Os profissionais envolvidos nesse diagnóstico devem ser treinados e possuir

conhecimentos inerentes à doença, podendo haver uma menor disponibilidade de médicos capacitados em algumas regiões do País.

Embora o custo do estudo específico com preparo intestinal por RM e ultrassonografia seja maior, as informações fornecidas pelos exames são fundamentais para a definição do tratamento. Vale a pena destacar que ambos podem ser realizados em qualquer fase do ciclo menstrual sem prejuízo diagnóstico. Da mesma forma, os dois exames podem ser realizados na mesma data, proporcionando mais comodidade à paciente (execução do exame no mesmo tempo e local, com preparo intestinal único) e maior assertividade ao médico prescritor, notadamente nos casos complexos de acometimento multifocal ou de extensão para a parede lateral ou assoalho pélvico.

As lesões de endometriose apresentam-se como placas ou nódulos nos locais de predileção citados anteriormente. Na USTV, as lesões são predominantemente hipoecoicas⁹ e, na RM, predominantemente hipointensas em T2, podendo ser identificados focos de tecido glandular, que são hiperintensos em T1.

A ultrassonografia pélvica por via abdominal e transvaginal com preparo intestinal

A ultrassonografia tem como vantagens o contato próximo com a paciente, permitindo uma anamnese detalhada e a possibilidade de correlacionar a área identificada com o transdutor com a queixa de dor. Como pontos negativos, há limitação em lesões muito volumosas (como miomas e endometriomas muito grandes), na avaliação de pacientes virgens que não podem realizar a USTV e na análise do diafragma, das regiões laterais da pelve e assoalho pélvico.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DA ULTRASSONOGRAFIA

VANTAGENS

- ✓ Método dinâmico (mobilidade das estruturas para avaliação de aderências)
- ✓ Capacidade de detectar lesão intestinal pequena e múltiplos focos intestinais
- ✓ Própria para identificar lesões peritoneais ou vesicais pequenas
- ✓ Disponibilidade e custo

DESVANTAGENS

- ✗ Dependente de operador
- ✗ Curva de aprendizado mais demorada
- ✗ Campo limitado em caso de lesões volumosas
- ✗ Limitação em virgens (exame suprapúbico)

Ressonância magnética com preparo intestinal

A principal vantagem da RM do abdome e da pelve com preparo intestinal é a possibilidade de avaliação global da cavidade abdominal, que permite o mapeamento das lesões, desde o diafragma ao assoalho da pelve, identificando a doença multifocal e com extensão extrapélvica com maior facilidade.

Outra contribuição de destaque é a avaliação da distorção da anatomia pélvica promovida pela endometriose, assim como o fornecimento de informações para conduta cirúrgica, permitindo determinar a relação com estruturas nobres, tais como nervos e vasos pélvicos, ureter e paramétrio. Essa análise pode ser fundamental no grupo de pacientes com indicação de cirurgia. A RM contribui ainda na caracterização de lesões anexiais que, porventura, sejam duvidosas à ultrassonografia. Como ponto negativo, tem um custo maior e maior susceptibilidade a artefatos de movimentação.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA¹⁰

VANTAGENS

- ✓ Amplo campo (obesidade, lesão volumosa, casos mais complexos)
- ✓ Exame de eleição em pacientes virgens
- ✓ Maior acurácia no diagnóstico dos endometriomas
- ✓ Ideal para identificar lesões neurais, no diafragma e no assoalho pélvico¹¹
- ✓ Não dependente de operador (discussão a distância)

DESVANTAGENS

- ✗ Custo
- ✗ Disponibilidade
- ✗ Curva de aprendizado
- ✗ Claustrofobia
- ✗ Lesões pequenas
- ✗ Artefatos de movimento

O MAPEAMENTO POR IMAGEM DAS LESÕES É FUNDAMENTAL PARA A ESCOLHA DO TRATAMENTO (CLÍNICO OU CIRÚRGICO) MAIS ADEQUADO A CADA CASO

Referências bibliográficas

1. Pedrassani M, Guerriero S, Pascual MÁ, Ajossa S, Graupera B, Pagliuca M, et al. Superficial endometriosis at ultrasound examination – a diagnostic criteria proposal. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 27;13(11):1876.
2. Chapron C, Dubuisson J-B, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9(2):115–9.
3. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(7).
4. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod*. 2003;18(4):756–9.
5. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE Guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;pp. 1–26.
6. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod*. 2009;24(3):602–7.
7. Young SW, Jha P, Chamie L, Rodgers S, Kho R, Horrow MM, et al. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus on Routine Pelvic US for Endometriosis. *Radiology*. 2024;311(1):e232192.
8. Ros C, Martínez-Serrano MJ, Rius M, Abrão MS, Munrós J, Martínez-Zamora MA, et al. Bowel preparation improves the accuracy of transvaginal ultrasound in the diagnosis of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: a prospective study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(7):1145–1151.
9. Chamie LP, Pereira RM, Zanatta A, Serafini PC. Transvaginal US after bowel preparation for deeply infiltrating endometriosis: protocol, imaging appearances, and laparoscopic correlation. *Radiographics*. 2010;30(5):1235–1249.
10. Chamie LP, Blasbalg R, Pereira RMA, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. *Radiographics*. 2011;31(4):E77–100.
11. Chamie LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis: clinical characteristics and imaging findings. *Radiographics*. 2018;38(1):309–328.



Dr. Ricardo Emanuel é Oncologista Clínico e Coordenador da Oncologia D'Or / Hospital São Lucas em Sergipe e Oncologista Clínico do Hospital de Urgência de Sergipe. Tem Residência em Oncologia Clínica pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo/USP e MBA em Gestão de Saúde pela FGV.

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

O avanço no tratamento do câncer de mama tem ampliado a sobrevida das pacientes e permitido uma abordagem terapêutica cada vez mais personalizada. Contudo, ainda existem controvérsias quanto à indicação da quimioterapia, e o manejo ideal requer discussão multidisciplinar envolvendo mastologista, radiologista, oncologista, clínico e patologista, garantindo uma avaliação integrada antes da definição do tratamento.

Nesse contexto, testes genômicos têm ganhado importância como estratégia de individualização do tratamento. Como é o caso do Oncotype DX[®], um teste que avalia o perfil molecular do tumor de mama individual, estimando o risco de recorrência em 10 anos e contribuindo muito na conduta clínica. O teste consiste na análise de 21 genes por RT-PCR, 16 dos quais relacionados ao tumor acrescido de 5 genes de referência.

O resultado é expresso como *recurrence score* (RS) em 10 anos na vigência de tamoxifeno adjuvante.

A seguir, apresentamos o caso de uma paciente de 60 anos, sem comorbidade ou antecedentes familiares oncológicos, que aos 57 anos e pós-menopausada foi submetida a uma quadrantectomia com linfadenectomia por um carcinoma invasivo tipo não especial.

O exame anatomopatológico mostrou um tumor de 0,7 cm, grau histológico II, Grau Nuclear 3, sem invasão angiolinfática ou perineural, com margens livres e sem acometimento linfonodal (0/12). Foi realizado exame imuno-histoquímico que apresentou receptor de estrógeno 98%, receptor de progesterona negativo, HER-2 negativo e Ki-67 15%.

Durante reunião multidisciplinar, a equipe médica optou diretamente pela hormonioterapia, considerando tratar-se de uma paciente na pós-

menopausa, com tumor grau II e receptor de estrógeno forte.

No entanto, em discussão com a paciente e usando a calculadora da Universidade do Tennessee*, foi visto que a paciente tinha uma probabilidade pré-teste de 41% para estar no grupo do Oncotype DX[®] de alto risco.

Com isso, para uma decisão mais assertiva, recomendamos que a paciente prosseguisse com a realização do Oncotype DX[®], mesmo em um caso de tumor T1b. O resultado do RS confirmou a previsão de alto risco, com uma pontuação de 33.

A paciente recebeu quatro ciclos de quimioterapia com docetaxel e ciclofosfamida (TC X 4), tratamento realizado entre os meses de novembro de 2021 e fevereiro de 2022.

Recebeu, ainda, radioterapia adjuvante, e desde fevereiro do mesmo ano faz uso de anastrozol 1 mg oral, além de ácido zoledrônico 4 mg a cada seis meses. ◼

Conclusão

A realização do Oncotype DX[®] foi fundamental na decisão do melhor tratamento para essa paciente, que segue até hoje sem evidência de doença.

*A Calculadora da Universidade do Tennessee é uma ferramenta utilizada para estimar o benefício potencial de intervenções terapêuticas, como quimioterapia, com base em fatores clínicos e biológicos específicos da paciente tratamento, como taxa de sobrevida e risco de recorrência.



f | Genômica

A melhor decisão

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

Com o teste
oncotypeDX[®]
é possível prever com
segurança o benefício
da quimioterapia

O que é oncotypeDX[®]?

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

Assessoria

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

COMO solicitar oncotypeDX[®]?

- ✓ 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)



Agora coberto pela GEAP Saúde

Único teste multigênico que prediz o efeito do tratamento de quimioterapia e o prognóstico da doença, o teste **Oncotype DX[®]** está sendo disponibilizado, desde o mês de outubro, pela operadora de planos de saúde para servidores públicos.

Com o teste **oncotypeDX[®]**, suas pacientes contarão com benefícios como:

- ✓ Avaliação do risco de recorrência;
- ✓ Determinação da necessidade de quimioterapia pós-operatória;
- ✓ Resultados rápidos em até 20 dias corridos após a chegada do material em São Paulo.



OS ESTUDOS **TAILORx** E
RxPONDER ESTABELECEM
O TESTE **ONCOTYPE DX[®]**
COMO O PADRÃO DEFINITIVO
DE TRATAMENTO



oncotypeDX[®]
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

GrupoFleury

Toxoplasmose

CONGÊNITA



▶ Como interpretar as sorologias durante a gestação e quando pesquisar a infecção no feto

Consultoria médica:



Dra. Carolina Lázari
Consultora médica em infectologia
carolina.lazari@grupofleury.com.br



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



Dra. Joelma Queiroz Andrade
Consultora médica em medicina fetal
joelma.andrade@grupofleury.com.br



Dra. Luciana Carla Longo e Pereira
Consultora médica em medicina fetal
luciana.longo@grupofleury.com.br



Dr. Mário H. Burlacchini de Carvalho
Consultor médico em medicina fetal
mario.carvalho@grupofleury.com.br



Dra. Paola Cappellano Daher
Consultora médica em infectologia
paola.cappellano@grupofleury.com.br

Considerada uma das infecções de distribuição mundial, a toxoplasmose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular obrigatório e onipresente, que infecta os humanos por meio da ingestão de carne crua ou malcozida com bradizoítos do *T. gondii* ou de alimentos contaminados por seus oocistos, provenientes de água, solo, lixo ou caixas de areia contaminados com fezes de felinos. A mãe também transmite a doença para o feto por via transplacentária. Já a aquisição por transplante de órgãos e tecidos ou exposição laboratorial é rara.

Cerca da metade dos casos de infecção pós-natal é assintomática, embora possam se observar manifestações leves, inespecíficas e autolimitadas, com sinais e sintomas como febre, mal-estar, cefaleia, fadiga, exantema maculopapular e linfadenopatia. A síndrome da toxoplasmose congênita, por outro lado, pode cursar com graves quadros, tanto os passíveis de detecção por meio de exames ultrassonográficos fetais quanto os vistos apenas ao nascimento ou, ainda, mais tardiamente, durante a infância.

O risco de transmissão vertical aumenta muito quando a primoinfecção da mãe ocorre durante a gestação, sendo crescente quanto maior for a idade gestacional no momento da aquisição da infecção, podendo variar de 6% a 70%. As manifestações clínicas fetais e neonatais, por sua vez, são mais frequentes e graves quando a transmissão materno-fetal se dá no início da gravidez, especialmente se a gestante não receber tratamento. Já nas situações de reinfeção por um genótipo diferente de toxoplasma ou de reativação de infecção latente na gravidez, raramente se verifica transmissão da mãe para o feto.

Epidemiologia

A toxoplasmose tem maior incidência em regiões de clima tropical. Mundialmente, há mais de 200 mil casos da forma congênita por ano e, no Brasil, as estimativas dão conta de 5-23 crianças infectadas a cada 10 mil nascidos vivos. Alguns estudos mostram soroprevalência de IgG em gestantes de cerca de 60%.

Rotina sorológica

Devido à alta prevalência da doença no Brasil, recomenda-se a triagem da infecção na gestante na primeira consulta de pré-natal, com a realização de sorologia para detecção de IgG e IgM específica, acompanhada de avides de IgG, quando há presença de anticorpos IgM. O ideal é fazer essa pesquisa sorológica já no período pré-concepcional para que a mulher não imune que planeja engravidar adote as medidas higienodietéticas adequadas mesmo antes da concepção (box).

Nas gestantes suscetíveis (com pesquisa de IgM e IgG negativa), a sorologia deve ser repetida a cada trimestre ou a cada

dois meses. Essas mulheres também precisam receber as orientações para a prevenção de aquisição da toxoplasmose (veja a lista de medidas profiláticas na página 52).

Na presença de infecção, os anticorpos IgM tornam-se positivos após duas semanas e podem persistir por anos. Já os da classe IgG atingem os níveis de pico entre seis e oito semanas depois e diminuem nos dois anos seguintes, mas permanecem positivos. O teste de avides de IgG ajuda a determinar o período da infecção: diante de alta avides, o episódio provavelmente ocorreu há mais de 12 semanas e, diante de avides baixa, ocorreu há menos de três meses. Assim, a presença de alta avides de IgG no primeiro trimestre gestacional torna improvável que a mulher tenha adquirido a toxoplasmose durante a gravidez.

Diante de uma provável infecção aguda adquirida na gravidez, recomenda-se iniciar a espiramicina o mais rapidamente possível tanto em gestantes sintomáticas quanto em gestantes assintomáticas para reduzir o risco de toxoplasmose congênita, bem como proceder à pesquisa de infecção no feto (veja em *confirmação diagnóstica pré-natal*).

Interpretação dos resultados das sorologias para toxoplasmose e conduta sugerida

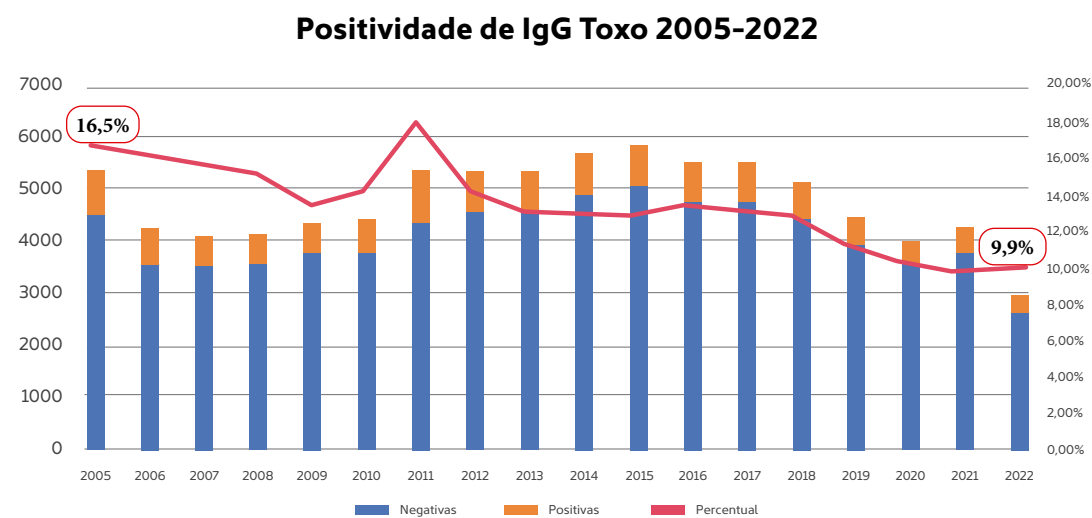
Sorologias	Interpretação	Conduta
IgM e IgG negativas	Gestantes suscetíveis	Fornecer orientações preventivas higienodietéticas. Repetir a sorologia a cada dois ou três meses
IgM negativa e IgG positiva	Infecção passada ou prévia à gestação	Não há necessidade de repetir a sorologia
IgM positiva e IgG negativa ou indeterminada	Infecção aguda recente ou reação cruzada	Checar sorologias pré-gestacionais ou de gestação pregressa. Repetir o teste em duas semanas e comparar ascensão de títulos e positividade da IgG. Iniciar espiramicina (1 g por via oral, três vezes ao dia) e discutir investigação de infecção fetal por amniocentese se a IgG se tornar positiva, o que confirma a infecção aguda
IgM e IgG positivas	Infecção aguda ou infecção pregressa com IgM residual	Avaliar título da avides de IgG para datar a infecção. Na dúvida, iniciar espiramicina

DADOS SOBRE TOXOPLASMOSE

Uma análise de dados de sorologias para toxoplasmose, realizadas no Grupo Fleury em gestantes, no período de 2005 a 2022, mostrou que a soroprevalência de IgG nessa população é baixa e vem caindo ao longo dos anos (figura 1). Cabe ressaltar que tal tendência pode não refletir o que ocorre na população geral, considerando que se trata de um recorte

para mulheres em idade fértil de segmento socioeconômico mais alto. Por outro lado, a mediana de idade entre aquelas com IgG reagente (>6,0) tendeu a aumentar ao longo dos anos, um indicador de que a infecção deve estar ocorrendo mais tardiamente na população, além de uma possível influência da tendência de as mulheres engravidarem mais tarde.

Figura 1. Positividade de IgG para toxoplasmose

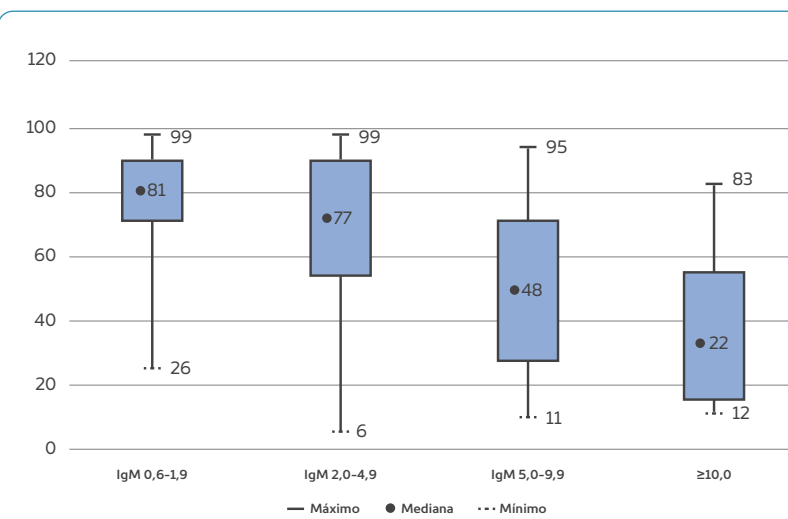


Já na análise dos dados relativos à IgM, encontrou-se número de infecções supostamente agudas muito baixo, visto que a proporção de resultados reagentes ($\geq 0,6$) foi inferior a 2%. Ademais, dentre as pacientes com IgM reagente que realizaram o teste de avidéz, a maioria (80%) apresentou avidéz superior a 60%, o que apontou infecção antiga (mais que três meses), com IgM residual.

A análise conseguiu estabelecer certa correlação

entre o índice observado na leitura da IgM e a respectiva avidéz de IgG: a mediana da avidéz foi tanto menor quanto maior o índice da IgM. Entre as gestantes com índices de IgM abaixo de 5,0, 86% apresentaram avidéz compatível com infecção crônica e somente 1,9% tinha avidéz baixa (<30%), sugestiva de infecção recente. A proporção de quadros agudos mostrou-se maior nas pacientes com índice igual ou superior a 5,0 e, particularmente, igual ou superior a 10,0 (39% e 58% com avidéz baixa, respectivamente).

Figura 2. Variação da avidéz conforme índice de IgM



É preciso fazer a ressalva de que os índices fornecidos por cada plataforma de sorologia variam conforme o princípio do método, de modo que esses valores são aplicáveis somente aos exames feitos no Grupo Fleury.

Confirmação diagnóstica pré-natal

Os achados ultrassonográficos de toxoplasmose no feto são inespecíficos e incluem ventriculomegalia, calcificações intracranianas, microcefalia, sangramento intracraniano, ascite, hepatosplenomegalia, placentomegalia, derrame pericárdico, derrame pleural, restrição de crescimento e hidropsia. A confirmação da infecção fetal, portanto, depende de amniocentese para detecção do DNA do toxoplasma por PCR no líquido amniótico, com idade gestacional >18 semanas e, pelo menos, quatro semanas após o provável momento de aquisição da infecção. A pesquisa de DNA no sangue periférico materno tem pouca utilidade, uma vez que, no momento da suspeita, geralmente já não há mais parasitemia detectável e, mesmo que o resultado seja positivo, não significa que tenha ocorrido a transmissão transplacentária.

Tratamento

Se a pesquisa de infecção fetal por PCR for negativa, a espiramicina é mantida até o fim da gestação e a gestante deve ser acompanhada com ultrassonografia mensalmente. Já se a pesquisa for positiva, a espiramicina é substituída pelo esquema tríplice (sulfadiazina 3 g/dia, pirimetamina 50 mg/dia e ácido fólico 15 mg/dia) até o parto, com acompanhamento ultrassonográfico quinzenal. A presença de soroconversão com achados de ultrassom, mesmo na impossibilidade de confirmar infecção fetal com PCR, indica a prescrição dos três fármacos. Quando a gestante é tratada, deve-se realizar hemograma a cada 15 dias para monitorar o aparecimento de efeitos adversos de toxicidade medular, como anemia, leucopenia e plaquetopenia.

O tratamento pré-natal da toxoplasmose reduz o risco de manifestações clínicas graves e sequelas neurológicas tardias. Nos casos não tratados, o prognóstico é pior e pode haver desenvolvimento de déficit de visão, déficit neurológico e atraso no desenvolvimento.

Se a doença aguda ocorrer após 32 semanas de gestação, deve-se iniciar imediatamente o esquema tríplice, mas sem realizar a amniocentese pela elevada taxa de transmissão vertical e curto período de tempo para tratar a infecção.

Seguimento pós-pesquisa do toxoplasma no líquido amniótico

PCR no LA negativo

Manter espiramicina e USG mensal

PCR no LA positivo

- USG quinzenal
- Sulfadiazina 3 g/dia, pirimetamina 50 mg/dia e ácido fólico 15 mg/dia
- Hemograma quinzenal

Avaliação do RN de mãe com infecção recente

Cerca de 75% dos recém-nascidos com toxoplasmose congênita não apresentam sinais aparentes ao nascimento. Entre os sintomáticos, a tríade clássica de manifestações inclui retinocoroidite, calcificações intracranianas e hidrocefalia. Observam-se formas graves em um terço dos casos, com as seguintes manifestações:

- Neurológicas: micro ou macrocefalia, convulsões, nistagmo, hidrocefalia, calcificações cerebrais, meningoencefalite
- Oftalmológicas: microftalmia, retinocoroidite, estrabismo
- Estatura: tamanho pequeno para a idade gestacional
- Hepatosplenomegalia
- Linfadenopatia generalizada
- Icterícia
- Trombocitopenia, anemia e petéquias
- Exantema maculopapular

Recém-nascidos a termo usualmente exibem formas mais leves da doença, enquanto os prematuros podem ter apresentações mais graves. Alguns fetos que foram afetados gravemente podem evoluir para óbito intraútero ou em poucos dias após o nascimento.

Já os assintomáticos ao nascimento, com IgM positiva ou IgG em ascensão, devem receber tratamento por três meses. O acompanhamento precisa ser frequente para avaliar o desenvolvimento neurológico e acompanhar as funções oftalmológicas e auditivas. Sequelas tardias podem ocorrer, tais como perda de visão, déficits motores, dificuldade de aprendizado, dificuldade intelectual, perda auditiva e anormalidades endócrinas.

MEDIDAS PROFILÁTICAS

As gestantes devem receber as orientações higienodietéticas para a prevenção da toxoplasmose, tais como:

- ✓ Lavar as frutas e verduras adequadamente antes do consumo;
- ✓ Não ingerir ovos ou carnes cruas ou malcozidas. Dar preferência às carnes congeladas;
- ✓ Evitar o consumo de água não filtrada. A água deve ser tratada ou fervida;
- ✓ Utilizar facas diferentes para cortar carnes, vegetais ou frutas;
- ✓ Evitar contato com material passível de contaminação com fezes de gato, como solo, gramado e caixas de areia, ou utilizar luvas nas manipulações desses materiais;
- ✓ Alimentar gatos domésticos com carnes bem cozidas ou rações comerciais. Lavar diariamente o local onde há depósito das fezes de gatos. ◻



Referências bibliográficas

Infeções congênitas. In: Zugaib. Tratado de Obstetrícia, 3ª ed. 2016.
Kota AS, Shabbir N. Congenital toxoplasmosis. NCBI Books. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545228/>. June 26, 2023.
Protocolo Febrasgo - Toxoplasmose e gravidez. N° 23, 2021.



EDUCAÇÃO EM GENÔMICA E MEDICINA DE PRECISÃO

A **Geneaxis** é formada por um grupo de médicos e cientistas dedicados a desvendar os segredos da genética e da genômica, visando promover saúde individualizada e disseminar conhecimento para os pacientes, clientes e colegas da área da saúde.

Para conhecer o grupo e ter acesso a cursos, confira o QR Code:



E visite nossas redes sociais:

@geneaxis Geneaxis

geneaxis



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

INVESTIGAÇÃO GENÉTICA DO

transtorno do espectro **autista**

E DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

A contribuição DA GENÉTICA

Considera-se que fatores genéticos estejam envolvidos em grande parte dos casos de DI e de TEA sem etiologia definida. Apesar de variadas, as causas genéticas dessas condições assemelham-se e englobam desde aneuploidias e mutações gênicas, geralmente *de novo* em um

único gene, até variações no número de cópias gênicas (CNV), como deleções e duplicações, e alterações em múltiplos genes, entre outras.

Em muitos casos, referidos como quadros sindrômicos clinicamente reconhecíveis, a combinação das características

fenotípicas apresentadas deriva de uma mutação genética específica, permitindo um diagnóstico clínico. Contudo, a despeito de sinais e sintomas evidentes, em boa parte das vezes não há como determinar a etiologia. Nessas situações, os recursos laboratoriais podem ser relevantes.

► Painel genético para TEA e condições associadas pode auxiliar o diagnóstico diferencial e o aconselhamento familiar

Devido à sua alta prevalência, tanto a deficiência intelectual (DI) quanto os transtornos do espectro autista (TEA) são condições mundialmente relevantes. Enquanto a DI afeta de 1% a 3% da população geral, dados de estudos norte-americanos publicados em 2023 mostraram que uma em cada 36 crianças com oito anos de idade tem TEA naquele país.

Caracterizada por déficit de função intelectual, associado a uma limitação significativa nas habilidades adaptativas, a DI tem geralmente início antes dos 18 anos. O TEA,

por sua vez, é considerado um distúrbio do neurodesenvolvimento marcado por graus variados de comprometimento na interação social, na comunicação e na linguagem, associados a uma gama restrita de interesses e atividades, que tendem a ser realizados de modo repetitivo.

Tanto a DI quanto o TEA podem se manifestar de forma isolada ou estarem combinados a diferentes comorbidades, como epilepsia, transtornos psiquiátricos, alterações comportamentais e outros sintomas neurológicos.

O diagnóstico etiológico desses quadros frequentemente configura um desafio. A abordagem deve abranger uma história clínica completa, incluindo informações do pré-natal e do nascimento e história familiar, se possível de três ou mais gerações anteriores, além de exame físico e neurológico minuciosos, com atenção para o registro de mínimas alterações. As informações obtidas nessa primeira avaliação direcionam os testes laboratoriais pertinentes à investigação do quadro.

Por que fazer a avaliação genética em uma criança com TEA ou DI

1. Esclarecer a etiologia
2. Determinar o prognóstico e o curso clínico
3. Discutir o mecanismo genético envolvido e o risco de recorrência na família, promovendo aconselhamento genético
4. Auxiliar as escolhas de tratamento
5. Evitar investigação e testes diagnósticos desnecessários
6. Ajudar a obtenção de informações relacionadas ao rastreamento, ao manejo e ao tratamento de possíveis complicações associadas ao quadro
7. Fornecer suporte familiar direcionado ao quadro específico
8. Permitir melhor acesso a protocolos específicos de pesquisa



Adaptado de: *Pediatrics*. 2014; 134: e903-e918.

Os rearranjos cromossômicos COMO CAUSAS FREQUENTES

Os rearranjos cromossômicos, que podem resultar em deleções ou duplicações de parte de um cromossomo, usualmente abrangendo vários genes, estão entre as principais causas genéticas de diversos quadros, especialmente os neurológicos de início na infância, que cursam com atraso global do desenvolvimento, DI e TEA.

As consequências clínicas dessas alterações são, em geral, determinadas pela localização e pelo tipo de rearranjo, bem como pelo seu tamanho e pela função dos genes envolvidos. Com frequência, essas anomalias têm uma extensão muito pequena (<5-10 megabases) para que sejam detectadas pelos métodos citogenéticos convencionais, como o cariótipo. Nesse contexto, a hibridação genômica comparativa por SNP/CGH-*array* ganha destaque e configura um dos métodos de escolha para tal investigação.

Plataforma de triagem genômica de alta resolução, caracterizada por arranjo com sondas para identificação de CNV e

polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), o SNP/CGH-*array* analisa múltiplos loci do genoma simultaneamente, sem limitação. Dessa forma, detecta variações no número de cópias gênicas, isodissomia uniparental e perda de heterozigidade, presentes em síndromes de microdeleção, microduplicação, falhas de *imprinting* ou rearranjos cromossômicos complexos, constituindo-se em uma ferramenta diagnóstica importante na suspeita de síndromes neurológicas genéticas que cursam com DI ou TEA.

Para a realização do teste, o Fleury Genômica mantém parceria com a Agilent Technologies®, dispondo, assim, de duas plataformas de triagem genômica – SNP/CGH de 180K e SNP/CGH de 400K. Os dois exames têm seus resultados analisados por softwares específicos para essa aplicação e são interpretados pela equipe de Genética Clínica do Fleury Genômica, com base no contexto de cada paciente, o que possibilita uma conclusão mais precisa sobre o quadro e o correto aconselhamento da família.

SNP/CGH-*array* de 400K e 180K

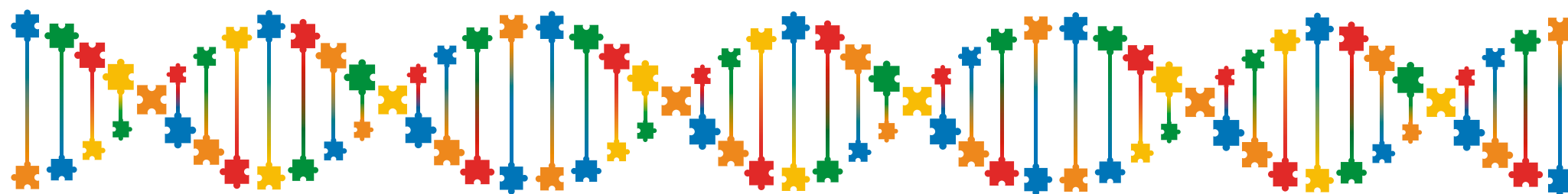
Método

Plataforma de triagem genômica de alta resolução (Agilent Technologies®) por arranjo com sondas CNV e SNP

Amostra

Sangue periférico ou saliva*

*disponível apenas para solicitações via plataforma on-line fleurygenomica.com.br



A origem em MUTAÇÕES PONTUAIS

As pesquisas em relação ao TEA e à DI estão progredindo cada vez mais na identificação de genes de risco para tais quadros, sobretudo nos casos esporádicos em que a ocorrência de mutações *de novo* pode ser a causa do distúrbio.

Além disso, algumas doenças sabidamente de herança mendeliana conferem manifestações do espectro autista ou de comprometimento cognitivo e, de acordo com o quadro clínico, podem ser rastreadas nesses pacientes.

É nesse contexto que ganha destaque o painel genético para pesquisa dos TEA e condições associadas, o qual tem utilidade tanto para auxiliar o diagnóstico etiológico do quadro quanto para o estabelecimento de uma relação genótipo-fenótipo, assim como para o diagnóstico diferencial e o aconselhamento da família.

Painel genético para autismo

Método

NGS das regiões codificantes e adjacentes aos éxons de 229 genes. O ensaio permite a identificação de variantes de nucleotídeo único (SNVs), pequenas inserções e deleções (INDELS), bem como variações no número de cópias (CNVs) que compreendam três ou mais éxons dos genes estudados.

Genes analisados

ACSL4, ADNP, ADSL, AFF2, AHDC1, AHI1, ALDH5A1, ANK2, ANK3, ANKRD11, AP1S2, AP4B1, AP4M1, ARHGEF9, ARID1A, ARID1B, ARX, ASXL1, ASXL2, ATP1A3, ATP6AP2, ATRX, AUTS2, BCL11A, BDNF, BRAF, BRD4, BRSK2, BRWD3, C12orf57, CACNA1A, CACNA1C, CACNA1D, CACNA2D3, CAMK2A, CAMK2B, CASK, CC2D1A, CDK13, CDKL5, CHAMP1, CHD2, CHD3, CHD7, CHD8, CIC, CLCN4, CNKSR2, CNOT3, CNTN4, CNTNAP2, CRADD, CRBN, CREBBP, CSNK2A1, CTCF, CTNNA1, CUL3, CUL4B, DDX3X, DEAF1, DHCR7, DLGAP2, DLG3, DMD, DNMT3A, DYRK1A, EHMT1, EIF2S3, EP300, FGD1, FLNA, FMR1, FOLR1, FOXP1, FOXP2, FRMPD4, FTSJ1, GABRB3, GATAD2B, GATM, GDI1, GNAI1, GPC3, GRIA3, GRIK2, GRIN2B, HCN1, HDAC4, HDAC8, HEPACAM, HERC2, HNRNPK, HNRNPU, HOXA1, HPRT1, HUWE1, IL1RAPL1, IQSEC2, KANSL1, KAT6A, KAT6B, KATNAL2, KCNH1, KDM5B, KDM5C, KDM6A, KDM6B, KIF1A, KIRREL3, KMT2C, KMT2D, KMT5B (SUV420H1), L1CAM, MAGEL2, MAN1B1, MAOA, MBD5, MECP2, MED12, MED13, MED13L, MED23, MEF2C, MEIS2, MID1, MSL3, MYT1L, NAA10, NBEA, NDP, NEXMIF (KIAA2022), NF1, NFIX, NHS, NIPBL, NLGN3, NLGN4X, NR2F1, NR4A2, NRXN1, NSD1, NSD2 (WHSC1), NSUN2, NTNG1, OCRL, OFD1, OPHN1, PACS1, PAFAH1B1, PAK3, PCDH19, PHF3, PHF6, PHF8, PHIP, PIK3R2, PLP1, PNKP, POGZ, PPM1D, PPP2R5D, PQBP1, PTCHD1, PTEN, PTPN11, PUF60, RAB39B, RAD21, RAI1, RBFOX1, RELN, RIMS1, RORA, RPL10, RPS6KA3, SATB2, SCN1A, SCN2A, SET, SETBP1, SETD2, SHANK2, SHANK3, SLC16A2, SLC6A1, SLC9A6, SLC9A9, SMARCA2, SMARCA4, SMC1A, SMC3, SMS, SNRPN, SOX5, SRCAP, ST3GAL3, STXB1, SYN1, SYNGAP1, TAF1, TAOK1, TBC1D23, TBL1XR1, TBRI, TCF20, TCF4, TCF7L2, TNRC6B, TRAPP9, TRIO, TRIP12, TSC1, TSC2, TTI2, TUSC3, UBE2A, UBE3A, UPF3B, USP7, VPS13B, WDFY3, YY1, ZBTB18, ZDHHC9, ZEB2, ZNF292 e ZNF711.

Amostra

Sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta)*

* disponível apenas para solicitações via plataforma on-line fleurygenomica.com.br

O sequenciamento completo do exoma e do DNA mitocondrial como RECURSO DIAGNÓSTICO

Especialmente quando um fenótipo não exibe um padrão de uma síndrome clínica bem definida ou em quadros com sintomas que se sobrepõem entre variadas condições, é possível optar pelo sequenciamento completo do exoma e do DNA mitocondrial para a investigação dos quadros neurológicos de origem presumidamente genética. Nesse contexto, o teste também possibilita confirmação diagnóstica quando outros exames se mostraram negativos.

Conjunto de todos os éxons do genoma humano, o exoma é a

parte do genoma que contém as regiões codificadoras dos mais de 20.000 genes do corpo humano, justamente na qual se encontra a grande maioria das alterações responsáveis pelas doenças genéticas. O sequenciamento dessa porção analisa detalhadamente essas regiões codificantes, de forma simultânea e a partir de uma única amostra de sangue, saliva ou *swab* de bochecha, configurando um recurso importante na avaliação diagnóstica de muitas doenças de origem genética. Ademais, o teste analisa o genoma mitocondrial, no qual alterações

podem estar associadas à etiologia de alguns quadros.

Os resultados do sequenciamento do exoma e DNA mitocondrial são acompanhados de um laudo interpretativo produzido individualmente, conforme a história médica do paciente. Vale ressaltar que, no teste realizado pelo Fleury Genômica, as variantes de significado indeterminado (VUS) encontradas e, posteriormente, reclassificadas são notificadas ao médico solicitante e um novo laudo é emitido.

Exoma e análise do DNA mitocondrial

Método

Captura do exoma e do genoma mitocondrial e sequenciamento massivo paralelo, que inclui análise de SNV, indel e CNV, tudo por NGS. As variantes identificadas podem ser selecionadas de acordo com a avaliação dos consultores médicos e técnicos para um estudo adicional com metodologia complementar Sanger, que visa a confirmar a presença e a segregação dessas variantes, utilizando uma análise em conjunto dos resultados das amostras do paciente e de seus genitores (quando disponíveis).

Amostra

Sangue periférico ou saliva/*swab* (kit de coleta)*

*disponível apenas para solicitações via plataforma on-line fleurygenomica.com.br

A síndrome do X frágil como DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Causa frequente de deficiência intelectual hereditária e distúrbios do comportamento, a síndrome do X frágil afeta homens e mulheres, embora, no sexo feminino, seja geralmente menos grave.

A doença deriva de uma mutação completa no gene *FMR1*, localizado no cromossomo X, que se caracteriza por uma expansão de repetições de três nucleotídeos – citosina-guanina-guanina, ou CGG. Enquanto a população geral tem um número de repetições que varia de 5 a 44, as pessoas acometidas pela síndrome apresentam mais de 200 trinucleotídeos CGG, o que leva ao silenciamento do *FMR1*. Dessa forma, o gene deixa de produzir a proteína FMRP, necessária para as funções cerebrais cognitivas e comportamentais.

Existem ainda indivíduos que possuem entre 55 e 200 trinucleotídeos, considerados portadores da pré-mutação. Em tais casos, como ainda há produção da proteína, não ocorre deficiência intelectual, mas, nesse grupo, cerca de 30-40% dos homens e 5-10% das mulheres acima de 50 anos podem evoluir para a síndrome de tremor-ataxia, que se manifesta por

tremor do tipo parkinsonismo, marcha atáxica e declínio cognitivo. Além disso, 25% das portadoras desenvolvem falência ovariana precoce.

O diagnóstico da mutação e da pré-mutação no *FMR1* é feito pela análise desse gene por meio de uma plataforma baseada em PCR e eletroforese capilar automatizada. O cariótipo com meio deficiente em ácido fólico para detecção do sítio frágil do X caiu em desuso porque, apesar de indicar a presença da mutação completa quando positivo, não afasta o diagnóstico quando negativo – dada sua baixa sensibilidade – e não consegue detectar a pré-mutação.



Teste molecular para síndrome do X frágil

Método

PCR e eletroforese capilar para detectar tamanhos de repetições CGG da região 5' do gene *FMR1*

Gene analisado

FMR1

Amostra

Sangue periférico ou saliva/*swab* (kit de coleta)*

*disponível apenas para solicitações via plataforma on-line fleurygenomica.com.br

MAIS DE 200 EXAMES

genéticos

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

Para médicos, oferecemos suporte
PRÉ E PÓS-EXAME:

ASSESSORIA MÉDICA

Para análise dos pedidos médicos e discussão de casos.

CONSULTORIA TÉCNICA

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

ATENDIMENTO EM TODO O PAÍS E AMÉRICA LATINA

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



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

Núcleo de Atendimento:
☎ 3003.5001 e 📞 (11) 3003.5001

Maioria dos exames coletados por sangue, saliva e swab



EQUIPE DA GENÉTICA MULTIDISCIPLINAR E COM SUPORTE AO MÉDICO E PACIENTE

SÃO PAULO



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



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



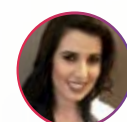
Dra. Daniele Paixão
Médica Oncogeneticista, mestranda e doutora em Oncologia pelo A.C.Camargo Cancer Center, médica titular do A.C.Camargo e IBCC.



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



Dra. Julia Abrahão
Geneticista com residência em genética médica pelo HCFMUSP, graduação em medicina pela PUC – Campinas.

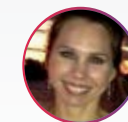


Dra. Vanessa Monteleone
Geneticista com residência em genética médica pelo HCFMUSP e Instituto da Criança – ICR.



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

RIO GRANDE DO SUL



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

PERNAMBUCO



Dra. Christine Chung
Médica geneticista pela FMUSP-SP atuando no Real Hospital Português (UCMF-PE), Fellow em Genética Molecular (CHOP - The Children's Hospital of Philadelphia) e membro da Câmara Técnica de Genética Médica do CREMEPE.

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.

BRASIL



Dra. Larissa Bueno
Oncogeneticista, com residência em genética médica pela UNIFESP.

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

BENEFÍCIOS PARA PACIENTE PARTICULAR:

Condições especiais para a realização de exames genéticos.



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

Consultoria médica:



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



Dr. Gustavo Marquezani Spolador
Consultor médico em Genética
gustavo.spolador@grupofleury.com.br



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

SÍNDROME DE Ehlers-Danlos

► Painel genético analisa 29 genes relacionados à condição ou a doenças específicas que fazem parte do diagnóstico diferencial

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é uma doença genética do tecido conectivo, com heterogeneidade etiológica, caracterizada clinicamente por hiperelasticidade da pele, hiper mobilidade das articulações, fragilidade vascular e tissular e cicatrização atrófica.

Apesar dessas manifestações típicas, a síndrome apresenta amplo espectro fenotípico e, de acordo com a classificação internacional de 2017, divide-se em 13 tipos, que diferem em relação ao gene envolvido, ao padrão de herança e aos sinais e sintomas que podem estar presentes (quadro 1).

Considerada rara, a SED tem prevalência estimada de 1:5.000 a 1:100.000 e tem, como formas mais frequentes, a hiper móvel, a clássica e a vascular. Na maior

parte dos casos, a fisiopatologia da doença está associada a alterações em genes envolvidos na síntese e no processamento do colágeno, que é parte essencial da estrutura de muitos órgãos e tecidos, incluindo a pele, os tendões e ligamentos, os vasos sanguíneos, os ossos e os olhos. Ademais, pode também se relacionar ao comprometimento de outras proteínas da matriz extracelular.

O diagnóstico da condição é inicialmente clínico e exige alto grau de suspeição – a possibilidade do quadro deve ser lembrada diante de achados característicos ou subluxação articular frequente, deslocamento de múltiplas articulações, formação de hematomas diante de traumas mínimos, pele translúcida e frágil e rotura espontânea de algum

órgão ou dissecção de vaso em idade precoce. Diante da hipótese, o acompanhamento conjunto com um geneticista torna-se fundamental para auxiliar a investigação e o seguimento adequados.

Atualmente, a base genética da maior parte dos tipos de SED já foi elucidada, o que faz com que, além da avaliação clínica e da história familiar, os testes genéticos sejam ferramentas indispensáveis para sua confirmação diagnóstica, com papel importante também na classificação do tipo, possibilitando um manejo personalizado e a predição de prognóstico e de possíveis complicações.

O Fleury Genômica disponibiliza, em seu portfólio de testes genéticos, o painel genético para a síndrome de Ehlers-Danlos, que

analisa, por sequenciamento de nova geração, 29 genes relacionados à condição ou a doenças específicas que fazem parte do diagnóstico diferencial.

O tratamento da SED deve ser multidisciplinar, com orientações sempre direcionadas à classificação do quadro, sobretudo no que

tange a medidas redutoras de risco. Nesse cenário, o aconselhamento genético do paciente e da família também se mostra crucial.

Quadro 1.

Classificação da SED: conheça os cinco tipos principais

Tipo	Genes envolvidos	Padrão de herança	Principais características clínicas
Clássico	COL5A1 COL5A2 COL1A1	AD	<ul style="list-style-type: none"> Hiperextensibilidade da pele Hiper mobilidade articular generalizada <ul style="list-style-type: none"> Cicatrização atrófica Fragilidade cutânea e pele aveludada <ul style="list-style-type: none"> Hematomas frequentes Hérnias Pseudotumor moluscoide
Clássico-like	TNXB AEBP1	AR	<ul style="list-style-type: none"> Hiperextensibilidade da pele Hiper mobilidade articular generalizada <ul style="list-style-type: none"> Hematomas frequentes Fraqueza muscular Pele aveludada
Cardíaco-valvular	COL1A2 NMD	AR	<ul style="list-style-type: none"> Doença cardíaca valvar progressiva Hiperextensibilidade da pele <ul style="list-style-type: none"> Cicatrização atrófica Hiper mobilidade articular Hematomas frequentes
Vascular	COL3A1 COL1A1	AD	<ul style="list-style-type: none"> Ruptura de órgãos internos Dissecção arterial em idade jovem <ul style="list-style-type: none"> Pele fina e translúcida Hiper mobilidade de pequenas articulações Pneumotórax espontâneo
Hiper mobilidade	Não determinados	AD	<ul style="list-style-type: none"> Hiper mobilidade articular generalizada <ul style="list-style-type: none"> Dor musculoesquelética Deslocamento articular frequente <ul style="list-style-type: none"> Hérnias recorrentes Prolapso de órgãos

Ficha técnica

Painel genético para síndrome de Ehlers-Danlos

Método Sequenciamento de nova geração (NGS)

Genes analisados ADAMTS2, AEBP1, ATP7A, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, CHST14, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, DSE, EFEMP2, ELN, FBLN5, FBN1, FKBP14, FLNA, GORAB, LTBP4, PLOD1, PRDM5, PYCR1, RIN2, SLC39A13, TNXB, ZNF469

Amostra

- Sangue periférico (quando realizado nas unidades do Grupo Fleury)
- Saliva ou swab de bochecha (quando feito via plataforma Fleury Genômica, com envio de kit de coleta ao domicílio do cliente)

O QUE HÁ DE **NOVO** EM **imunização?**

- ▶ Conheça novos produtos associados à proteção contra o vírus sincicial respiratório e infecções pneumocócicas

Vacinas contra o VSR para adultos maiores de 60 anos

O vírus sincicial respiratório (VSR) é mais conhecido por causar doenças respiratórias graves em crianças pequenas. No entanto, foi o segundo agente que mais causou internações por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em idosos no Brasil em 2023, tendo sido superado apenas pelo Sars-CoV-2. Alguns estudos mostram, inclusive, uma maior letalidade do VSR em comparação

com o vírus influenza nesse grupo etário. Em decorrência disso, há vários anos se estudam vacinas contra o VSR com o objetivo de oferecer proteção para maiores de 60 anos.

Duas vacinas inativadas compostas pela proteína externa do vírus (proteína F, na sua forma pré-fusão) e licenciadas pela FDA (EUA) e EMA (União Europeia) já foram aprovadas pela Anvisa para uso em adultos acima de 60 anos e vêm sendo comercializadas por serviços privados de imunização no Brasil: Arexvy® (vacina com adjuvante AS01E, produzida pela GSK) e Abrysvo® (vacina sem adjuvante, produzida pela Pfizer).

Com eficácia sustentada demonstrada nos estudos clínicos ao longo de pelo menos duas temporadas do vírus, recomenda-se atualmente que sejam aplicadas em qualquer mês do ano, em dose única, por via intramuscular.

Dados de mundo real com ambos os imunizantes foram publicados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA e pela revista *JAMA* demonstrando uma efetividade de 75% na prevenção de hospitalizações devido a doenças

Consultoria médica:



Dr. Daniel Jarovsky
Consultor médico em Imunizações
daniel.jarovsky@grupofleury.com.br

associadas ao VSR (tanto tipo A quanto tipo B) na primeira temporada após a imunização.

O uso das vacinas contra VSR e influenza de forma concomitante não resultou em interferência negativa entre elas. Embora não haja estudos de concomitância com todos os imunizantes disponíveis para a população adulta, aceita-se sua aplicação simultânea com outros produtos feitos com vírus não vivos. A contraindicação se restringe às pessoas que já apresentaram uma reação alérgica grave (anafilaxia) a algum componente de tais imunizantes.

Os eventos adversos mais descritos são locais (dor, inchaço e vermelhidão), além de indisposição e cefaleia. Um pequeno número de pessoas desenvolveu uma condição neurológica rara, chamada de síndrome de Guillain-Barré (SGB) dentro de 42 dias após a vacinação contra o VSR. Entretanto, pelo pequeno número de casos reportados, o CDC manteve sua recomendação a favor da imunização, uma vez que seus benefícios superam substancialmente os riscos potenciais da SGB.



Vacinas contra o VSR para gestantes



O VSR é o principal causador de internações, SRAG e óbitos por doença respiratória na população abaixo de 5 anos de idade em todo o mundo, acometendo principalmente crianças saudáveis menores de 2 anos de idade. No entanto, uma vez doentes, elas têm maior risco de desenvolver desfechos desfavoráveis - especialmente aquelas nascidas prematuras, com determinadas comorbidades e quadros mais graves.

Até o momento, não dispomos de vacinas contra o VSR para uso em crianças. Considerando que a infecção pode ser muito precoce na vida e que cerca de 75% das hospitalizações pelo VSR ocorrem nos primeiros seis meses de vida, uma estratégia adotada para proteção nesse período de grande suscetibilidade é a vacinação das gestantes. Por meio da transferência de anticorpos maternos protetores para o feto, o lactente passa a se beneficiar de imunização passiva que o protegerá nesses primeiros meses de maior suscetibilidade à doença grave.

Apesar da disponibilidade de dois imunizantes contra o VSR para uso em adultos acima de 60 anos, a vacina Abrysvo® é a única licenciada para gestantes no mundo (atenção: a Arexvy® não está licenciada para esse grupo).

Liberada pela FDA e EMA e aprovada pela Anvisa para grávidas entre a 24ª e 36ª semanas, a Abrysvo® já é comercializada por serviços privados de imunização no Brasil. Atualmente se recomenda que seja administrada à gestante em qualquer mês do ano (portanto, sem ▶

sazonalidade estabelecida), em dose única, por via intramuscular.

Diferentemente da aprovação da Anvisa, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) preconiza a vacinação preferencialmente entre 32 e 36 semanas de gestação, uma vez que os dados de segurança são mais robustos nesse período e a proteção dos bebês aumenta significativamente quando a Abrysvo® é aplicada em fase mais tardia da gravidez.

Dados provenientes dos estudos clínicos demonstram uma eficácia de 70-80% na prevenção de hospitalizações de lactentes devido a doenças associadas ao VSR (tanto tipo A quanto tipo B) nos seis meses após o nascimento. Ao avaliar a efetividade (isto é, dados de vida real) da estratégia em lactentes jovens na Argentina, o estudo BERNI demonstrou valores entre 68-74% para prevenção de hospitalização e SRAG por VSR. Além disso, a Abrysvo® pode trazer um benefício adicional ao lactente ao reduzir o consumo de antibióticos para tratamento de complicações bacterianas decorrentes da infecção pelo VSR (especialmente otite média aguda) no primeiro ano de vida.

O emprego da Abrysvo® e da vacina tríplice bacteriana para adultos (dTpa) de forma concomitante resultou em interferência negativa do componente da coqueluche (pertussis). Apesar do desconhecimento de impacto clínico deste desbalanço laboratorial, recomenda-se, se possível, um intervalo de 14 dias entre as vacinas. Não há problemas de resposta imune com os imunizantes contra influenza ou Covid-19.

Imunização passiva do lactente contra o VSR



Na indisponibilidade de vacinas para proteção direta dos lactentes, desde 1998 se recomenda, para populações específicas, o palivizumabe (Synagis®), um anticorpo monoclonal humanizado desenvolvido especificamente contra o VSR. Devido a seu custo elevado, necessidade de múltiplas doses ao longo da sazonalidade do vírus e impacto discutível em bebês saudáveis e nascidos a termo – que são a maioria dos internados pela doença –, trata-se de uma alternativa que deixa uma ampla lacuna na prevenção das infecções pelo VSR.

O nirsevimabe (Beyfortus®, produzido por Sanofi/AstraZeneca) consiste em um anticorpo monoclonal humano recombinante (IgG1-kappa) de terceira geração, direcionado à

proteína F (uma proteína externa do VSR) na sua conformação pré-fusão. De forma similar ao palivizumabe, essa imunoglobulina se liga à proteína de forma neutralizante, bloqueando a fusão e replicação do vírus nas células do trato respiratório humano. No entanto, esse novo produto apresenta potência cerca de dez vezes maior, meia-vida significativamente mais prolongada e menor custo em comparação ao palivizumabe, além de requerer uma única dose para proteger durante toda a sazonalidade do vírus. Ademais, possui ótimo perfil de segurança e não causa interferência imunológica nas demais vacinas pediátricas disponíveis. Portanto, pode e deve ser administrado juntamente com quaisquer imunizantes da rotina infantil, se desejado.

Licenciado no Brasil desde outubro de 2023 e já utilizado de forma universal em vários países da Europa e das Américas, o Beyfortus® tem previsão de ser comercializado nos serviços privados brasileiros no primeiro trimestre de 2025. Dados de vida real nas nações que já usam o novo anticorpo demonstram uma redução de 80-90% nas hospitalizações devido a doenças associadas ao VSR (tanto tipo A quanto tipo B) na primeira temporada após seu uso.

Dessa forma, considerando-se os benefícios demonstrados nos estudos clínicos e antecipando o grande impacto que essa intervenção tem sobre a saúde dos lactentes, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a SBIIm recomendam o nirsevimabe, quando disponível, em dose única para todos os recém-nascidos e lactentes menores de 1 ano de idade, nascidos durante a primeira

temporada de circulação do VSR ou no início dela. Portanto, diferentemente do palivizumabe, trata-se de uma indicação universal, independentemente da presença de condições de risco como prematuridade, cardiopatia congênita ou pneumopatia crônica. A aplicação deve ser realizada próximo à estação de maior circulação do VSR ou em seu decorrer em cada região do País (veja quadro 1).

A dose recomendada é de 50 mg para lactentes com peso inferior a 5 kg e de 100 mg para aqueles com 5 kg ou mais. Lactentes de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave até uma segunda temporada do VSR devem receber a profilaxia com o nirsevimabe para a segunda temporada, na dose fixa de 200 mg. Esse grupo pode incluir – embora não se limite a essas crianças – pacientes

Quadro 1. Sazonalidade do VSR no Brasil

Região brasileira	Sazonalidade do VSR
Norte	fevereiro a junho
Nordeste	março a julho
Centro-oeste	março a julho
Sudeste	março a julho
Sul	abril a agosto

com doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica, fibrose cística, doenças neuromusculares, anomalias congênitas das vias aéreas, imunocomprometimento e síndrome de Down.

As recomendações de uso de nirsevimabe em contexto de vacinação da gestante contra o VSR variam. Geralmente, pode-se dispensar o produto para bebês com menos de 8 meses cujas mães receberam a vacina Abrysvo® pelo menos 14 dias antes do parto. Entretanto, é possível considerar sua utilização para bebês nascidos de uma gestante vacinada em circunstâncias pontuais, quando, com base no julgamento clínico do profissional de saúde, exista um potencial benefício incremental da administração do anticorpo monoclonal. ▶

Essas situações incluem os casos abaixo, mas não estão limitadas a eles:

✓ Bebês nascidos de gestantes que podem não ter montado uma resposta imunológica adequada à vacinação contra o VSR (por exemplo, em situação de comprometimento do sistema imunológico) ou com condições associadas à transferência reduzida de anticorpos transplacentários (por exemplo, pessoas vivendo com HIV);

✓ Bebês que podem ter sofrido perda de anticorpos adquiridos durante a gestação, como os que passaram por *bypass* cardiopulmonar ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO);

✓ Bebês com risco substancialmente aumentado de doença grave por VSR (por exemplo, doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa ou admissão em terapia intensiva que necessite de oxigênio na alta hospitalar).

Consultoria médica:



Dr. Daniel Jarovsky
Consultor médico em imunizações
daniel.jarovsky@grupofleury.com.br

Vacina recombinante contra o herpes-zóster

é a principal estratégia na prevenção da doença

Novidade contra o Pneumococo: vacina conjugada 20-valente

As vacinas pneumocócicas conjugadas trouxeram grande impacto nas doenças invasivas causadas pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* (também conhecida como pneumococo) em todo o mundo, principalmente em crianças. Fruto desse sucesso, na medida em que aumentou o número de tipos do pneumococo que compõem as vacinas conjugadas (7, 10, 13 ou 15 sorotipos), aqueles não presentes passaram a causar doença de forma cada vez mais significativa, processo chamado de “substituição de sorotipos”. Para completar, alguns dos sorotipos são invasivos e podem apresentar resistência a antibióticos, o que torna o desenvolvimento de novos imunizantes com maior espectro de prevenção uma estratégia muito eficaz e desejada no enfrentamento dessa problemática.

A nova vacina pneumocócica conjugada 20-valente (PCV20) (Prevenar20®, produzida pela Pfizer) utiliza a mesma plataforma da vacina 13-valente, desenvolvida pelo mesmo

fabricante e em uso desde 2010, e está licenciada pela FDA (EUA) e EMA (União Europeia). Foi aprovada pela Anvisa em dezembro de 2023 para utilização a partir dos 2 meses de idade, tendo sua comercialização, no Brasil, iniciada no último trimestre de 2024, em serviços privados de imunização.

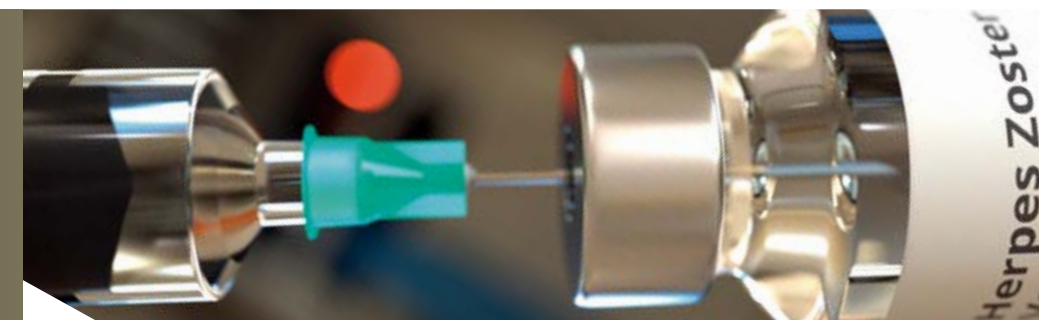
A PCV20 está indicada na rotina de vacinação de crianças menores de 5 anos (seguindo o mesmo esquema vacinal que a PCV13 e a PCV15), em adultos maiores de 60 anos e em quaisquer indivíduos que apresentem condições clínicas que aumentem o risco de doença pneumocócica invasiva. Para esse grupo, em particular, a Prevenar20® dispensa a aplicação posterior da pneumocócica polissacarídica 23-valente, uma vez que a resposta imune e a duração da proteção que oferece superam os benefícios das vacinas polissacarídicas, mesmo tendo alguns sorotipos a menos em sua composição.

Por se tratar de uma plataforma vacinal amplamente conhecida,

a Prevenar20® pode ser administrada no mesmo dia com outras vacinas da rotina pediátrica e do adulto. A contraindicação se restringe às pessoas que já apresentaram uma reação alérgica grave (anafilaxia) a algum componente desse imunizante. Os eventos adversos mais descritos são locais (dor, inchaço e vermelhidão), além de indisposição e cefaleia.

Até o momento, a SBIm não se pronunciou de forma preferencial entre as vacinas pneumocócicas 15-valente (Vaxneuvance®, produzida pela MSD) e 20-valente para crianças. Considerando que ambos os produtos foram aprovados por atingirem resposta imune adequada após vacinação completa, a decisão de escolha entre os produtos costuma ser definida pelos sorotipos causadores de doença pneumocócica invasiva no Brasil e que estão contemplados em cada imunizante. Já para adultos maiores de 60 anos de idade, recomenda-se a PCV20 sobre PCV15.

▶ Indicação se estende a imunossuprimidos e mesmo a quem já teve o quadro



Vacinas são administradas

a indivíduos suscetíveis para proteção contra determinado patógeno e, via de regra, visam a prevenir a infecção ou a doença primária. De forma não convencional, aquelas contra o herpes-zóster (HZ) se direcionam a pessoas que já foram previamente infectadas pelo vírus varicela-zóster (VZV) e abrigam sua forma latente, tendo, assim, o objetivo de impedir a reativação do agente na forma de zóster.

Diferentemente do imunizante contra o HZ antes disponível e composto por vírus vivo atenuado (Zostavax®), a vacina inativada recombinante (Shingrix®), desenvolvida e comercializada pela GlaxoSmithKline (GSK), é uma vacina de subunidade – e portanto, não viva –, que contém a glicoproteína E (gE) associada

ao adjuvante AS01_B. Elemento mais abundante no VZV e nas células infectadas pelo vírus, a gE é essencial para a replicação e a disseminação viral, além de configurar o principal alvo da resposta imunológica específica contra o agente mediada pelos linfócitos T CD4⁺.

Essa composição confere à vacina um perfil imunogênico significativamente superior ao produto anteriormente comercializado. De fato, ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo de fase 3 mostraram uma eficácia do produto da ordem de 97,2% e de 91,3% para a prevenção da doença em adultos com idades iguais ou superiores a 50 e 70 anos, respectivamente. Já em relação à neuralgia pós-herpética, tais índices alcançaram 100% e 88,8%.

Dessa maneira, tanto a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) quanto a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) recomendam a vacina inativada como estratégia de prevenção do HZ e suas complicações para todo adulto imunocompetente com idade maior ou superior a 50 anos e para pessoas em condições de imunossupressão ou risco aumentado para a doença a partir dos 18 anos.

Devido à sua elevada eficácia, esse imunizante está indicado inclusive para aqueles que receberam previamente a vacina atenuada, podendo ainda ser usado em pessoas que foram imunizadas para varicela, desde que respeitado, para as duas situações, um intervalo de dois meses entre as aplicações. Mesmo indivíduos que já desenvolveram HZ têm a

imunização com Shingrix® recomendada após a resolução do quadro agudo.

A vacina inativada é administrada por via intramuscular em duas doses, com intervalo de dois meses entre elas. As principais reações adversas incluem alterações no local de injeção (como dor, eritema e edema) e sintomas sistêmicos leves (fadiga, mialgia e cefaleia), tipicamente autolimitados.

ADULTOS IMUNOSSUPRIMIDOS TAMBÉM PODEM (E DEVEM!) SE IMUNIZAR CONTRA O HZ

Em 2021, o FDA aprovou a Shingrix® para uso em adultos com 18 anos ou mais que apresentam risco aumentado atual ou futuro para a HZ devido à imunossupressão, causada por doença conhecida ou tratamento.

Ensaio clínico mostraram perfil de segurança e imunogenicidade adequados em pacientes submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, em pessoas com tumores sólidos (antes ou durante a quimioterapia), em indivíduos com neoplasias hematológicas (durante ou após terapia imunossupressora), em transplantados renais cronicamente imunossuprimidos e pessoas vivendo com HIV/Aids. Esses estudos respaldaram a indicação nesse grupo populacional de grande suscetibilidade à doença.

O esquema de vacinação para essa população é o mesmo preconizado para os imunocompetentes, entretanto há necessidade de orientações individuais, sobretudo relacionadas ao melhor momento para aplicação do imunizante, de acordo com a condição de base.

Sobre o herpes-zóster

Herpes-vírus de característica neurotrópica, o VZV causa duas diferentes doenças: a varicela, que é a infecção primária e disseminação do microrganismo, e o HZ, resultante da reativação e da subsequente replicação viral localizada. Tanto a recuperação da varicela quanto a latência do vírus nos gânglios sensoriais dependem da resposta imunológica mediada pelos linfócitos T.

O HZ se manifesta tipicamente por um exantema vesicular unilateral, limitado ao dermatomo inervado por uma raiz dorsal ou nervo craniano, acompanhado frequentemente por dor neuropática intensa, que pode persistir por semanas, meses ou anos, conhecida como neuralgia pós-herpética. Essa manifestação neurológica configura uma das complicações mais incapacitantes da doença, particularmente em idosos e imunocomprometidos. Outros eventos graves que podem decorrer do quadro incluem envolvimento oftalmológico, alterações neurológicas e maior risco de acidente vascular cerebral e doença coronariana aguda.

O risco de desenvolvimento de HZ é determinado por fatores que influenciam a relação vírus-hospedeiro e incluem integridade da imunidade celular (comprometida em situações de imunocomprometimento primário ou iatrogênico), imunossenescência e determinantes genéticos.

Estudos mostram uma incidência global que varia de 3-5/1.000 pessoas por ano na população geral e de 5,23-10,9/1.000 pessoas por ano no grupo com idade igual ou superior a 50 anos. Ao longo da vida, a frequência acumulativa ultrapassa os 30% e aumenta com a idade, a ponto de metade dos indivíduos com mais de 85 anos terem apresentado a doença.

Diversos estudos epidemiológicos têm mostrado um aumento de casos de HZ nas últimas décadas, mesmo em países onde quase não se observa mais a varicela. Nesse cenário, a imunização para a população elegível merece ser estimulada.

CORAÇÃO DA MULHER

Cuidado a cada batimento.

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 Obstetria 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





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

**clínica
felippe
mattoso**



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

 (21) 2266-8989 