

revista
médica
Grupo Fleury

#9

LAFEE
LABORATÓRIO



Atualizações em
medicina diagnóstica

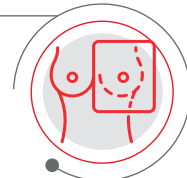


Ginecologia
Cardiologia
Endocrinologia
Pediatria
Oncologia
E mais...



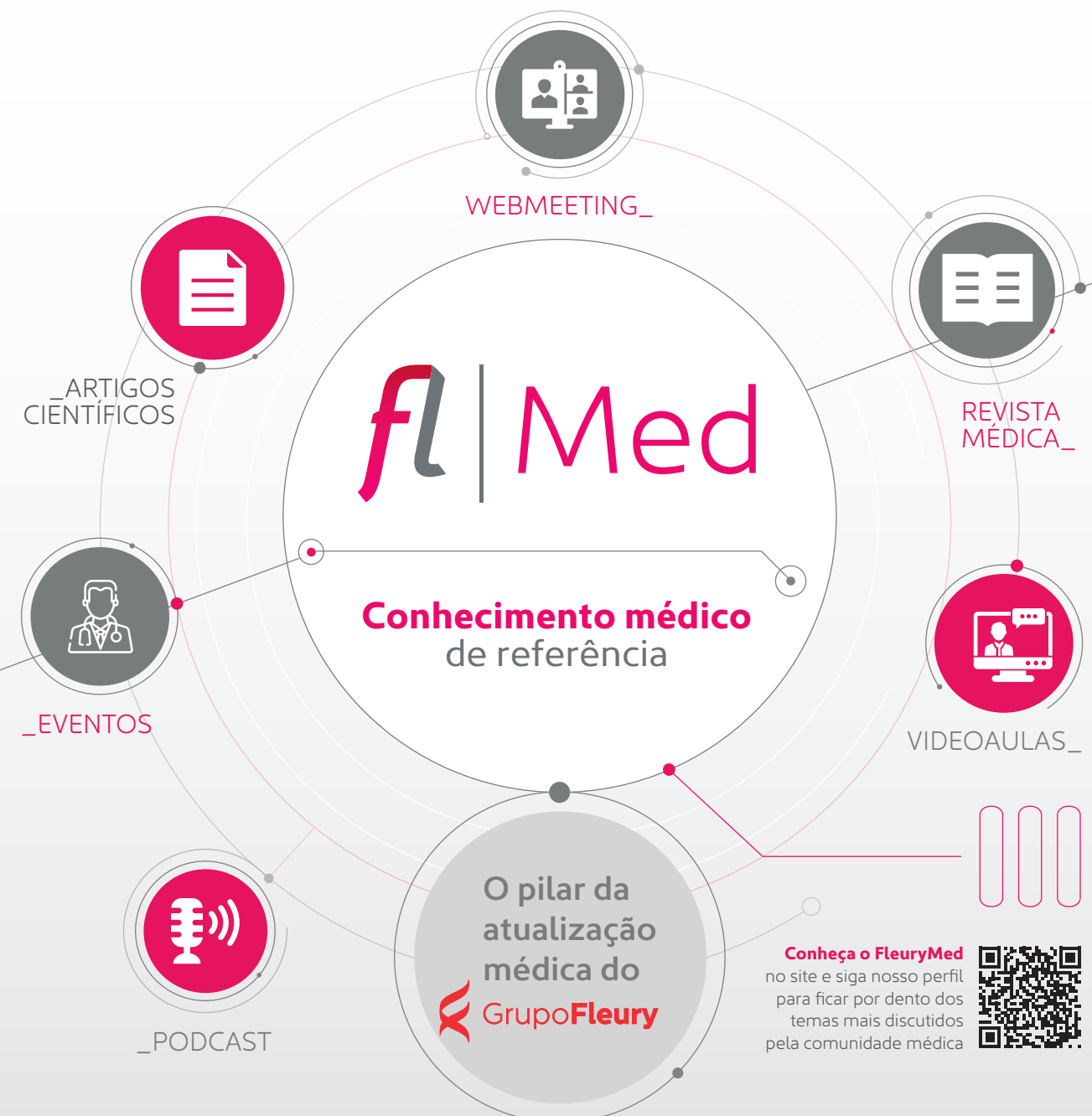
A IMPORTÂNCIA **DO EXOMA**

A crescente disponibilidade de testes genéticos traz um grande avanço na investigação e diagnóstico de síndromes genéticas




ESTÁ EM
NOSSA ESSÊNCIA
**compartilhar
conhecimento**

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



Conheça o **FleuryMed** no site e siga nosso perfil para ficar por dentro dos temas mais discutidos pela comunidade médica




MASTOLOGIA

Ultrassonografia de Mamas e Axilas com a excelência do Grupo Fleury

Investigação de lesões das mamas deve contemplar o estudo das axilas

A ultrassonografia é um exame importante na avaliação mamária, complementando a mamografia nos casos de lesões vistas no exame de imagem e/ou palpáveis e auxilia no rastreamento complementar à mamografia no grupo de mulheres com mamas densas.

Além disso, a avaliação das axilas simultaneamente é de extrema importância, pela axila ser o principal ponto de drenagem da mama. Dessa forma, nos casos de nodulações malignas, pode-se identificar precocemente se há invasão linfonodal.

PAIXÃO PELAS PESSOAS E PELO QUE FAZEMOS

Segundo as orientações da Comissão Nacional de Mamografia do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e da Associação Médica Brasileira (AMB), a investigação de lesões das mamas deve contemplar o estudo das axilas.

O **Grupo Fleury** reforça a importância da realização dos dois exames. Para tanto, **é muito importante que na solicitação médica conste o estudo das mamas e das axilas**, separadamente, por não se tratar somente de um procedimento.



Saiba alguns dos diferenciais do Grupo Fleury

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



Portfólio

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



Metodologias e Novas Tecnologias

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



Agilidade

Liberação dos resultados pela internet.



Confiabilidade

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



Certificação

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



Segurança

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



Parcerias internacionais

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



Equipe

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

Linhas de negócio

📍 **Unidades de Atendimento:** 242 unidades em nove estados.

🏥 **Operações em Hospitais:** realização de diagnósticos para 25 hospitais, tanto de análises clínicas quanto de imagem e outras especialidades.

🔬 **Laboratório de Referência:** exames de alta complexidade para laboratórios, hospitais e clínicas em todo o Brasil.

Grupo Fleury

📋 Portfólio amplo em Medicina Diagnóstica: cerca de 3,5 mil testes em 37 diferentes áreas.

📊 75 milhões de testes laboratoriais e 5 milhões de exames realizados por ano.

👥 Quadro de 11,2 mil colaboradores e 2,7 mil médicos.

💰 Receita bruta de R\$ 3,2 bilhões em 2020.

Responsável Técnico:

Dr. Wilson Shcolnik - CRM:52-34610-4-RJ

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

Dra. Ana Carolina Silva Chuery

Dra. Bárbara G. Silva

Dra. Fernanda Aimee Nobre

Dra. Maria do Socorro Pinheiro Margarido

Dr. Octavio Augusto Bedin Peracchi

Gerentes de Marketing:

Marco A. L. Barbosa e Sandra Marcellos

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella MTB 30628

Criação e Design Gráfico:

PariseCom

Direção de Arte: Sérgio Parise

Diagramação: Alessandra Velini,

Alexandre Barros, Anderson Gomes

e Felipe Neves

Impressão: HRosa

Colaboraram nesta edição:

Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza

Dra. Aline dos Santos Borgo Perazzio

Dr. Aloisio Souza F. da Silva

Dr. Bruno Vaz Kerges Bueno

Dra. Caroline Olivati

Dr. Gustavo Loureiro

Dra. Javier Miguez

Dr. Jorge Luiz Mello Sampaio

Dr. José Carlos Cezar Ibanhez Truzzi

Dr. José Viana Lima Junior

Dra. Lisa Suzuki

Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade

Dr. Luiz Henrique Gebrim

Dr. Marco A. C. Oliveira

Dra. Maria de Lourdes L. Ferrari Chauffaille

Dra. Maria Izabel Chiamolera

Dra. Dr. Mário H. Burtacchini de Carvalho

Dra. Mônica Stiepcich

Dr. Nairo Massakazu Sumita

Dr. Nelson Carvalhaes

Dra. Paola Smanio

Dra. Patricia Hernandez

Dra. Patricia Martins e Souza

Dr. Pedro Saggi

Dra. Rosa Paula M. Biscolla

Dr. Rui Maciel

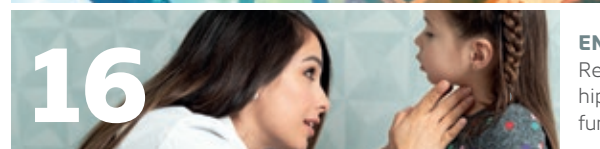
Dra. Sandro Felix Perazzio

Dr. Sandro Félix Perazzio

Dra. Vanessa Radonsky

Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela

SUMÁRIO



PEDIATRIA | Avanço dos exames genéticos possibilita a investigação e a confirmação diagnóstica de erros inatos da imaturidade

ENDOCRINOLOGIA | Reconhecimento precoce do hipotireoidismo congênito é fundamental para um bom prognóstico

GENÉTICA | Como o exoma ajudou a definir o diagnóstico de uma síndrome genética em criança com atraso global do desenvolvimento

PAINEL FARMACOGENÔMICO | Teste estuda 14 genes e sugere o status metabolizador do paciente para mais de 120 drogas

DOENÇAS RARAS | O diagnóstico correto e oportuno tem grande impacto na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes com Angiodema Hereditário

MEDICINA FETAL | Do cariótipo ao exoma, testes genéticos auxiliam o obstetra a pesquisar anomalias no pré-natal

GINECOLOGIA | Como a imunocitoquímica para p16/ki-67 contribui para a triagem de pacientes com HPV

EXPERIÊNCIA ONCOTYPE | Especialista convidado compartilha sua prática clínica em casos de câncer de mama

MASTOLOGIA | Estudo RxPONDER demonstra a utilidade do Oncotype DX® em pacientes na pós-menopausa

CARDIOLOGIA | Como identificar as principais causas da síncope e orientar o paciente

UROGERIATRIA | Sem sintomas, a incontinência urinária deve ser pesquisada ativamente na população idosa

CADA VEZ MAIS PERSONALIZADA, a medicina de precisão já é realidade!

Começamos o ano de 2022 com foco no futuro. Mesmo com o panorama desafiador enfrentado nos últimos dois anos, a Medicina Diagnóstica investiu em novos serviços de excelência e precisão que contribuem para o melhor cuidado em saúde. Desta forma, a Medicina de Precisão já é realidade no **Grupo Fleury**, com uma gama de exames genéticos, como é possível conferir na matéria de capa dessa edição, tendo como destaque a aplicação prática do exoma na investigação de síndromes genéticas. Dando seguimento ao tema, em Pediatria discutimos o diagnóstico clínico e laboratorial de



Tiago Barros
Assessor Médico
Grupo Fleury

doenças causadas por mutações genéticas e conhecidas como Erros Inatos da Imunidade (EII). Já em Endocrinologia, abordamos a importância do diagnóstico precoce do hipotireoidismo congênito, que se mostra uma condição vital para um bom prognóstico dos pacientes. Ainda em genética, abordamos a farmacogenômica clínica, uma área em ascensão que aplica o estudo

de características genéticas individuais específicas na predição de resposta a determinados medicamentos, e o angioedema hereditário, uma doença rara que também conta com painel genético específico que auxilia no diagnóstico e na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes.

A saúde feminina também é destaque nessa edição. Trazemos uma sequência de artigos que abordam as diferentes etapas da vida da

mulher, começando pela Medicina Fetal, com nossos especialistas enumerando as aplicações dos diversos testes genéticos disponíveis para ajudar o obstetra a detectar alterações no feto durante o pré-natal. Na sequência, uma matéria de Ginecologia Geral discute o papel da imunocitoquímica para p16/Ki-67, teste de elevada sensibilidade que contribui para a triagem de pacientes com HPV e é indicada para mulheres de 30 a 60 anos. Por fim, em Mastologia compartilhamos a experiência do médico convidado e diretor do Hospital Pérola Byington, dr. Luis Henrique Gebrim, com o Oncotype DX® e, complementando as informações de seus achados, apresentamos estudos do RxPONDER, que corroboram os bons resultados do exame, o qual igualmente selecionamos para você conferir.

Seguindo nossa pauta, em Cardiologia, apresentamos alguns dos avanços nos estudos sobre as principais causas da síncope e tratamentos para os pacientes que tiveram episódios da doença. Nessa edição também trazemos atualizações em Geriatria, ao abordar a incidência de incontinência urinária na população idosa, com enfoque em um rastreamento ativo dos casos. E, sempre em busca de auxiliá-lo no melhor diagnóstico de seus pacientes, a partir desta edição vamos trazer os contatos dos assessores médicos que colaboraram na construção dos textos, caso precise discutir algum tema ou obter mais informações sobre os assuntos abordados na revista.

Em 2022, continue contando conosco na jornada de saúde do seu paciente. Desejamos uma ótima leitura! ■



ERROS INATOS DA IMUNIDADE

Diagnóstico clínico e laboratorial

Os erros inatos da imunidade (EII) são doenças causadas geralmente por mutações germinativas que resultam em perda ou ganho de função de determinada proteína. Tais condições podem ter padrão de herança autossômico dominante ou recessivo ou, ainda, ligado ao X, com penetrância completa ou incompleta. Menos comumente, a etiologia é relacionada à presença de cromossopatias ou ainda desconhecida.

Caracterizados por defeitos no desenvolvimento e na função do sistema imunitário, os EII se manifestam por aumento na suscetibilidade a um espectro variável de

agentes infecciosos, assim como por quadros de imunodesregulação, que incluem autoimunidade, autoinflamação, alergia, linfoproliferação e malignidade.

Segundo a última atualização da *International Union of Immunological Societies (IUIS)*, publicada em janeiro de 2020, 406 doenças diferentes e 430 defeitos genéticos associados a esse grupo já foram descritos.

Devido à complexidade de tais doenças, os recursos laboratoriais que permitem esclarecê-las têm evoluído consideravelmente, tendo sido potencializados recentemente pelo advento do sequenciamento

genético. O fato é que o arsenal de exames hoje disponível possibilita a investigação e a confirmação diagnóstica de um número significativo desses quadros, com impacto importante na instituição do tratamento apropriado e no

estabelecimento do prognóstico dos pacientes.

A **tabela 1** mostra os principais exemplos clínicos, estratificados de acordo com a classificação fenotípica proposta pela IUIS. ▶

Tabela 1 - Erros inatos da imunidade: classificação fenotípica e principais protótipos clínicos

Categoria		Exemplo de possíveis diagnósticos
I	Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral	I-a) Imunodeficiência combinada grave (SCID, do inglês, <i>severe combined immunodeficiency</i>) I-b) Outras imunodeficiências combinadas: deficiência do CD40-ligante e síndrome de Omenn, entre outras
	Imunodeficiências combinadas associadas a características sindrômicas	Síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia, síndromes hiper-IgE, ectodermodisplasia anidrótica com imunodeficiência
III	Deficiências predominantemente de anticorpos	III-a) Hipogamaglobulinemias: agamaglobulinemias, imunodeficiência comum variável III-b) Outras deficiências de anticorpos: síndromes hiper-IgM, hipogamaglobulinemia transitória da infância, deficiência seletiva de IgA
		IV-a) Linfo-histiocitose hemofagocítica e suscetibilidade ao Epstein-Barr vírus IV-b) Síndromes com autoimunidade e outras doenças: síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS, do inglês, <i>autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>), imunodesregulação-poliendocrinopatia-enteropatia ligada ao X (Ipx)
V	Doenças com imunodesregulação	V-a) Neutropenias congênicas V-b) Defeitos funcionais de fagócitos: doença granulomatosa crônica, deficiência da adesão leucocitária, fibrose cística
VI	Defeitos da imunidade inata	VI-a) Predisposição à infecção por bactérias e parasitas: deficiência de IRAK4, deficiência de MYD88, candidíase mucocutânea crônica VI-b) Suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias e suscetibilidade a infecções virais
		VII
VIII	Deficiências do complemento	Deficiência de componentes do sistema complemento: C1-C9, inibidor de C1-esterase, fator D, fator B, properdina
IX	Falência da medula óssea	Anemia de Fanconi, disqueratose congênita

Adaptado de Bousfiha A et al. *Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification*. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 66-81

Consultoria Médica:

Genética
Dra. Caroline Olivati
caroline.olivati@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

Imunologia

Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza
alexandre.wagner@grupofleury.com.br
Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade
luis.andrade@grupofleury.com.br
Dr. Sandro Felix Perazzo
sandro.perazzo@grupofleury.com.br

QUANDO SUSPEITAR DE UMA IMUNODEFICIÊNCIA NA INFÂNCIA?

A apresentação clínica dos EI varia e pode se iniciar em qualquer faixa etária. Embora as primeiras manifestações já sejam notáveis predominantemente na infância e adolescência, não é infrequente que o diagnóstico ocorra na idade adulta. De fato, uma grande parcela dos pacientes acometidos cursa com infecções rotineiras, em especial de vias aéreas (sinusites, otites e pneumonias) e, portanto, não raro peregrina anos até a identificação correta da doença imunológica de base. Outros casos podem apresentar infecções graves ou mesmo por microrganismos oportunistas. Assim, o diagnóstico oportuno requer um alto grau de suspeição por parte do médico, o que é essencial para reduzir a morbimortalidade nesse grupo.

Uma estratégia eficiente para aumentar o diagnóstico precoce dos EI é conhecer os sinais de alerta para essas doenças (*quadro 1*), que, embora não contemplem a extensa gama de fenótipos que tais indivíduos podem exibir, contribuem para a triagem dos casos mais frequentes. Vale ter em mente que outras importantes manifestações incluem respostas inflamatórias exuberantes, prolongadas ou anormais, autoimunidade e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias.

Antes de tudo, porém, deve-se excluir causas secundárias diante de uma suspeita desses quadros, como infecções virais, a exemplo de HIV, uso de imunossuppressores, neoplasias e síndromes que cursam com perda ou consumo de proteínas e imunoglobulinas.



QUADRO 1

Os dez sinais de alerta para imunodeficiência primária na criança adaptados para o nosso meio

- 🛡️ Duas ou mais pneumonias no último ano
- 🛡️ Quatro ou mais episódios novos de otite no último ano
- 🛡️ Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses
- 🛡️ Abscessos de repetição ou ectima
- 🛡️ Um episódio de infecção sistêmica grave
- 🛡️ Infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica
- 🛡️ Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune
- 🛡️ Reação adversa à vacina BCG ou infecção por micobactéria
- 🛡️ Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
- 🛡️ História familiar de imunodeficiência

Adaptado do Grupo Brasileiro de Imunodeficiências Primárias (Bragid).

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DAS PRINCIPAIS IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

Imunodeficiências que afetam a imunidade celular e humoral

Considerada uma urgência em Pediatria, a imunodeficiência combinada grave (SCID, do inglês, *severe combined immunodeficiency*) consiste em um grupo bastante heterogêneo de doenças causadas por defeitos no desenvolvimento ou na função das células T, requerendo diagnóstico e tratamento precoces.

Apesar de a maioria dos bebês acometidos apresentar aspecto saudável nos primeiros meses, a síndrome costuma cursar, ainda no primeiro ano de vida, com déficit no ganho de peso e estatura, diarreia de difícil tratamento, eczema cutâneo e complicações relacionadas à vacinação pela BCG, além de infecções oportunistas ou de evolução não habitual. Essas crianças frequentemente também apresentam infecções respiratórias graves e prolongadas, causadas em geral por vírus, embora infecções bacterianas ou mesmo fúngicas secundárias sejam comuns.

Laboratorialmente, a SCID se caracteriza sobretudo por linfopenia à custa de células T, com número tipicamente muito reduzido dos linfócitos T CD3+, CD4+ e CD8+ devido à marcada diminuição de células T naïve (vírgens ou CD45RA+) na periferia. Nesse contexto, a determinação do número de cópias dos Trec (sigla, do inglês, de *T cell receptor excision circles*) (*quadro 2*), de fácil coleta em papel-filtro e disponível em alguns painéis de triagem neonatal, pode oferecer informações importantes para começar a investigação. Ainda assim, o painel maturativo para imunodeficiência combinada por citometria de fluxo visando quantificar os linfócitos T e suas subpopulações – células naïve, recém-emigrantes do timo (CD31+), de memória central, periférica e efetora – é fortemente recomendado, bem como a análise funcional da proliferação dos linfócitos T sob estímulo de mitógenos.

A contagem de linfócitos B (CD19) e das células NK (CD16/CD56), por sua vez, tem utilidade na classificação dos diferentes tipos de SCID. Por fim, a dosagem das imunoglobulinas séricas também ajuda a investigar esses pacientes, nos quais se espera, especialmente após os 6 meses de idade, valores anormalmente baixos de todas as classes – IgA, IgM e IgG.

Deficiências predominantemente de anticorpos

As deficiências de anticorpos classicamente se apresentam com infecções recorrentes ou graves, que acometem, de forma predominante, as vias aéreas e o trato gastrointestinal, embora possam afetar qualquer órgão. Esses pacientes são mais suscetíveis a infecções por

bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), aos enterovírus e ao micoplasma, ainda que exista a possibilidade de patógenos menos usuais, como a *Giardia lamblia*, estarem envolvidos.

Os sintomas começam quando os níveis das imunoglobulinas maternas no sangue periférico do lactente caem, por volta do sexto mês de vida. Em geral, as alterações em linfócitos T estão ausentes ou são menos marcadas que aquelas observadas na SCID.

O diagnóstico diferencial é extenso. Entretanto, a avaliação inicial pode ser feita de forma simples: enquanto a dosagem sérica de IgG, IgM e IgA oferece informações quantitativas da imunidade humoral, a análise da resposta de anticorpos a antígenos vacinais proteicos – como o tétano, o sarampo e a rubéola – e polissacarídicos – como o pneumococo – investiga a integridade funcional desse setor.

A contagem das células B CD19 circulantes, que pode ser triada precocemente pelo Krec (do inglês, *kappa-deleting recombination excision circle*) (*quadro 2*), deve ser confirmada por citometria de fluxo. Adicionalmente, a quantificação das subpopulações de células B periféricas (painel maturativo para imunodeficiências humorais por citometria de fluxo) pode revelar o bloqueio na maturação, com expansão dos compartimentos de células naïve (CD27-) e transitórias, associada à redução do número de células B de memória (CD27+) com troca de isotipo e plasmócitos.

Vale ainda considerar que, como algumas síndromes de deficiência de anticorpos evoluem com comprometimento associado da imunidade celular, a contagem das subpopulações de células T igualmente pode ser recomendada em algum momento. ▶





QUADRO 2

A importância da quantificação de Trec e Krec na triagem neonatal

Os Trec e Krec são pequenos fragmentos de DNA gerados durante o processo de rearranjo genético, fundamental na maturação e desenvolvimento dos linfócitos T e B, respectivamente, no timo e na medula óssea. Como podem ser identificados em sangue periférico, constituem importante marcador da presença de células T (Trec) e B (Krec) recém-geradas na criança.

No período neonatal, a quantificação desses elementos permite a identificação de pacientes com comprometimento importante na produção de linfócitos T e B. Dessa forma, a análise de Trec e Krec como parte do teste de triagem neonatal pode alertar para o diagnóstico precoce de síndromes que cursam com deficiência importante de células T, como SCID e DiGeorge, e de células B, como a agamaglobulinemia.



Defeitos congênitos de número ou função dos fagócitos

As características clínicas das disfunções dos fagócitos, sobretudo os neutrófilos, usualmente envolvem infecções bacterianas e fúngicas recorrentes da pele, linfonodos, pulmão, fígado, ossos e, em alguns casos, do tecido periodontal. O tipo de infecção ajuda a discriminar a alteração fagocitária. Pacientes com neutropenia, por exemplo, tendem a ter quadros recorrentes de celulite, estomatite, otite média, pneumonia e

QUADRO 3

Defeito funcional gera a doença granulomatosa crônica

Caracterizada por um defeito funcional dos fagócitos, a DGC decorre da alteração na atividade de um complexo enzimático associado à membrana dessas células – o NADPH oxidase –, implicado na produção de superóxido e outros reativos intermediários do oxigênio, que são importantes para as funções microbicida, inflamatória e tumoricida.

Apresenta incidência estimada em 1:250.000 nascidos vivos e pode ter herança ligada ao X, sua forma mais frequente, ou autossômica recessiva. O tipo de infecção que acomete os pacientes e a gravidade do quadro guardam relação com o defeito molecular subjacente.

Entre os exames utilizados para a investigação da DGC, destaca-se o teste de oxidação da di-hidrorrodamina por citometria de fluxo. O método possui alta sensibilidade para a triagem da doença, mesmo diante de pequeno número de neutrófilos funcionais, e ainda fornece pistas para a distinção, de acordo com o padrão apresentado à citometria, entre a forma ligada ao X e as autossômicas recessivas, além de sugerir, nas mulheres, a possibilidade de portarem um gene alterado.

infecções gastrointestinais. Já os portadores de doença granulomatosa crônica (DGC) exibem importantes abscessos múltiplos e recorrentes, como hepático e ósseo, além de infecções por microrganismos específicos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia sp* e *Aspergillus sp* (quadro 3).

A investigação dos casos suspeitos começa com o hemograma. Nos adultos e nas crianças acima de 1 ano de idade, a neutropenia é definida como a contagem de neutrófilos em sangue periférico inferior

a 1.500 células/mm³, embora, nas formas congênitas graves, possa haver um número de neutrófilos persistentemente abaixo de 500/mm³. Em alguns casos, recomenda-se a coleta de hemogramas seriados, ou seja, de duas a três vezes por semana, por um período de quatro a seis semanas, para flagrar a possibilidade de neutropenia cíclica. Curiosamente, nos defeitos de moléculas de adesão (deficiência da adesão leucocitária), encontram-se altas taxas de neutrófilos no sangue periférico devido à dificuldade de adesão ao endotélio e diapedese para o meio extravascular. Ademais, o resquecimento dos leucócitos no compartimento intravascular justifica também a observação clínica clássica desses casos – a incapacidade de formação de pus.

Deficiências do complemento

O cenário clínico que pode instigar uma suspeita de defeitos de componentes do sistema complemento varia de acordo com o local afetado da via. Alterações nos componentes iniciais da via clássica (C1, C4 e C2) manifestam-se geralmente por quadros de autoimunidade, semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, embora infecções sinopulmonares recorrentes sejam com frequência observadas, em especial na deficiência de C2.

Já os casos de comprometimento dos componentes tardios (do C5 ao C9) causam uma suscetibilidade aumentada a infecções por *Neisseria*, assim como ocorre com os defeitos da via alternativa, que inclui a properdina, o fator B e o fator D. Os defeitos em C3, por sua vez, apresentam um fenótipo clínico muito semelhante às imunodeficiências humorais, mas são muito mais raros, além de aumentarem o risco de infecções por *Neisseria*. Por fim, a deficiência do fator H associa-se à síndrome hemolítico-urêmica atípica, à glomerulonefrite ou a uma deficiência secundária de C3 que pode levar a infecções bacterianas recorrentes.

O melhor exame de triagem para os defeitos da via clássica e via comum terminal (C5-C9) é a determinação da atividade hemolítica total do complemento (CH50). Assumindo cuidados rigorosos com a amostra de soro coletada – dada a labilidade dos componentes do complemento –, a deficiência de qualquer componente da via clássica ou da via terminal comum vai resultar em ausência ou redução de hemólise nesse teste. Já um ensaio hemolítico funcional da

via alternativa (AH50) com valores reduzidos sugere comprometimento da via alternativa (fator B, fator D, fator H, fator I, properdina ou C3) e também da via comum terminal.

Por essa razão, uma redução nos valores obtidos tanto no CH50 como no AH50 indica comprometimento de um ou mais dos componentes terminais.

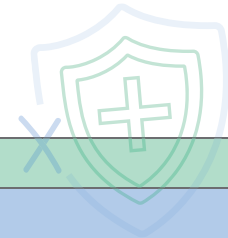
O ADVENTO DOS TESTES GENÉTICOS NOS ERROS INATOS DA IMUNIDADE

O uso criterioso de testes baseados em sequenciamento de nova geração (NGS) em pacientes com fenótipo de imunodeficiência pode contribuir para o diagnóstico definitivo da doença, auxiliando o clínico no manejo e na escolha terapêutica, além de permitir estimar a gravidade do quadro, com melhor controle de potenciais complicações, e possibilitar aconselhamento familiar.

Contudo, apesar do grande avanço da Genética na avaliação dos EI, em uma parcela significativa de pacientes com fenótipo clínico característico, não se consegue estabelecer uma alteração genética relacionada com a doença. Isso ocorre porque ainda não estão identificados e mapeados todos os defeitos genéticos associados aos EEI. A imunodeficiência comum variável, por exemplo, é um grupo de doenças em que, para cerca de 80% dos casos, não há mutações correspondentes já identificadas.

O Grupo Fleury realiza um conjunto de painéis genéticos específicos para os EI, compreendendo variantes patogênicas em formas sabidamente monogênicas desse grupo de enfermidades, agrupadas de acordo com o fenótipo clínico. ▶





Painel	Genes analisados	
	Número	Descrição
Agamaglobulinemias / deficiência de anticorpos	12	BLNK, BTK, CD79A, CD79B, IGHM, IGLL1, IKZF1 (IKAROS), PIK3CD, PIK3R1, SLC39A7, TCF3 e TOP2B
Hipogamaglobulinemias / deficiência de anticorpos	35	AICDA, ATP6AP1, CARD11, CD19, CD40, CD40L (CD40LG), CD81, CR2, CTLA4, FARP1, ICOS, IGKC, IKZF1, INO80, IRF2BP2, LRBA, MOGS, MS4A1, MSH6, NFKB1, NFKB2, PIK3CD, PIK3R1, PTEN, RAC2, SEC61A1, SH2D1A (SAP), SH3KBP1, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFSF12, TRNT1, TTC37, UNG, XIAP
Imunodeficiência combinada grave (SCID)	65	ADA, AK2, B2M, BCL10, CARD11, CD247, CD27 (TNFRSF7), CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD8A, CIITA, CTPS1, DCLRE1C (ARTEMIS), DOCK2, DOCK8, FCHO1, FOXN1, GATA2, ICOS, ICOSLG, IKKBK, IKZF1, IL21, IL21R, IL2RA, IL36RN, IL7R, ITK, JAK3, LAT, LCK, LIG4, LRBA, MAGT1, MALT1, MAP3K14, MSN, NHEJ1, NME1, PNP, POLD1, POLD2, PRKDC, PTPRC, RAC2, RAG1, RAG2, RELB, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOH, STK4, TAP1, TAP2, TAPBP, TFRC, TNFRSF4, TRAC, UNC119, ZAP70
Imunodeficiências combinadas com hiper-IgM	11	AICDA (AID), ATM, CD40, CD40LG (CD40L), INO80, MSH6, NBN, NSMCE3 (NDNL2), NFKBIA, PIK3CD, UNG
Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes genéticas	62	ARPC1B, ATM, BCL11B, BLM (RECQL3), CCBE1, CDCA7, CHD7, DCLRE1B, DKC1, DNMT3B (ICF1), EPG5, ERCC6L2, EXTL3, FAT4, FOXN1, GATA2, GINS1, HELLS, KDM6A, KMT2A, KMT2D, LIG1, MCM4, MTHFD1, MYSM1, NBN, NFE2L2, NFKBIA (IKBA), NFKBIB, NHP2 (NOLA2), NME1, NOP10 (NOLA3), NSMCE3, ORAI1, PARN, PGM3, PNP, POLE, POLE2, RBCK1, RNF168, RNF31 (HOIP), RNF31, RTEL1, SEMA3E, SKIV2L, SLC46A1, SMARCAL1, SP110, SPINK5, STAT3, STAT5B, STIM1, TCN2, TERT, TINF2, TPP1, TTC37, TTC7A, WAS, WIPF1, ZBTB24
Síndrome de hiper-IgE	17	ARPC1B, CARD11, DOCK8, ERBB2IP (ERBIN), FOXP3, IL6R, IL6ST, PGM3, SPINK5, STAT3, STAT5B, TGFB1, TGFB2, TYK2, WAS, WIPF1, ZNF341
Defeitos da imunidade inata	50	CARD9, CFTR, CIB1, CLCN7, CXCR4, FCGR3A (CD16), GATA2, HMOX1, IFIH1, IFNAR1, IFNAR2, IKKBK (NEMO), IL18BP, IRAK1, IRAK4, IRF3, IRF4, IRF7, IRF9, MYD88, NBAS, NCSTN, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, OSTM1, PLEKHM1, POLR3A, POLR3C, POLR3F, PSEN1, PSENE1, RANBP2, RBM45, RPSA, SNX10, STAT1, STAT2, TBK1, TICIRG1, TICAM1 (TRIF), TIRAP, TLR3, TMC6, TMC8, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFSF11, TRAF3, UNC93B1
Neutropenias congênitas	24	CEBPE, CLPB, CSF3R, CXCR4, DNAJC21, EFL1, ELANE, G6PC3, GFI1, HAX1, HYOU1, JAGN1, LAMTOR2, MKL1 (MRTFA), SBDS, SLC37A4 (G6PT1), SMARCD2, SRP54, TAZ, USB1 (C16ORF57), VPS13B, VPS45, WAS, WDR1
DGC / defeito dos fagócitos	7	CYBA, CYBB, CYBC1, G6PD, NCF2, NCF4, RAC2
Defeitos da adesão leucocitária / motilidade dos fagócitos	12	ACTB, CEBPE, CFTR, CSF2RB, CTSC, FERMT3 (KINDLIN3), FPR1, GATA2, ITGB2, RAC2, SBDS, SLC35C1
Suscetibilidade mendeliana a infecções por micobactérias	14	CYBB, IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, IRF8, ISG15, JAK1, RORC, SPPL2A, STAT1, TYK2
Candidíase mucocutânea crônica	10	AIRE, BCL10, CARD9, EPG5, IL17F, IL17RA, IL17RC, STAT1, STAT3, TRAF3IP2 (ACT1)



Painel	Genes analisados	
	Número	Descrição
Síndromes de imunodesregulação e autoimunidade	46	AIRE, BACH2, CIQA, CIQB, CIQC, CASP10, CASP8, CECR1 (ADA2), COPA, CTLA4, DEF6, DNASE1L3, DNASE2, FAS, FASLG, FERMT1, FOXP3, GATA2, IFIH1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL2RA, IL2RB, ITCH, JAK1, KRAS, LRBA, NFAT5, NRAS, OTULIN, PEPD, PIK3CD, PIK3R1, PRKCD, RBCK1, RIPK1, RNF31, STAT1, STAT3, TGFB1, TMEM173, TNFAIP3, TPP2, TREX1, WAS
Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)	10	CASP8, CASP10, CTLA4, FADD, FAS, FASLG, KRAS, NRAS, PRKCD, STAT3
Doença inflamatória intestinal de início precoce	6	IL10, IL10RA, IL10RB, NFAT5, RIPK1, TGFB1
Interferonopatias	23	ACP5, ADAR, CIQA, CIQB, CIQC, CERCRI, DDX58, DNASE1L3, DNASE2, IFIH1, ISG15, OAS1, POLA1, PSMA3, PSMB4, PSMB8, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SKIV2L, TMEM173, TREX1
Hemofagocitose linfo-histiocítica	22	AP3B1, AP3D1, BLOC1S6, CD27, CD70, CTPS1, FAAP24 (C19orf40), ITK, LYST, MAGT1, PRF1, PRKCD, RAB27A, RASGRP1, RLTPR, SH2D1A, SLC7A7, STX11, STXBP2, TNFRSF9, UNC13D, XIAP
Síndromes de febre periódica	35	ADAM17, AP1S3, ASRGL1, CARD14, COPA, ELANE, FBLIM1, HAVCR2, IL10, IL10RA, IL10RB, IL1RN, IL36RN, LPIN2, MEFV, MVK, NLRCA, NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP7, NOD2, OTULIN, PLCG2, PSMB8, PSMG2, PSTPIP1, RBCK1, RNF31, SH3BP2, SLC29A3, TNFAIP3, TNFRSF11A (TRAPS), TNFRSF1A, TRIM22
Ampliado para erros inatos da imunidade	450	ACD, ACP5, ACTB, ACTN1, ADA, ADAM17, ADAR, AICDA, AIRE, AK2, AP1S3, AP3B1, AP3D1, APCS, APOL1, ARPC1B, ASRGL1, ATG4A, ATM, ATP6AP1, B2M, BACH2, BCL10, BCL11B, BLM, BLNK, BLOC1S6, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BTK, C19orf40, CIQA, CIQB, CIQC, C1R, C1S, C2, C3, C4BPA, C4BPB, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CARD11, CARD14, CARD9, CASP10, CASP8, CCBE1, CD19, CD247, CD27, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD46, CD55, CD59, CD70, CD79A, CD79B, CD81, CD8A, CDC42, CDCA7, CEBPE, CECR1, CFB, CFD, CFH, CFHR5, CFI, CFP, CFTR, CHD7, CIB1, CIITA, CLCN7, CLEC16A, CLEC7A, CLPB, COLEC11, COPA, CPT2, CR2, CSF2RB, CSF3R, CTC1, CTLA4, CTNBL1, CTPS1, CTSC, CXCR4, CYBA, CYBB, CYBC1 (C17orf62), DBR1, DCLRE1A, DCLRE1B, DCLRE1C, DDX58, DEF6, DKC1, DNAJC21, DNASE1L3, DNASE2, DNMT3B, DOCK2, DOCK8, EFL1, ELANE, ELF4, EPG5, ERBIN (ERBB2IP), ERCC4, ERCC6L2, EXTL3, F12, FADD, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FARP1, FAZ, FASLG, FAT4, FBLIM1, FCGR3A, FCHO1, FCN3, FERMT1, FERMT3, FNIP1, FOXN1, FOXP3, FPR1, G6PC, G6PC3, G6PD, GATA2, GFI1, GIMAP6, GINS1, HAVCR2, HAX1, HELLS, HMOX1, HYOU1, ICOS, ICOSLG, IFIH1, IFNAR1, IFNAR2, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IGFBP5, IGHM, IGKC, IGLL1, IKKBK, IKZF1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL17F, IL17RA, IL17RC, IL18BP, IL1RN, IL21, IL21R, IL23R, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL36RN, IL6R, IL6ST, IL7R, INO80, IRAK1, IRAK4, IRF2BP2, IRF3, IRF4, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ITCH, ITGB2, ITK, JAGN1, JAK1, JAK3, KDM6A, KMT2A, KMT2D, KRAS, LAMTOR2, LAT, LCK, LIG1, LIG4, LPIN2, LRBA, LRRC8A, LSM11, LYST, MAD2L2, MAGT1, MALT1, MAP1LC3B2, MAP3K14, MAPK8, MASP1, MASP2, MBL2, MCM10, MCM4, MEFV, MKL1, MLPH, MMACHC, MOGS, MPO, MS4A1, MSH6, MSN, MTHFD1, MVK, MYD88, MYO5A, MYSM1, NBAS, NBN, NCF2, NCF4, NCKAP1L, NCSTN, NFAT5, NFE2L2, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NFKBIB, NHEJ1, NHP2, NLRCA, NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP7, NME1, NOD2, NOP10, NOS2, NRAS, NSMCE3 (NDNL2), OAS1, ORAI1, OSTM1, OTULIN, PALB2, PARN, PAX1, PEPD, PGM3, PIGA, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PLCG2, PLEKHM1, PNP, POLA1, POLD1, POLD2, POLE, POLE2, POLR3A, POLR3C, POLR3F, PRF1, PRKDC, PSEN1, PSENE1, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMG2, PSTPIP1, PTEN, PTPRC, RAB27A, RAC2, RAD51, RAD51C, RAG1, RAG2, RANBP2, RASGRP1, RASGRP2, RBCK1, RBM45, RECQL4, RELB, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOH, RIPK1, RLTPR, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RNF31, RORC, RPSA, RTEL1, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SBDS, SEC61A1, SEMA3E, SERPING1, SH2D1A, SH3BP2, SH3KBP1, SHARPIN, SKIV2L, SLC29A3, SLC35C1, SLC37A4, SLC39A7, SLC46A1, SLC7A7, SLP76, SLX4, SMARCAL1, SMARCD2, SNX10, SOCS1, SP110, SPINK5, SPPL2A, SRP54, SRP72, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5B, STIM1, STK4, STN1 (OBF1), STX11, STXBP2, STXBP3, TANK, TAP1, TAP2, TAPBP, TAZ, TBK1, TBX21, TCF3, TICIRG1, TCN2, TERT, TET2, TFRC, TGFB1, TGFB2, THBD, TICAM1, TINF2, TIRAP, TLR3, TLR7, TMC6, TMC8, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TNFRSF9, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TOP2B, TP53, TPP1, TPP2, TRAC, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TRIM22, TRNT1, TTC37, TTC7A, TYK2, UBA1, UBE2T, UNC119, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, VAV1, VAV2, VPRED1, VPS13B, VPS45, WAS, WDR1, WIPF1, WRAP53, XIAP, XRCC2, ZAP70, ZBTB24, ZNF341



Consultoria médica:**Endocrinologia**

Dr. José Viana Lima Junior
jose.viana@grupofleury.com.br
Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br
Dr. Pedro Saddy
pedro.saddy@grupofleury.com.br
Dra. Rosa Paula M. Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br
Dr. Rui Maciel
rui.maciel@grupofleury.com.br

Endocrinologia Pediátrica

Dra. Patrícia Hernandez
patricia.tosta@grupofleury.com.br
Dra. Vanessa Radonsky
vanessa.radonsky@grupofleury.com.br

Medicina Nuclear

Dr. Marco A. C. Oliveira
marco.oliveira@grupofleury.com.br
Radiologia Pediátrica
Dra. Lisa Suzuki
lisa.suzuki@grupofleury.com.br

Hipotireoidismo congênito

Reconhecimento precoce da condição é vital para um bom prognóstico

O hipotireoidismo congênito (HC) é a doença endócrina congênita mais prevalente e pode ocorrer por alterações na formação da tireoide, também chamadas disgenesias tiroidianas (agenesia, hipoplasia ou ectopia), ou por defeitos na síntese dos hormônios tiroidianos, denominados disormonogêneses. A condição ainda configura uma das causas mais frequentes de retardo mental evitável se não for diagnosticada e tratada precocemente.

O prognóstico depende da gravidade do hipotireoidismo, do tempo decorrido para início da reposição de levotiroxina e do tempo para normalização

da concentração dos hormônios da tireoide. Por essa razão, a inclusão da investigação de HC no teste de triagem neonatal, ou teste do pezinho, tem muita importância em nosso meio. A espera de 48 horas para a coleta de sangue do recém-nascido é importante para a diminuição do pico fisiológico do TSH que ocorre nas primeiras horas da vida neonatal e para o hormônio materno ser excretado e metabolizado.

O valor de corte do TSH que indica investigação adicional é 10 mUI/L, podendo ocorrer variações desse valor nos diversos Estados brasileiros.

Interpretação das dosagens de TSH no teste do pezinho.

Exame	Valor (mUI/L)	Interpretação	Conduta
TSH	<10	Resultado normal	Nenhuma
TSH	10-20	Resultado limítrofe	Novo teste do pezinho
TSH	>20	Sugestivo de hipotireoidismo	Consulta médica e dosagem sérica de T4 total ou livre e TSH

Adaptado de Alves CAD; Cargnin KRN; de Paula LCP, et al

CAUSAS

A disgenesia, um conjunto de alterações do desenvolvimento embrionário da tireoide (agenesia, ectopia ou hipoplasia), responde por 85-90% dos casos de HC. É tradicionalmente considerada uma doença esporádica, com incidência cerca de duas vezes superior no sexo feminino.

Por volta de 10-15% dos casos decorrem da disormonogênese, ou seja, da insuficiência de hormônios tiroidianos relacionada a alterações em sua produção, como defeitos enzimáticos que afetam direta ou indiretamente a disponibilidade intracelular de iodo, bem como à sua organificação.

Mais raramente, em 1:10.000 a 20.000 nascidos vivos, o HC tem origem central, isto é, por doença hipofisária ou hipotalâmica (hipotireoidismo secundário e terciário, respectivamente), mas com tireoide estrutural e funcionalmente íntegra. Essas formas, muitas vezes transitórias, derivam de uma deficiente estimulação da tireoide por uma síntese inadequada de TSH, associada à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, como por vezes se dá nos prematuros.

EXISTEM SINTOMAS E SINAIS ESPECÍFICOS DO HC?

A maioria das crianças com HC não tem sintomas ao nascimento, reforçando a importância da triagem neonatal. Algumas, porém, podem apresentar sonolência e dificuldade na amamentação, embora nem sempre esses sinais indiquem HC. Outros sintomas incluem icterícia prolongada, constipação, hipotonia muscular, hérnia umbilical, extremidades frias e atraso no crescimento.

A tireoide não é detectada nos casos de agenesia, pode apresentar menor tamanho no leito tiroideano na hipoplasia ou estar fora da região habitual na ectopia, com possibilidade de ser encontrada na região cervical mais alta, inclusive na base da língua. Já os defeitos da disormonogênese cursam habitualmente com tireoide aumentada, que pode atingir dimensões consideráveis se não tratada adequadamente.

EXAMES INDICADOS PARA O DIAGNÓSTICO

Na suspeita de HC, deve-se iniciar o tratamento com levotiroxina. Após a normalização dos valores de TSH, testes adicionais podem ajudar a diferenciar entre um hipotireoidismo transitório e um HC permanente, e a investigar a etiologia neste último. Entretanto, na maioria dos casos, os exames complementares não mudam o tratamento e, por isso, são opcionais.

A ultrassonografia (US) de tireoide com Doppler define com maior exatidão a localização, bem como as dimensões e as características da tireoide, nem sempre possíveis de avaliar pela simples palpação, em particular no recém-nascido. A ausência de tecido tiroideano em sua localização habitual sugere que a glândula não está presente ou está ectópica, o que só uma cintilografia pode esclarecer.

A associação da dosagem da tiroglobulina (TG) com a US da tireoide permite avaliar a etiologia do HC. A ausência da glândula na sua topografia habitual, associada a níveis baixos ou ausentes de TG, aponta para uma situação de agenesia, tornando pouco provável a possibilidade de ectopia ou hipoplasia. ▶

Por sua vez, na presença de uma glândula normal ou aumentada, com níveis circulantes de TG baixos ou ausentes, os defeitos da síntese de TG são a hipótese mais provável. Finalmente, valores elevados de TG ocorrem em situações de disormonogênese. A cintilografia da tireoide, realizada habitualmente após os 2 anos de idade, fornece informações morfológicas e de caráter funcional, além de permitir o diagnóstico diferencial definitivo entre a ausência da glândula e a ectopia. Pode ser feita com tecnécio-99m (Tc-99m ou pertecnetato) ou iodo-123.

O tecnécio-99m consiste em um elemento radioativo que se comporta de maneira análoga ao iodo, com incorporação pelo co-transportador de sódio e iodo (NIS), sem ser organificado. Tem ainda utilidade nos estudos funcionais da tireoide.

Na investigação de disormonogênese e visualização de tireoide tópica à US, a realização de cintilografia pode auxiliar o diagnóstico diferencial.

A captação positiva é compatível com defeito de organificação (defeitos na TPO, tiroglobulina, Duox), enquanto a captação diminuída, mas com localização normal da tireoide à US, sugere a possibilidade de variante alélica patogênica (mutação) no gene do receptor de TSH, variante do gene *NIS* ou anticorpos bloqueadores do receptor de TSH transmitidos pela mãe. Os autoanticorpos tireoidianos podem ser solicitados quando a mãe tem doença autoimune da tireoide para diagnosticar a forma transitória de HC.



Conjunto de alterações do desenvolvimento embrionário da tireoide, a disgenesia responde por 85-90% dos casos de HC

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Principais Características	Outros achados	Possível diagnóstico
TSH aumentado, T4 ou T4 livre diminuído	- Tiroglobulina reduzida - US sem tireoide em local típico - Idade óssea atrasada	Atireose
TSH aumentado, T4 ou T4 livre diminuído	- Tiroglobulina mensurável - US sem tireoide em local típico - Idade óssea normal ou atrasada	Ectopia
TSH aumentado, T4 ou T4 livre diminuído	- Tiroglobulina mensurável - US com tireoide tópica e de volume reduzido - Idade óssea normal ou atrasada	Hipoplasia
TSH aumentado, T4 ou T4 livre diminuído	- Tiroglobulina normal ou elevada* - US com tireoide tópica normal ou aumentada - Idade óssea normal ou atrasada	Disormonogênese
TSH aumentado, T4 ou T4 livre diminuído ou normal	- Tiroglobulina normal - US com tireoide tópica e normal - Idade óssea normal	Hipotireoidismo transitório

Adaptado de Alves CAD; Cargnin KRN; de Paula LCP, et al
*Dosagens baixas podem ser observadas nos casos de defeitos de síntese de tiroglobulina

Lembre-se também da hipo-TBGnemia

(TBG = globulina ligadora de tiroxina)

Achados laboratoriais	↓ T3 e T4 totais ↓ TBG
Prevalência	De 1:5.000 a 1:12.000
Transmissão	Ligada ao X (mais comum em meninos)
Exames	- TSH e T4 livre* normais - TBG diminuída
Tratamento	Não indicado

*Em caso de T4 livre normal, na presença de hipo-TBGnemia, em criança sem manifestações de hipotireoidismo, o diagnóstico de HC pode ser afastado.
Adaptado de: Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S209-216.



SEGUIMENTO

O acompanhamento dos pacientes é feito com dosagens de T4 livre e TSH. Se esses hormônios se mantiverem normais após os 3 anos de idade na ausência de diagnóstico etiológico de HC, a administração de levotiroxina deve ser suspensa durante um mês.

Se o valor do T4 livre diminuir (abaixo dos valores de referência para a idade) em associação com aumento do TSH, o HC permanente estará confirmado e o tratamento com levotiroxina terá de ser reiniciado.

Se TSH e T4 livre se mantiverem dentro dos valores de referência para a idade, a hipótese mais provável é de HC transitório e o tratamento com levotiroxina poderá, então, ser suspenso. Nesses casos, convém fazer o acompanhamento periódico da criança. Se houver novo aumento do TSH, o tratamento com levotiroxina deverá ser reiniciado. ■

Referências bibliográficas

- Alves CAD, Cargnin KRN, de Paula LCP, et al. Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal. Documento Científico: Departamento de Endocrinologia. Sociedade Brasileira de Pediatria 2018;5:1-12.
- LaFrenchi S. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UpToDate, abril 2021.
- Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S209-216.
- Rodrigues Al et al. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2014;9(1):41-52.

A importância do exoma na INVESTIGAÇÃO de síndromes genéticas

A crescente disponibilidade dos testes genéticos traz um grande avanço no diagnóstico desses quadros

Dra. Mariana Carvalho Moreira*

CASO

Paciente do sexo masculino, 3 anos e 3 meses, foi encaminhado ao geneticista para investigação de quadro caracterizado por atraso global do desenvolvimento, baixa estatura proporcionada e baixo peso.

Como antecedentes pessoais, tinha história de internação por bronquiolite aos 10 meses de vida, e infecções de vias aéreas de repetição durante o primeiro ano. Nasceu com 35 semanas, com baixo peso para a idade gestacional (peso = 1.610 g e comprimento = 40 cm), e apresentou cianose central, diagnosticada como síndrome do pulmão úmido, tendo permanecido em unidade de terapia intensiva neonatal por 17 dias para ganho ponderal.

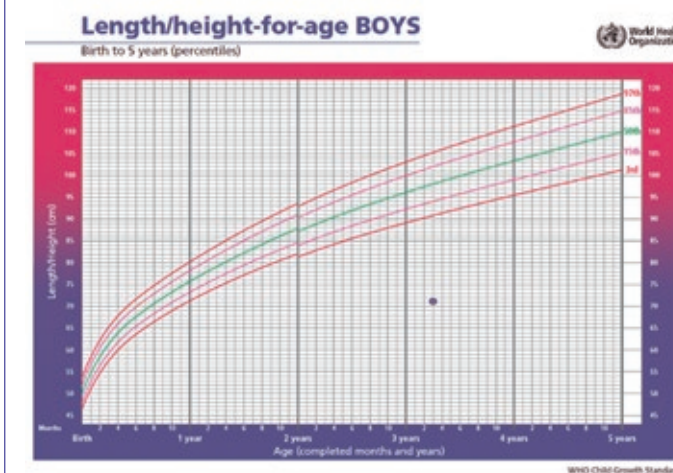
Consultoria médica:
Dra. Caroline Olivatti
caroline.olivatti@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

O menor era filho único, de pais não consanguíneos. A mãe engravidou aos 29 anos (G1POA0) e fez pré-natal adequado, com sorologias negativas para as infecções do grupo Torch e dengue. Negava uso de drogas lícitas ou ilícitas na gravidez. No quinto mês, desenvolveu uma adenomegalia axilar e evoluiu com insuficiência placentária, que resultou em restrição de crescimento intrauterino no feto. Não havia casos de síndromes conhecidas nem de deficiência intelectual na família.

Na consulta com o geneticista, a criança apresentou estatura de 71 cm (*figura 1*), peso de 7.040 g (*figura 2*) e perímetro cefálico de 42 cm (*figura 3*), tendo ficado determinado um déficit pômbero-estatural e microcefalia. Os dismorfismos faciais chamavam a atenção, especialmente a face triangular, a rarefação dos cabelos, o filtro nasal longo, o nariz, orelhas e olhos proeminentes, o hipotelorismo ocular e os dentes pequenos. Também foram observadas sobreposição bilateral de artelhos (2-3-4), clinodactilia bilateral dos quintos quirodáctilos e mancha hiperocrômica na mão direita. A genitália era masculina com correção de hipospádia, sem sinais de desenvolvimento puberal – classificação de Tanner G1P1. ▶

Figura 1

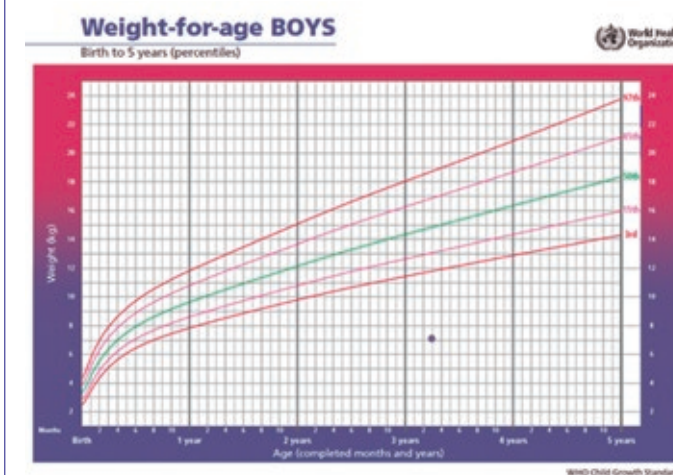
Gráfico de estatura para a idade em meninos de 0 a 5 anos (percentil) Organização Mundial de Saúde



Length/height (cm): comprimento / estatura (cm); age (completed months and years): idade (em anos e meses completos).

Figura 2

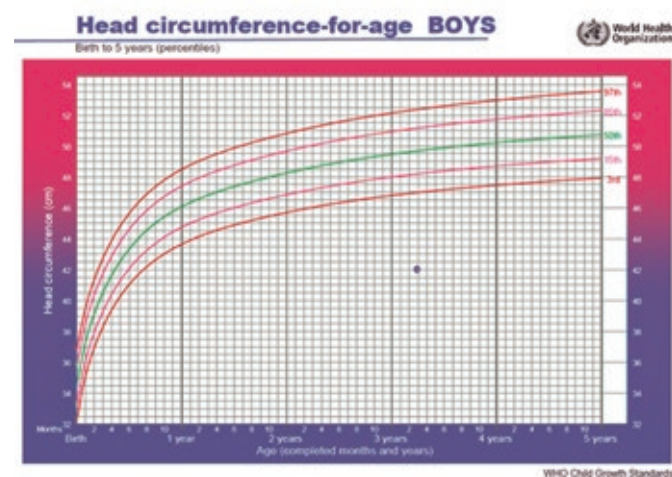
Gráfico de peso para a idade em meninos de 0 a 5 anos (percentil) – Organização Mundial da Saúde



Weight (kg) = peso em kg; age (completed months and years) = idade (em anos e meses completos).

Figura 3

Gráfico de perímetro cefálico para a idade em meninos de 0 a 5 anos (percentil) – Organização Mundial da Saúde



Head circumference (cm) = perímetro cefálico em cm; age (completed months and years) = idade (em anos e meses completos).



A CONTRIBUIÇÃO DA GENÉTICA

Em muitos casos referidos como quadros sindrômicos clinicamente reconhecíveis, a combinação das características fenotípicas deriva de uma alteração genética específica, permitindo um diagnóstico clínico. Contudo, a despeito de sinais e sintomas evidentes, em muitas circunstâncias não há como determinar a etiologia. Nessas situações, os testes genéticos se fazem relevantes.

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, na qual se encontra a maioria das alterações responsáveis pelas doenças genéticas. O sequenciamento

DISCUSSÃO

Na investigação de uma síndrome genética, a obtenção de uma história clínica minuciosa, incluindo antecedentes pessoais e familiares, e um exame físico detalhado configuram as principais ferramentas diagnósticas. Para afastar causas não genéticas, como trombofilias, endocrinopatias, doenças infecciosas ou infecções congênitas e doença vascular materna, entre outras, os exames laboratoriais e de imagem são recursos importantes. Em casos como o do paciente em estudo, alterações endocrinológicas associadas à baixa estatura, como a deficiência do hormônio de crescimento, igualmente devem ser pesquisadas.

O paciente, entretanto, já havia feito um amplo estudo laboratorial prévio, incluindo ressonância magnética de crânio e hipófise, ultrassonografia de trato urinário, avaliação audiológica e diversos exames de análises clínicas, incluindo sorologias e dosagens hormonais sem alterações, além de cariótipo 46, XY e CGH-array sem achados patogênicos.

dessa porção analisa detalhadamente essas regiões codificantes, de forma simultânea e a partir de uma única amostra de sangue ou saliva, constituindo um recurso importante na avaliação diagnóstica de muitas doenças de origem genética.

O teste tem especial indicação em pacientes cujo fenótipo não exibe o padrão de uma síndrome clínica bem definida ou em quadros com manifestações atípicas ou sintomas que se sobrepõem entre variadas condições. O caso apresentado se enquadrava nessas duas situações. O exoma também configurou uma alternativa relevante para a confirmação diagnóstica no paciente em avaliação porque outros testes feitos se mostraram negativos.

O estudo do exoma do paciente do caso avaliado identificou duas variantes, uma patogênica e outra provavelmente patogênica, em heterozigose, no gene *LIG4*, associado à síndrome LIG4 [OMIM:606593], de herança autossômica recessiva. A presença das variantes na criança foi confirmada por metodologia complementar Sanger e identificada, em heterozigose, nas amostras de ambos os genitores, o que indica que se encontravam em trans, ou seja, uma foi herdada do pai e a outra, da mãe (tabela 1).

Tabela 1. Variantes encontradas no exoma

Condição clínica	Herança	Gene	Posição cromossômica	Efeito molecular	Comentários
Síndrome LIG4	AR	<i>LIG4</i>	chr13: 108.861.861	NM_002312.3: c.1751_1755del: p.(Ile584Argfs*2)	<ul style="list-style-type: none"> • Variante patogênica • Confirmada por metodologia complementar Sanger • Presente na amostra do pai: herança paterna • A variante c.1751_1755del caracteriza-se pela deleção de cinco nucleotídeos nas posições 1751 a 1755 do éxon 2, que, preditadamente, leva à alteração da matriz de leitura (<i>frameshift</i>) ao promover a substituição do aminoácido isoleucina no códon 584 por uma arginina, com consequente parada precoce da tradução proteica duas posições à frente (p.(Ile584Argfs*2)), resultando em uma proteína truncada. Essa variante, que corresponde à entrada rs770128720 no dbSNP, apresenta frequência de 0,00119% em controles (gnomAD) e foi previamente descrita na literatura médica (PubMed: 25239263) e reportada no banco de dados ClinVar (Variation ID: 285436)
Síndrome LIG4	AR	<i>LIG4</i>	chr13: 108.863.561	NM_002312.3: c.56T>G: p.(Leu19Trp)	<ul style="list-style-type: none"> • Variante provavelmente patogênica • Confirmada por metodologia complementar Sanger • Presente na amostra da mãe: herança materna • A variante missense c.56T>G consiste na substituição de um nucleotídeo (T>G) na posição 56 do éxon 2, promovendo a troca de uma leucina no códon 19 por um triptofano (p.(Leu19Trp)). Essa variante, que corresponde à entrada rs765520147 no dbSNP, apresenta frequência de 0,0008% em controles (gnomAD), não foi previamente descrita na literatura médica e não está reportada no banco de dados ClinVar

AR: autossômica recessiva

O QUE É A SÍNDROME LIG4?

A síndrome LIG4 é uma condição autossômica recessiva rara, causada por mutações no gene *LIG4*, localizado no cromossomo 13q22-q24, que codifica a DNA ligase IV – uma ligase nuclear distinta, que constitui um componente crítico do mecanismo de junção de extremidade não homóloga, necessário para o rearranjo V(D)J de segmentos gênicos durante o desenvolvimento normal de linfócitos e essencial para o reparo de quebras de fita dupla de DNA potencialmente letais em todos os tipos de células.

Grawunder *et al.* mostraram, em publicação de 1998, que a interrupção direcionada de ambos os alelos *LIG4* em uma linhagem de células pré-B humana as tornou sensíveis à radiação ionizante e incapazes de completar o rearranjo V(D)J. Em camundongos, a homozigose para alelos nulos de *LIG4* resultou em apoptose neuronal massiva e letalidade embrionária.

Os relatos mostram que pacientes com deficiência de ligase IV apresentam, como principais manifestações, microcefalia, características faciais incomuns, retardo de crescimento, atraso global de desenvolvimento e, tipicamente, pancitopenia. Ademais, observa-se radios-

CONCLUSÃO

Apesar da sobreposição fenotípica do caso descrito com a síndrome de Seckel, a presença de infecções de repetição na história clínica e a evolução durante o seguimento com pancitopenia, sugerindo radiosensibilidade celular pronunciada, foram indicadores úteis para apoiar o diagnóstico de síndrome LIG4, consoante aos achados do exoma.

A crescente disponibilidade dos testes genéticos traz

sensibilidade pronunciada, em que as linhagens celulares exibem respostas de ponto de verificação do ciclo celular normais, mas comprometimento da quebra da fita dupla de DNA que se junta novamente.

Algumas questões ainda permanecem pendentes sobre a síndrome LIG4, especialmente se há predisposição a malignidade e imunodeficiências, como ocorre em outras doenças de instabilidade cromossômica. Em alguns casos relatados na literatura, foi observada leucemia linfoblástica de células T (Riballo *et al.*, 1999), assim como mielodisplasia em um paciente (O'Driscoll *et al.*, 2001). Tais achados indicam que a condição cursa com risco aumentado para neoplasias linfoides, possivelmente devido a aberrações cromossômicas resultantes de tentativas fracassadas de rearranjo. Vale, portanto, ressaltar que é imprescindível que os pacientes que evoluem para doenças malignas e apresentam características clínicas sugestivas de síndrome LIG4 tenham o diagnóstico considerado antes do início do tratamento, uma vez que são hipersensíveis aos efeitos da terapia.

Os principais diagnósticos diferenciais da síndrome LIG4 incluem a síndrome de quebras cromossômicas de Nijmegen (NBS), a síndrome de Seckel e a anemia de Fanconi (*tabela 2*).

um grande avanço no diagnóstico e na melhor caracterização das síndromes genéticas. A suspeita e a correta identificação de uma doença e o atual conhecimento de relações entre genótipo e fenótipo permitem prever as possíveis alterações clínicas presentes, proporcionando uma investigação consistente, intervenção precoce, aconselhamento genético e tratamento multidisciplinar oportuno das diferentes comorbidades, com impacto no prognóstico das doenças raras.

*Dra. Mariana Carvalho Moreira é Médica Geneticista pelo HCFMUSP, Médica geneticista do Hospital Nove de Julho, Médica Geneticista do Instituto Jô Clemente de São Paulo (antiga Apae SP) e Médica Geneticista do Hospital São Camilo Unidades Santana/ Pompéia e Ipiranga

Tabela 2. Comparação das características clínicas da síndrome LIG4 com os principais diagnósticos diferenciais

Achados clínicos	NBS	Anemia de Fanconi	Síndrome de Seckel	Síndrome LIG4	Caso atual
Microcefalia	+	+	+	4/5	+
Testa inclinada	+	-	+	ND	+
Fissura palpebral	Para cima	-	Para baixo	ND	Para cima
Epicanto	+	-	-	ND	+
Micrognatia	+	-	+	ND	+
Anomalia de pavilhão auricular externo	+	+	+	ND	-
Nariz proeminente	+	-	+	ND	+
Filtro nasal longo	+	-	-	ND	-
Polidactilia	+	+	-	ND	-
Clinodactilia	+	-	+	ND	+
Sindactilia	+	-	-	ND	-
Lesões cutâneas	+	+	+	+	-
ADNPM/DI	+	+	+	2/5	+
Neoplasias	+	+	-	1/5	-
Infecções recorrentes	+	+	-	1/5	+
Pancitopenia	-	+	-	3/5	+
Anomalia genital	+	+	+	ND	+
Radiossensibilidade	+	+	+	+	+
Gene	<i>NBS1</i>	<i>FANCA</i>	<i>ATRB</i>	<i>LIG4</i>	<i>LIG4</i>

ND: não disponível
ADNPM/DI: atraso de desenvolvimento neuropsicomotor/Deficiência intelectual

Recursos obtidos de The London Dysmorphology Database (Winter e Baraitser, 2003)
ATRB: identificado em duas famílias consanguíneas



Referências

- Ben-Omran TI, Cerosaletti K, Concannon P, Weitzman S, Nezarati MM. A patient with mutations in DNA ligase IV: clinical features and overlap with Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet.* 137A: 283-287, 2005.
- Girard P-M, Kysela B, Harer CJ, Doherty AJ, Jeggo PA. Analysis of DNA ligase IV mutations found in LIG4 syndrome patients: the impact of two linked polymorphisms. *Hum Molec Genet.* 13: 2369-2376, 2004.
- O'Driscoll M, Cerosaletti KM, Girard P-M, Dai Y, Stumm M, Kysela B, Hirsch B, Gennery A, Palmer SE, Seidel J, Gatti RA, Varon R, Oettinger MA, Neitzel H, Jeggo PA, Concannon P. DNA ligase IV mutations identified in patients exhibiting developmental delay and immunodeficiency. *Molec Cell* 8: 1175-1185, 2001.

PAINEL

farmacogenômico contribui com a seleção terapêutica individual

A farmacogenômica clínica é uma área em ascensão que aplica o estudo de características genéticas individuais específicas na predição de resposta a determinados medicamentos. Para cada droga, sabe-se que existe uma variação farmacocinética individual que influencia sua concentração no sítio de ação e, conseqüentemente, impacta a resposta terapêutica e o risco de reações adversas.

Atualmente, muitas especialidades médicas se beneficiam dos exames laboratoriais nessa área, que têm utilidade na identificação de pa-

cientes com aumento ou diminuição na capacidade metabólica para diferentes substâncias, constituindo um recurso útil para a seleção terapêutica – incluindo tipo de medicamento e dose – mais efetiva individualmente.

As drogas metabolizadas pela família do citocromo CYP450, por exemplo, estão entre as que contam com importante aplicação desse recurso, uma vez que o estudo da diversidade de alelos nos diferentes genes associados à codificação de suas enzimas estabelece relações funcionais importantes na prática clínica.

O teste estuda individualmente 14 genes e sugere o *status* metabolizador do paciente para mais de 120 drogas

Consultoria Médica:
Dra. Caroline Olivati
caroline.olivati@grupofleury.com.br
Assessoria Médica:
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

PAINEL FARMACOGENÔMICO

ANÁLISE DE ALELOS E POLIMORFISMOS
EM GENES ESPECÍFICOS



IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM AUMENTO OU DIMINUIÇÃO
NA CAPACIDADE METABÓLICA PARA DIFERENTES SUBSTÂNCIAS



SELEÇÃO DO TRATAMENTO MAIS EFETIVO INDIVIDUALMENTE:
• TIPO DE MEDICAMENTO • DOSE ADEQUADA

Como funciona o painel farmacogenômico oferecido pelo **GRUPO FLEURY**:

Amostra: o exame é feito a partir de uma amostra simples de sangue, raspado de mucosa oral ou saliva.

Análise: com o uso da PCR em tempo real, o teste estuda individualmente 14 genes, seis deles codificantes de enzimas da família do citocromo CYP450.

Laudos: um relatório personalizado e detalhado (produzido em parceria com a Coriell Life Sciences), de acordo com a combinação dos polimorfismos encontrados, sugere o *status* metabolizador do paciente (figura 1) para mais de 120 drogas.

Prazo de resultados:
em até 15 dias corridos. ▶



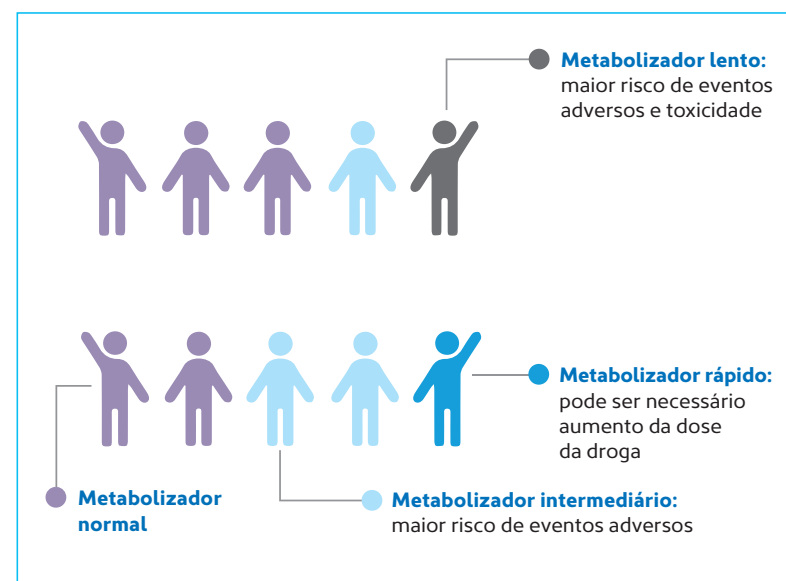
Benefícios do painel farmacogenômico na PRÁTICA CLÍNICA:

- Avaliação individual do perfil genético-metabólico para mais de 120 medicamentos, associados a diversas condições clínicas como: transtornos depressivos, transtorno bipolar, transtornos de ansiedade, síndromes epilépticas, insônia, esquizofrenia e outros transtornos psíquicos, síndromes de dor crônica, distúrbios de coagulação, entre outras.

- Tratamento mais personalizado, preciso e eficiente.

- Redução de eventos adversos.

Status metabolizador do paciente



Importante! Vale ponderar que outros fatores, como outras características herdadas e exposições ambientais, podem também influenciar a forma de metabolização de uma droga pelo indivíduo.

O teste prevê a análise dos seguintes genes e polimorfismos:

Gene	Alelos/polimorfismos
CYP1A2 ⁽¹⁾	A, C, D, E, F, J, K e V
CYP2D6 ⁽¹⁾	*1, *2, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *14, *17, *41 e CNV éxon 9
SLCO1B1	*1 e *5
VKORC1	*1 e *2
ApoE	E2, E3 e E4
CYP2C19 ⁽¹⁾	*1, *2, *3, *7, *8 e *17
CYP2C9 ⁽¹⁾	*1, *2, *3, *4, *5, *6 e *11
CYP3A4 ⁽¹⁾	*1, *2, *3, *12, *17 e *22
CYP3A5 ⁽¹⁾	*1, *2, *6, *7 e *9
ANKK1	rs1800497
COMT	Val158Met
F2	20210A
Fator V de Leiden	1691A
MTHFR	1298C e 677T

⁽¹⁾ Família CYP450

Medicamentos avaliados pelo painel farmacogenômico:

Antidepressivos / Antipsicóticos / Ansiolíticos / Benzodiazepínicos / outros	Estimulantes do SNC e outros medicamentos associados ao TDAH	
Amitriptilina	Alprazolam	Anfetamina
Amoxapina	Aripiprazol	Atomoxetina
Bupropiona	Brexpiprazol	Dexanfetamina
Citalopram	Buspirona	Dexmetilfenidato
Clomipramina	Clobazam	Guanfacina
Desipramina	Clonazepam	Lisdexanfetamina
Doxepina	Clozapina	Metilfenidato
Duloxetina	Diazepam	Antiretrovirais
Escitalopram	Eszopiclona	Efavirenz
Fluoxetina	Flupentixol	Nevirapina
Fluvoxamina	Haloperidol	Antifúngicos
Imipramina	Iloperidona	Cetoconazol
Mirtazapina	Olanzapina	Voriconazol
Moclobemida	Perfenazina	Imunossupressores
Nortriptilina	Pimozida	Ciclosporina
Paroxetina	Quetiapina	Metotrexato
Protriptilina	Risperidona	Sirolimus
Sertralina	Tetrabenazina	Tacrolimus
Trazodona	Tioridazina	Antieméticos
Trimipramina	Zuclopentixol	Metoclopramida
Venlafaxina	Relaxante muscular	Ondansetrona
Vortioxetina	Carisoprodol	Tropisetrona
Anticoagulantes / antiagregantes plaquetários	Estatinas	Inibidores de bomba de prótons
Acenocumarol	Atorvastatina	Dexlansoprazol
Clopidogrel	Sinvastatina	Esomeprazol
Prazugrel	Antiarrítmicos / Anti-hipertensivos	Lansoprazol
Ticagrelor	Carvedilol	Omeprazol
Varfarina	Metoprolol	Pantoprazol
Opioides	Propafenona	Rabeprazol
Alfentanila	Propranolol	Outros
Buprenorfina	Flecainida	Anticoncepcionais orais contendo estrogênio
Codeína	Nebivolol	Cevimelina
Fentanila	Timolol	Dextrometorfano
Hidrocodona	Anticonvulsivantes	Deutetrabenazina
Hidromorfona	Brivaracetam	Fesoterodina
Metadona	Fenitoína	Gliclazida
Morfina	Inibidores da acetilcolinesterase	Glimepirida
Oxicodona	Donezepila	Mirabegrona
Sufentanila	Galantamina	Saxagliptina
Tramadol	Antineoplásicos	Tansulosina
Anti-inflamatórios	Gefitinibe	Tolbutamida
Celecoxibe	Tamoxifeno	Tolterodina
Diclofenaco	Inibidor da glicosilceramida sintetase	Valbenazina
Flurbiprofeno	Eliglustate	Apolipoproteína E
Ibuprofeno		
Lornoxicam		
Meloxicam		
Piroxicam		

Consultoria médica:
Reumatologia e Imunologia
Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza
alexandre.wagner@grupofleury.com.br
Dr. Sandro Félix Perazzio
sandro.fperazzio@grupofleury.com.br
Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade
luis.andrade@grupofleury.com.br
Genética
Dra. Caroline Olivatti
caroline.olivatti@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

O diagnóstico correto e oportuno tem grande impacto na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes



O angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, com prevalência estimada de 1: 60.000, caracterizada por episódios recorrentes de angioedema, sem urticária ou prurido, que acometem mais frequentemente o tecido subcutâneo e as mucosas do trato respiratório alto e gastrointestinal.

Com padrão de herança autossômico dominante, a forma mais frequente da condição está associada ao gene *SERPING1*, localizado no cromossomo 11, com mais de 500 variantes já identificadas. Em até 25% dos

casos não há história familiar, caracterizando mutação "de novo". O inibidor de C1 (C1-INH), enzima codificada por esse gene, está relacionado à fisiopatologia da doença. A deficiência ou disfunção do C1-INH leva à produção excessiva de bradicinina, um potente mediador da vasodilatação, com efeito também na permeabilidade vascular. O AEH, portanto, distingue-se daquele visto nas reações alérgicas, uma vez que a histamina e outras substâncias liberadas pelos mastócitos não estão envolvidas no quadro.

AHE tipo 1

O AEH é classificado em três tipos

- O tipo 1 apresenta níveis séricos reduzidos do C1-INH e é causado por variantes genéticas que impedem sua produção ou induzem à síntese de uma proteína truncada e, conseqüentemente, não passível de ser secretada.

AHE tipo 2

- No tipo 2 há níveis séricos normais ou até mesmo elevados do C1-INH, associados geralmente a mutações pontuais, que levam à deficiência em sua atividade funcional.

AHE tipo 3

- O tipo 3, por sua vez, cursa com níveis séricos e atividade funcional normais do C1-INH e o defeito está em outros genes, a exemplo do fator XII da coagulação, da angiopoietina e do plasminogênio, e pode haver modulação por estrógeno.

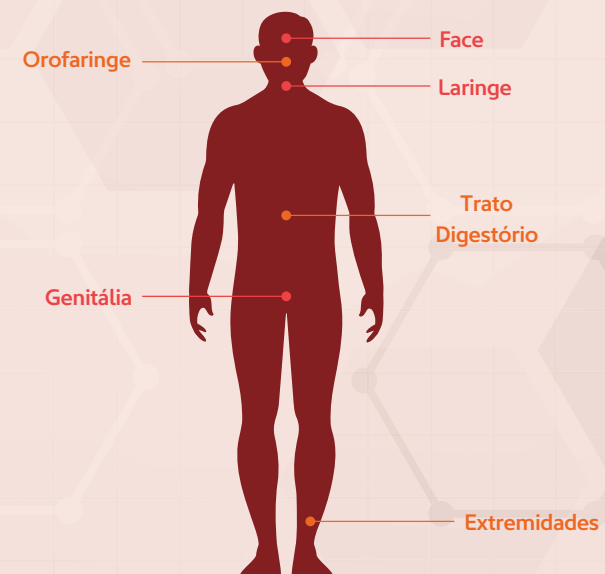
AEA

- Uma fração menor de pacientes pode apresentar o angioedema adquirido (AEA), que se caracteriza por ausência de história familiar, início tardio dos sintomas, baixos níveis séricos de C1q e necessidade de doses maciças de C1-INH durante a terapia. O AEA pode se associar a doenças linfoproliferativas B com gamopatia monoclonal (AEA tipo 1) ou a autoanticorpos anti-C1-INH (AEA tipo 2).

A maior parte dos episódios de angioedema associados à deficiência ou disfunção de C1-INH ocorre espontaneamente e, sem tratamento, dura entre dois a cinco dias. Os locais mais afetados abrangem face, extremidades, trato digestório, genitália, orofaringe e laringe. O comprometimento dessas áreas se traduz por

sintomas como edema subcutâneo ou submucoso das áreas afetadas, diarreia, vômitos e dor abdominal. O comprometimento da laringe implica maior gravidade e mortalidade, devido ao risco de asfixia. O início dos sintomas, em cerca de 40% dos pacientes, ocorre antes dos 5 anos de idade e, em 75%, até os 15 anos.

Áreas mais afetadas



- O comprometimento dessas áreas se traduz por sintomas como edema subcutâneo ou submucoso das áreas afetadas, diarreia, vômitos e dor abdominal.

- O comprometimento da laringe implica maior gravidade e mortalidade, devido ao risco de asfixia. ▶



Investigação diagnóstica

O diagnóstico do AEH baseia-se essencialmente na história clínica e familiar sugestiva e nos achados do exame físico durante as crises. A confirmação, entretanto, depende dos testes laboratoriais, que devem ser feitos e, idealmente, repetidos – observam-se níveis baixos do componente C4 do complemento associados à deficiência quantitativa (85% dos casos) ou funcional (15% dos casos) do C1-INH.

Vale ponderar que os casos com alteração quantitativa de C1-INH, especialmente em pacientes com início dos sintomas acima de 40 anos, merecem o diagnóstico diferencial com o AEA, que pode ser inicialmente investigado pela dosagem de C1q – nessa forma, esperam-se níveis baixos. Já para os pacientes em que a suspeição clínica se mantém importante, mas os exames não se mostram alterados, sugere-se investigar a possibilidade de AEH com C1-INH normal (tipo 3), relacionado à participação de outros genes, como o *FL12*.

Nessas situações, assim como nos casos de diagnóstico indefinido apesar da investigação tradicional, e em recém-nascidos e crianças pequenas, que podem apresentar alterações fisiológicas devido à imaturidade do sistema complemento, o painel genético para angioedema hereditário pode ser útil para esclarecer o quadro. O teste, disponível no Fleury, inclui a análise dos genes *ANGPT1*, *FL12* e *PLG*, além do *SERPING1*, e é realizado por sequenciamento de nova geração.

O aconselhamento genético é fundamental para os indivíduos com AEH e todos os parentes de primeiro grau, que podem ser assintomáticos, devem passar por rastreamento.

O diagnóstico correto e oportuno tem grande impacto na qualidade de vida e no prognóstico desses pacientes. O tratamento do AEH contempla orientação específica, controle das crises, quando ocorrem, e profilaxias de curto e longo prazo. ■

Critérios para o diagnóstico da doença

O AEH fica confirmado na presença de um critério clínico primário e um bioquímico.

I. Critérios clínicos primários:

- a) Angioedema subcutâneo não inflamatório com duração superior a 12 horas
- b) Dor abdominal de etiologia orgânica indefinida com duração superior a seis horas
- c) Edema de laringe

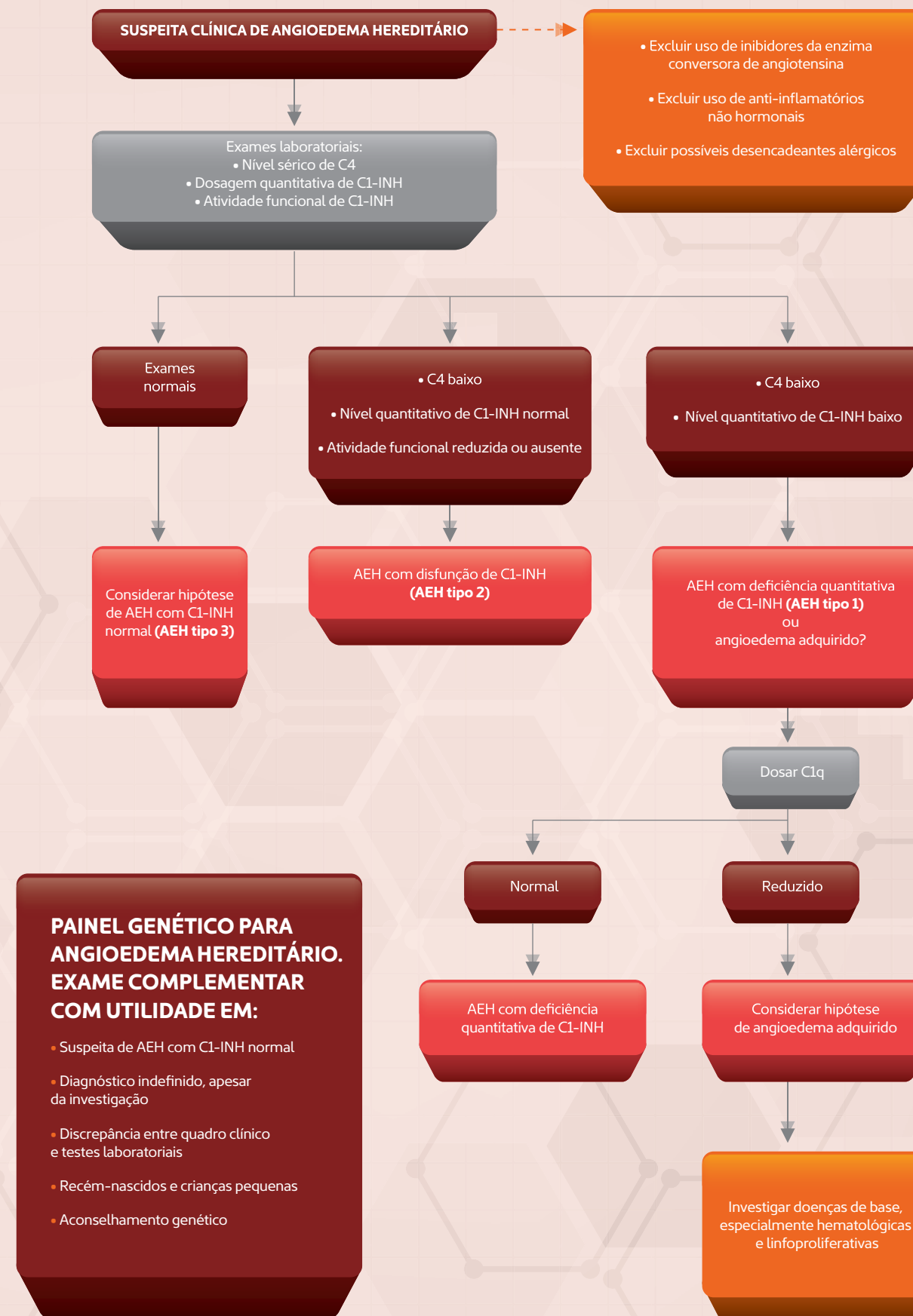
II. Critérios clínicos secundários:

- a) História familiar de AEH

III. Critérios bioquímicos:

- a) Deficiência quantitativa de C1-INH
- b) Deficiência funcional de C1-INH
- c) Mutação no gene *SERPING1*

Fonte: Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Giavina-Bianchi P. et al. Revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (Asbai), 2017.



f | Genômica

Mais de 200 EXAMES GENÉTICOS

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

Maioria
dos exames
coletados por
sangue, saliva
e swab

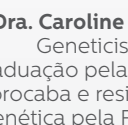


EQUIPE
DA GENÉTICA
MULTIDISCIPLINAR
E COM SUORTE AO
MÉDICO E PACIENTE
EM ÂMBITO
NACIONAL

São
Paulo



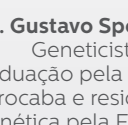
Dra. Adriana Buhner
Geneticista com residência
em Genética Médica na
Unicamp e MBA em Gestão
de Planos de Saúde.



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



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



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



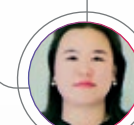
Dr. Wagner Baratela
Geneticista com residência
em genética médica pela
FMRP-USP e doutorado em
genética médica pela USP.

Bahia



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

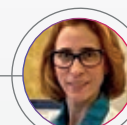
Pernambuco



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



Rio de
Janeiro
e Espírito
Santo



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

Paraná



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

Rio
Grande
do Sul



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

COBERTURA NOS PRINCIPAIS convênios nacionais:

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

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

Núcleo de Atendimento:

☎ 3003.5001 e 📞 (11) 9 6332.6938

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



BENEFÍCIOS PARA PACIENTE PARTICULAR:

Condições especiais
para a realização de
exames genéticos.

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



Para médicos, oferecemos suporte PRÉ E PÓS-EXAME:

ASSESSORIA MÉDICA

Para análise dos pedidos médicos e
discussão de casos.

CONSULTORIA TÉCNICA

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

ATENDIMENTO EM TODO O PAÍS

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

GENÔMICA FETAL



Consultoria médica:

Citogenética
 Dra. Aline dos Santos Borgo Perazzio
 aline.perazzio@grupofleury.com.br
 Dra. Maria de Lourdes L. Ferrari Chauffaille
 mlourdes.chauffaille@grupofleury.com.br
 Genética
 Dra. Caroline Olivatti
 caroline.olivatti@grupofleury.com.br
 Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
 wagner.baratela@grupofleury.com.br
 Medicina Fetal
 Dr. Javier Miguez
 javier.miguez@grupofleury.com.br
 Dr. Mário H. Burlacchini de Carvalho
 mario.carvalho@grupofleury.com.br

Utilizados durante o pré-natal, testes genéticos como o cariótipo, microarranjos, PCR e o exoma auxiliam na busca de alterações estruturais fetais



Alterações estruturais fetais estão presentes em cerca de 2% a 4% das gestações e a obtenção de um diagnóstico genético auxilia na determinação do prognóstico fetal, bem como orienta o cuidado durante o pré-natal, incluindo as decisões sobre a gestação, tratamento intraútero, planejamento do parto e conduta no período neonatal. Além disso, o aconselhamento genético ajuda a estimar o risco de recidiva de anomalias em futuras gestações.

Existem diferentes testes genéticos que podem ser utilizados durante o pré-natal, entre eles o cariótipo, microarranjos, PCR e o exoma, e a escolha deve ser individualizada e guiada pelos achados de imagem e a história familiar (Monaghan e cols., 2020). Entre as

gestações com anomalias congênitas, aneuploidias e variações no número de cópias são observadas em 40% e podem ser detectadas utilizando, por exemplo, as análises de cariótipo e microarranjos. Em outros casos, a causa subjacente de uma anomalia é uma doença monogênica, que poderá ser detectada pelo sequenciamento do DNA (Mone e cols., 2021).

Na gestação, a obtenção de material para cariótipo é realizada por procedimento invasivo. A biópsia de vilos coriais é feita entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias e o estudo é realizado em vilosidades coriônicas. A amniocentese é realizada a partir de 15 semanas para obtenção do líquido amniótico.

Veja a seguir mais informações sobre os principais testes genéticos para o diagnóstico pré-natal de anomalias fetais realizados pelo **Fleury Genômica**



CARIÓTIPO POR BANDA G

O cariótipo por banda G destina-se à identificação dos cromossomos e de suas diferentes regiões, tendo por base sua morfologia e tamanho e a presença de bandas, que são características de cada par, permitindo a detecção de aberrações numéricas e/ou estruturais, equilibradas ou não equilibradas, totais e parciais.

Indicações do cariótipo por banda G

- Idade materna avançada
- Filho anterior com anomalia cromossômica ou malformações
- Translocação equilibrada em um dos pais
- Marcadores ultrassonográficos típicos de determinada aneuploidia
- Risco elevado no rastreamento combinado (bioquímica de 1º trimestre e translucência nucal)
- Teste pré-natal não invasivo (NIPT) com resultado positivo (alto risco)

Ficha técnica

Cariótipo por banda G em material obtido por biópsia de vilos coriais

Período ideal de coleta	Entre 11 e 14 semanas de gestação
Método	Análise dos cromossomos de trofoblastos bloqueados na metáfase. Em seguida, são corados pelo método de coloração para banda G, para a realização do pareamento dos cromossomos permitindo a identificação de alterações numéricas e/ou estruturais
Amostra	25 a 50 mg de vilosidades coriônicas
Prazo do resultado	Até 12 dias corridos

Cariótipo por banda G em líquido amniótico

Período ideal de coleta	A partir de 15 semanas de gestação, de preferência entre 16 a 24 semanas de gravidez
Método	Análise dos cromossomos de fibroblastos bloqueados na metáfase, corados para bandas G (e outras bandas quando necessário) e pareados; é feito cariótipo de 15 metáfases e contadas outras 10 células
Amostra	15 a 20 mL de líquido amniótico
Prazo do resultado	Até 14 dias corridos

HIBRIDAÇÃO *IN SITU* POR FLUORESCÊNCIA

Durante o pré-natal, a hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) está indicada para avaliar, de modo rápido, as trissomias ou monossomias mais frequentes, ou seja, a trissomia do cromossomo 21, a trissomia do cromossomo 13, a trissomia do cromossomo 18, a monossomia X e a dissomia Y. Recomenda-se, entretanto, que este exame seja feito em concomitância com o cariótipo, o qual permite a detecção de outras anomalias.

Ficha técnica

Hibridação <i>in situ</i> por fluorescência (FISH)		
Amostra	Biópsia de viló corial	Líquido amniótico
Quantidade necessária	De 10 a 50 mg	5 mL
Época de realização da coleta	Entre 11 e 14 semanas de gestação, preferencialmente ao redor de 12 semanas	A partir de 15 semanas de gestação, de preferência entre 16 e 24 semanas
Método	FISH para os cromossomos 13, 18, 21, X e Y. A FISH utiliza uma sequência de DNA marcada (sonda), complementar ao DNA-alvo, ou seja, àquele que se pretende estudar, podendo ser feita tanto em metáfase como em interfase	
Prazo de resultado	Até três dias úteis	

PCR PARA DETECÇÃO DE ANEUPLOIDIAS FETAIS

Recentemente, o Grupo Fleury introduziu um novo teste para a detecção de aneuploidias fetais que utiliza a metodologia de reação em cadeia da polimerase fluorescente quantitativa (QF-PCR) multiplex, que pode ser realizado para análise de amostra de viló corial ou de líquido amniótico. A QF-PCR amplifica sequências curtas repetidas de DNA, as chamadas *short tandem repeats* (STR), por meio de *primers* fluorescentes. Em seguida, os produtos são analisados de modo quantitativo para determinar o número de cópias dos cromossomos específicos.

Em comparação ao cariótipo, cuja análise demanda entre 10 e 15 dias, os novos exames apresentam o diferencial de dispensar o cultivo das células antes da análise, reduzindo, assim, o tempo para a liberação do resultado e de falha de cultura na citogenética.

Indicações da FISH

- Idade materna avançada
- Filho anterior com anomalia cromossômica ou malformações
- Translocação equilibrada em um dos pais
- Marcadores ultrassonográficos típicos de determinada aneuploidia
- Risco elevado no rastreamento combinado (bioquímica de 1º trimestre e translucência nucal)
- Teste pré-natal não invasivo (NIPT) com resultado positivo (alto risco)
- Necessidade de resultado rápido

A QF-PCR vem sendo proposta como método eficaz e confiável para a detecção de aneuploidias fetais (Morais e cols, 2017). Os testes recém-introduzidos destinam-se à detecção das aneuploidias fetais mais comuns, como as síndromes de Down, de Patau, de Edwards, de Turner e de Klinefelter. Contudo, existem algumas situações nas quais se deve proceder à análise citogenética, como rearranjos e alguns mosaicos simples, visto que essas alterações não podem ser detectados pela QF-PCR.

Indicações da QF-PCR multiplex

- Idade materna avançada
- Filho anterior com anomalia cromossômica ou malformações
- Translocação equilibrada em um dos pais
- Marcadores ultrassonográficos típicos de determinada aneuploidia
- Risco elevado no rastreamento combinado (bioquímica de 1º trimestre e translucência nucal)
- Teste pré-natal não invasivo (NIPT) com resultado positivo (alto risco)
- Necessidade de resultado rápido

Ficha técnica

Testes de PCR para detecção de aneuploidias fetais		
Amostra	Biópsia de viló corial	Líquido amniótico
Quantidade necessária	De 10 a 20 mg	12 mL
Época de realização da coleta	Entre 11 e 14 semanas de gestação	A partir de 15 semanas de gestação, de preferência entre 16 e 24 semanas
Método	Análise de marcadores genômicos do tipo STR localizados nos cromossomos 13, 18, 21, X e Y por meio de QF-PCR multiplex	
Prazo de resultado	Até três dias	

MICROARRANJO PRÉ-NATAL

O CGH-*array* pré-natal pode ser realizado em material de viló corial ou líquido amniótico e possibilita a identificação de variação no número de cópias de regiões cromossômicas, que tem utilidade na detecção de aberrações numéricas e estruturais desequilibradas, totais e parciais, do feto.

Indicações do microarranjo pré-natal:

- Idade materna avançada
- Filho anterior com anomalia cromossômica ou malformações
- Mais de uma malformação fetal diagnosticada na ultrassonografia
- Risco elevado no rastreamento combinado (bioquímica de 1º trimestre e translucência nucal)
- Atraso no crescimento intrauterino, entre outras situações.

Ficha técnica

Microarranjo pré-natal em viló corial	
Método	Plataforma de triagem genômica de alta resolução (Agilent Technologies® CGH + SNP <i>array</i> 180 K) com arranjo de sondas para detecção de CNV de segmentos maiores que 100 kb. Estuda ainda SNP selecionados e identifica isodissomia uniparental e perda de heterozigosidade em regiões com mais de 10 Mb. Os dados analisados têm, como base, o genoma referência hg19. Não detecta baixas taxas de mosaïcismo cromossômico, heterodissomia uniparental e alterações equilibradas, como inversões e translocações balanceadas
Amostra	Material obtido por biópsia de viló corial*
Prazo do resultado	14 dias corridos
*Biópsia realizada pelo Grupo Fleury. Para mais informações, entre em contato com o Fleury Genômica.	

Microarranjo pré-natal em líquido amniótico	
Método	Plataforma de triagem genômica de alta resolução (Agilent Technologies® CGH + SNP <i>array</i> 180 K) com arranjo de sondas para detecção de CNV de segmentos maiores que 100 kb. Estuda ainda SNP selecionados e identifica isodissomia uniparental e perda de heterozigosidade em regiões com mais de 10 Mb. Os dados analisados têm, como base, o genoma referência hg19. Não detecta baixas taxas de mosaïcismo cromossômico, heterodissomia uniparental e alterações equilibradas, como inversões e translocações balanceadas
Amostra	Líquido amniótico*
Prazo do resultado	14 dias corridos
*Material coletado pelo Grupo Fleury. Para mais informações, entre em contato com o Fleury Genômica. ▶	



EXOMA

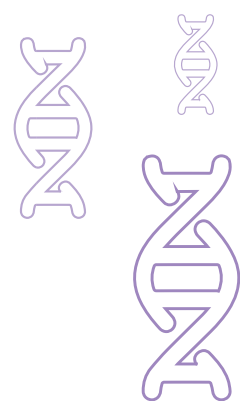
Conjunto de todos os éxons do genoma humano, o exoma é a parte do genoma que contém as regiões codificadoras dos mais de 20.000 genes do corpo humano, na qual se encontra a maioria das alterações responsáveis pelas doenças genéticas.

Durante o pré-natal, o exoma pode ser considerado quando não foi possível obter um diagnóstico definitivo com os métodos de investigação padrões, incluindo análise de cariótipo e microarranjo, em um feto que apresenta uma ou mais anomalias significativas (Monaghan e cols., 2020). Destaca-se que, se houver suspeita de algum diagnóstico específico, sugere-se a realização de pesquisa molecular com utilização de teste de gene único ou painel genético como exame inicial. Ainda não há dados que suportem o uso clínico

do exoma para identificação de marcadores ultrassonográficos específicos de aneuploidias ou história de abortamento recorrente sem explicação (Monaghan e cols., 2020).

Realizado por sequenciamento de nova geração (NGS), o exame inclui a análise de variantes do tipo SNV, pequenas indel e também CNV, usando a técnica de Sanger, quando aplicável. Os resultados contam com um laudo interpretativo produzido individualmente, de acordo com a história médica do paciente. Vale ressaltar que as variantes de significado indeterminado (VUS) encontradas e, posteriormente, reclassificadas são notificadas ao médico solicitante e um novo laudo é emitido.

O exoma pré-natal é realizado em amostras de biópsia de vilos coriais ou de líquido amniótico.



Ficha técnica

Exoma	
Método	Captura do exoma 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). A complementação do laudo, com os resultados dessa confirmação por Sanger, fica pronta em até 25 dias corridos após a liberação parcial do exoma
Amostra	Material obtido por biópsia de vilos coriais ou líquido amniótico
Prazo do resultado	30 dias corridos

Outros testes pré-natais em material de vilos coriais ou líquido amniótico

Exame	Metodologia	Genes analisados
Painel genético para osteogênese imperfeita	NGS	ALPL, BMP1, COL1A1, COL1A2, CREB3L1, CRTAP, FKBP10, IFITM5, LEPRE1 (P3H1), LRP5, MBTPS2, P4HB, PLOD2, PLS3, PPIB, SEC24D, SERPINF1, SERPINH1, SGMS2, SP7, SPARC, TENT5A, TMEM38B, WNT1
Teste molecular para doenças associadas ao colágeno tipo II	NGS	COL2A1
Teste molecular para displasia campomélica	NGS	SOX9
Painel genético para síndrome de Noonan	NGS	BRAF, CBL, HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1, SPRED1
Teste molecular para síndrome do X frágil	PCR e eletroforese capilar	FMR1

Referências

Morais RW, Carvalho MHB, Amorim-Filho AG, Francisco RPV, Romão RM, Levi JE, Zugaib M. Validation of QF-PCR for prenatal diagnoses in a Brazilian population. *Clinics* 2017 Jul;72(7):400-4.

Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD. Evidence to support the clinical utility of prenatal exome sequencing in evaluation of the fetus with congenital anomalies. *Scientific Impact Paper No. 64* (February) 2021. *BJOG*. 2021;128(9):e39-e50.

Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2020;22:675-80.



pupilla

PLATAFORMA LANÇA CURSO DE GENÉTICA APLICADA À MEDICINA FETAL

Divididas em três módulos, aulas utilizam conceitos básicos da **genética humana com ênfase em aplicação clínica**

Os avanços da genética e suas aplicações na medicina reprodutiva e diagnóstico pré-natal trouxeram novos métodos diagnósticos para ajudar na investigação de malformações fetais. Dessa forma, colabora com o conhecimento do fenótipo e condições genéticas ainda no pré-natal, que antes só era possível reconhecê-las na infância.

O curso **Genética Aplicada à Medicina Fetal**, oferecido pela plataforma de educação médica do Grupo Fleury, traz atualizações sobre os principais métodos de rastreamento e diagnóstico de doenças genéticas, indicações para o período de pré-natal e como interpretar melhor os resultados. As aulas utilizam

conceitos básicos da genética humana com ênfase em aplicação clínica.

Além disso, o curso traz levantamentos importantes sobre os fenótipos na ultrasonografia fetal por meio da discussão interativa de casos clínicos reais, além de ressaltar a importância da união entre genética e medicina fetal.

Dividido em três módulos, o curso tem o objetivo de ensinar a reconhecer os principais fenótipos ultrassonográficos das condições genéticas de importância pré-natal e interpretar os resultados dos métodos atuais de rastreamento e diagnóstico genético.

Conheça um pouco sobre cada módulo:

- **O genoma humano:** ciclo celular, gametogênese e a origem das aneuploidias em oócitos, além dos casos clínicos ao vivo;
- **Rastreamento na Gestação:** rastreamento ultrassonográfico e bioquímico de cromossomopatias – achados ultrassonográficos no segundo trimestre NIPT simples e ampliado. Também com casos clínicos ao vivo;
- **Malformações de SNC – linha média e outras malformações de SNC:** craniossinostoses, malformações e síndromes, além dos casos clínicos ao vivo.

Cada módulo conta com diversas aulas e atividades para mensurar o conhecimento em relação aos conteúdos abordados, além de muitas informações sobre o tema, videoaulas e materiais complementares.

No final de cada módulo também são realizadas aulas ao vivo para interação da turma e discussão de casos clínicos, sendo possível se aprofundar no tema e solucionar dúvidas. Ao finalizar o módulo, é disponibilizada uma avaliação para analisar o desempenho e todo o conhecimento adquirido até o momento.

Os médicos responsáveis pelo curso possuem vasta experiência no campo e, dessa forma, contribuem com sua experiência e expertise para ajudar no desenvolvimento de outros profissionais.

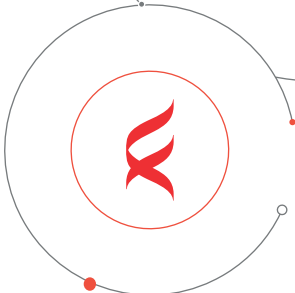
- **Enoch Quinderé de Sá Barreto**
Médico Pleno de Medicina Fetal do Grupo Fleury
- **Javier Miguelez**
Médico Sênior de Medicina Fetal do Grupo Fleury
- **Mário H. Burlacchini de Carvalho**
Coordenador Médico de Medicina Fetal do Grupo Fleury
- **Wagner Antonio da Rosa Baratela**
Coordenador Médico de Genômica do Grupo Fleury

De Médico para Médico

A Pupilla é uma plataforma de educação médica lançada pelo Grupo Fleury com o objetivo de levar informações e atualizações para os profissionais de saúde através de uma plataforma completa.

Composta por médicos de referência em suas áreas de atuação, chamados de *Key Opinion Leaders* (KOL), os conteúdos são apresentados em diversos formatos como podcasts, videoaulas, artigos comentados e muitas outras opções. ■

Para saber mais sobre o curso, conteúdos gratuitos e muitas outras informações que a Pupilla oferece, acesse o site www.pupilla.com.br e cadastre-se.



Diversos formatos de conteúdo para você **aprender** e se **atualizar** da maneira que preferir. No seu ritmo, no seu tempo e do seu jeito.

- ESPECIALIDADES MÉDICAS:**
- ⚙ Clínica Médica
 - ⚙ Cardiologia
 - ⚙ Radiologia
 - ⚙ Pediatria



ATUALIZE-SE com experts da comunidade médica

Conheça **Pupilla**, uma plataforma inovadora de educação médica com a qualidade e credibilidade que só uma empresa com quase 100 anos de experiência, como o Grupo Fleury, pode oferecer.

CONHEÇA TAMBÉM OS CURSOS DA



**plataforma
Pupilla**



Selecionados com a expertise dos nossos KOLs – **Key OpinionLeaders** –, os cursos são de alta qualidade e **exclusivos Pupilla**.

Aponte a câmera do seu celular e conheça tudo que **a Pupilla tem para você**



IMUNOCITOQUÍMICA PARA P16/KI-67 CONTRIBUI PARA A TRIAGEM DE PACIENTES COM

HPV

Teste está indicado para **mulheres de 25 a 65 anos**

A

dupla marcação de p16^{INK4a} (p16) e Ki-67, detectada pela imunocitoquímica (CINtec® Plus Cytology), vem sendo proposta como um teste de elevada sensibilidade para prever o risco de desenvolvimento de lesão de alto grau em mulheres com DNA de HPV de alto risco. O método combina a identificação da superexpressão da p16 e do marcador de proliferação celular Ki-67.

A progressão do ciclo celular é feita por meio de proteínas reguladoras, das quais a p16 tem um papel importante devido a seu efeito antiproliferativo, participando do controle da mitose mediada pela proteína do retinoblastoma (pRb). Em células normais, a expressão de p16 ocorre em níveis não detectados pela imunocitoquímica. Na presença de infecção persistente

pelo HPV de alto risco, a oncoproteína E7 do vírus se liga à pRb, levando à superexpressão da p16, na tentativa de bloquear a proliferação celular desregulada. Por esse motivo, na displasia cervical, a superexpressão de p16 configura um biomarcador substituto de infecções transformantes pelo HPV. Dessa forma, a detecção dessa proteína em materiais de citologia mostra-se útil para a triagem de mulheres com resultados citológicos anormais e testes positivos para HPV.

Como a marcação específica da p16 também pode ser observada em células metaplásicas ou endocervicais, refletindo apenas sua função supressora de crescimento, o teste CINtec® Plus recebeu a adição da pesquisa de Ki-67, uma proteína associada com proliferação celular e não detectada em células em repouso. A expressão de Ki-67 é mutuamente exclusiva da p16 em células saudáveis. Já diante de infecção persistente por HPV de alto risco, há expressão de Ki-67 na presença de p16. Assim, o encontro dos marcadores p16 e Ki-67 na mesma célula significa transformação oncogênica (teste positivo). Se nenhuma célula apresentar dupla coloração ou houver coloração para apenas um dos marcadores, o teste é considerado negativo.

A imunocitoquímica para p16/Ki-67 está indicada para mulheres de 30 a 65 anos com citologia com resultado negativo e teste de HPV de alto risco positivo, bem como para aquelas de 25 a 65 anos com citologia com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e teste de HPV de alto risco positivo. O encontro de um resultado positivo indica a necessidade de encaminhamento da paciente para a realização de colposcopia.

Ficha técnica



IMUNOCITOQUÍMICA PARA P16/KI-67

Método: expressão imunocitoquímica simultânea de proteínas p16 e Ki-67, detectadas por um coquetel de anticorpos primários e visualizadas por reação colorimétrica, resultando em precipitado acastanhado, no antígeno p16, e precipitado vermelho, no Ki-67. A positividade do teste pode ser vista no núcleo (Ki-67) e no citoplasma (p16) das células infectadas.

Amostras: materiais citológicos (cervical/cervicovaginal) colhidos em meio líquido: ThinPrep, Cobas PCR ou SurePath

Valor de referência: Resultado negativo (ausência de colocalização p16/Ki-67)

Prazo de resultados: até seis dias úteis

Como solicitar: imunocitoquímica para p16/Ki-67 em amostra de citologia cervicovaginal ou, ainda, por sinônimos – pesquisa de p16 em citologia, CINtec, CINtec Plus, pesquisa de p16 e Ki67 em citologia em meio líquido. ■

Consultoria médica:
Dr. Aloísio Souza F. da Silva
aloisio.silva@grupofleury.com.br
Dra. Mônica Stiepcich
monicas@grupofleury.com.br



EXPERIÊNCIA oncotype DX®

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



Luiz Henrique Gebrim é Mastologista, Diretor do Hospital Pérola Byington, Livre-Docente em Mastologia pela Unifesp, Associado do Departamento de Mastologia da Beneficência Portuguesa e *American Society of Breast Diseases*.

P

Paciente de 56 anos notou nódulo na mama direita, há 15 dias. Não havia antecedente familiar de câncer de mama ou ovário. Teve duas gestações, a menopausa foi aos 50 anos e não fez uso de terapia hormonal. Realizou a mamografia diagnóstica que revelou nódulo heterogêneo de limites imprecisos medindo 2,5 x 2,0 cm (BI-Rads 5).

Foi em seguida submetida à ultrassonografia (USG) que confirmou a presença de nódulo sólido de 3,0 x 2,5 cm suspeito de malignidade. Realizada biópsia por agulha grossa (core) orientada pela USG, com resultado anatomopatológico que confirmou o diagnóstico de carcinoma ductal infiltrativo (CDI) grau 2 de malignidade.

O estadiamento clínico inicial foi T2N0M0. O exame imunohistoquímico revelou positividade para receptores de estrogênio (+++), progesterona (+++), Her-2 negativo e Ki-67= 10%, compatível com luminal A.

A paciente foi então submetida a tratamento cirúrgico conservador (quadrantectomia com reconstrução reparadora unilateral e simetria da mama oposta). O tumor primário media 3,2 x 2,5 cm e as margens foram negativas. A biópsia por congelação do linfonodo sentinela identificado com radioisótopos foi positiva para macrometástase e negativa em mais 6 (seis) linfonodos para-sentinela. Com os exames de rastreamento de metástases negativos, o estadiamento cirúrgico final foi pT2pN1M0.

Com intuito de avaliar a eficácia da quimioterapia adjuvante e melhor prognosticar a paciente, buscou-se utilizar

a plataforma de 21 genes (Oncotype DX®) por se tratar de tumor hormônio sensível, em geral, pouco responsivo à quimioterapia. O resultado revelou escore de 12 com menor risco de recorrência se tratado com endocrinoterapia com tamoxifeno ou inibidor de aromatase. O benefício da quimioterapia seria inferior a 1% em pacientes axila negativa semelhante ao estudo TAILORx (Figura 1).

O teste 21 genes (Oncotype DX® com o Breast Recurrence Score [RS] da Genomic Health) tem aplicabilidade clínica quando comparado aos fatores preditivos de prognóstico (clínico e histopatológico), permitindo nas pacientes com baixo e moderado escore reduzir a indicação de quimioterapia em 24% a 45% nas pacientes com axila negativa, sendo atualmente recomendada pela *American Joint Committee on Cancer (8th ed.)* para pacientes sem comprometimento linfonodal axilar.

Estudo de nossa coautoria publicado em 2021 no JCO, realizado no Brasil com 179 pacientes nos estádios I e II (ER + e Her 2-) nos Hospitais Pérola Byington e Santa Casa de São Paulo, em parceria com o Laboratório Fleury e a Exact Sciences Corp, evidenciou que 61% dos tumores eram maiores que 2 cm e 32% das pacientes tiveram metástases em linfonodos axilares.

Após a realização do teste aplicou-se o Recurrence Score (RS) do TAILORx trial. Cerca de 22% tiveram baixo escore (RS 0-10), 51% intermediário (de 11-25) e 27% elevado (de 26-100), o que possibilitou nas pacientes com baixo e moderado escore uma redução de 66% na indicação de quimioterapia adjuvante (Figura 2).

Recente publicação do RxPONDER trial (Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer) (SWOG S1007), com 5015 pacientes, estendeu a aplicação do escore às pacientes com 1 a 3 linfonodos comprometidos. Apesar do pequeno benefício da quimioterapia associada à hormonioterapia nas pacientes pré-menopausadas, o estudo não revelou benefício da quimioterapia adjuvante nas pacientes pós-menopausadas com escore entre 0-25, tratadas com hormonioterapia. O intervalo livre de doença em cinco anos foi de 91,9% vs. 91,6% com e sem quimioterapia, respectivamente. O risco de recorrência e a sobrevida (96,2% x 96,1%) também foram semelhantes em cinco anos (Highlights/SABCS 2021).

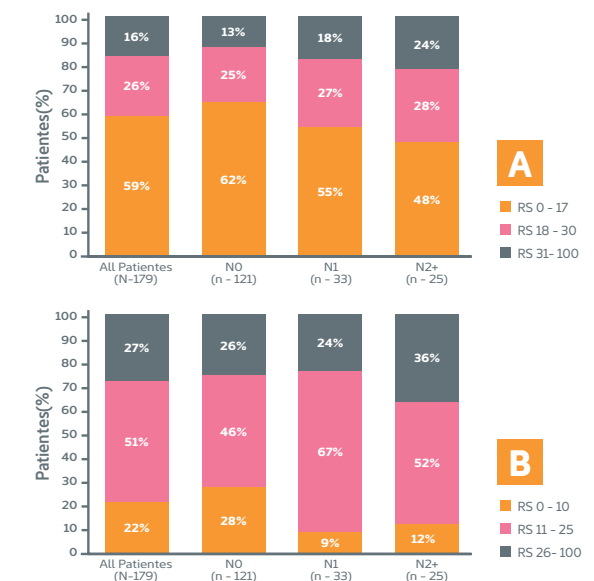
A hormonioterapia das pacientes com câncer de mama com receptor de estrogênio positivo propiciou nas últimas décadas uma redução na mortalidade da doença em 30%. O tratamento quimioterápico é eficaz e reduz a mortalidade em até 50% nos tumores triplo-negativos e Her-2+. Entretanto, sua menor eficácia nos tumores luminais traz uma relação custo-benefício negativa aos gestores dos sistemas de saúde público e privado. O custo do tratamento, os efeitos colaterais, algumas vezes graves, e o impacto psicológico e social nas famílias mostram a necessidade de uma reavaliação das indicações nas pacientes com tumores receptores positivos de estrogênio, com até três linfonodos comprometidos.

Análise exploratória de subgrupo para os estudos TAILORx e NSABP B-20: Benefício Absoluto da QT para Recorrência a Distância de acordo com a Idade e o Resultado RS

Idade	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
>50 anos	Nenhum benefício da quimioterapia (<1%)				>15% de benefício da quimioterapia
≤50 anos	Nenhum benefício da quimioterapia (<1%)	Aprox. 1,6% de benefício da quimioterapia	Aprox. 6,5% de benefício da quimioterapia	Aprox. 6,5% de benefício da quimioterapia	>15% de benefício da quimioterapia

A informação obtida da plataforma dos 21 genes, apesar do custo ainda elevado, é um grande avanço para a especificidade terapêutica, reduzindo o custo das sessões de quimioterapia e principalmente o trauma psicológico e a qualidade de vida das pacientes. ■

Figura 2 - Distribuição do escore da plataforma gênica (Oncotype DX®) conforme o comprometimento linfonodal axilar nas 179 pacientes.



Distribution of RS results by (A) RS risk groups RS 0-17, RS 18-30, and RS 31-100 and by (B) TAILORx risk groups RS 0-10, RS 11-25, and RS 26-100. Percentages may not sum to 100% because of rounding. N0, node-negative; N1, 1-3 positive nodes; N2+, ≥ 4 positive nodes; RS, Recurrence Score.

Figura 1 - Resultado do exame

Resultado Recurrence Score® (RS)

12

A decisão do tratamento individual especialmente ao redor da linha de corte de RS 25, pode levar em consideração outros fatores clínicos.

Risco de recorrência a distância em 9 anos

Com IA ou TAM isolado

3%

IC 95% (3%, 4%)

TAILORx

IA: inibidor da aromatase/TAM: tamoxifeno. IC: intervalos de confiança

Média absoluta do benefício da quimioterapia (QT) para o grupo

RS 11-25 Todas as idades

<1%

IC 95% (-1%, 2%)

TAILORx

Pontuações quantitativas de gene único



Referências

- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12; 379(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1804710
- Mattar A, Fonseca GRF, Romão MBA, Shida JY, de Oliveira WM, Bastos MCS, et al. Substantial reduction in adjuvant chemotherapy with the use of the 21-gene test to manage early breast cancer in a public hospital in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jun; 7:1003-11. doi: 10.1200/JCO.20.00609
- Postmenopausal women with HR+/HER2- early breast cancer, 1-3 positive nodes, and a low risk of recurrence can safely forego chemotherapy. *Oncologist*. 2021 Feb; 26 Suppl 2(Suppl 2):S11-S12. doi.org/10.1002/onco.13661

50

MASTOLOGIA_

QUIMIOTERAPIA

Publicação no *The New England Journal of Medicine* confirma que **dezenas de milhares de mulheres com câncer de mama em estágio inicial com linfonodo positivo podem evitar a quimioterapia com o Teste Oncotype DX®**

*Press Release desenvolvido pela Exact Sciences em dezembro de 2021

RxPONDER, um estudo independente liderado pela SWOG Cancer Research Network, demonstra que orientar o tratamento com o **teste Oncotype DX®** pode prescindir do uso de quimioterapia na maioria das mulheres na pós-menopausa

A Exact Sciences Corp. (NASDAQ: EXAS) anunciou em dezembro de 2021 que dados do estudo Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer, ou RxPONDER, foram publicados no *The New England Journal of Medicine*¹. O estudo independente, liderado pela SWOG Cancer Research Network e patrocinado pelo National Cancer Institute (NCI), definiu com sucesso o benefício da quimioterapia em pacientes com câncer de mama linfonodo positivo em estágio inicial com resultados Oncotype DX® Breast Recurrence Score de 0 a 25. Os resultados iniciais do RxPONDER foram relatados no San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) de 2020. Os resultados foram agora confirmados nessa publicação revisada por pares.

No estudo, mulheres na pós-menopausa com 1 a 3 linfonodos positivos e resultados Recurrence Score de 0 a 25 não demonstraram obter nenhum benefício com a quimioterapia após uma mediana de cinco anos de acompanhamento, o que significa que podem potencialmente evitar os efeitos colaterais negativos do tratamento. É importante mencionar que não foi observado nenhum benefício da quimioterapia independentemen-

te do número de linfonodos afetados ou do tamanho ou grau do tumor. Em mulheres na pré-menopausa com 1 a 3 linfonodos positivos, foi observado um benefício estatisticamente significativo da quimioterapia.

Aproximadamente um terço das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, positivo para receptor hormonal (RH) e negativo para HER2, apresenta tumor que se espalhou para os linfonodos. A grande maioria dessas pacientes atualmente recebe quimioterapia², embora aproximadamente 85% delas apresentem resultados Recurrence Score de 0 a 25³. Além disso, aproximadamente duas em cada três pacientes com câncer de mama em estágio inicial estão na pós-menopausa⁴.

‘Nosso objetivo com o RxPONDER era entender melhor quando usar quimioterapia adjuvante para permitir o tratamento personalizado em vez de uma abordagem generalizada’, disse o autor principal do estudo Kevin Kalinsky, MD, investigador da SWOG de longa data e diretor do Glenn Family Breast Center no Winship Cancer Institute da Emory University. ‘Esses resultados modificadores da prática clínica mostram, definitivamente, que mulheres na pós-menopausa com essa forma comum de câncer de mama podem ser poupadas de quimioterapia desnecessária e receber apenas terapia hormonal, potencialmente economizando tempo e despesas e eliminando efeitos colaterais prejudiciais que podem estar associados à quimioterapia para dezenas de milhares de mulheres. Em relação às mulheres com diagnóstico de câncer de mama antes da menopausa que podem se beneficiar da quimioterapia, os dados ajudam a individualizar a discussão do risco e do benefício da quimioterapia.’

Com base nos resultados do RxPONDER, o National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)⁵ atualizou suas diretrizes para câncer de mama e reconheceu o teste Oncotype DX® Breast Recurrence Score como o único teste que pode ser usado para prever o benefício da quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio inicial com 1 a 3 linfonodos axilares positivos, incluindo micrometástases⁶. O teste Oncotype DX® é agora o único teste classificado como ‘preferido’ com o mais alto nível de evidência para pacientes com linfo-

nodo negativo e pacientes pós-menopáusicas com linfonodo positivo (1 a 3 linfonodos positivos). Além disso, o NCCN recomenda considerar o teste para avaliar o prognóstico em pacientes com linfonodo positivo na pré-menopausa que sejam candidatas à quimioterapia.

‘Os resultados do RxPONDER, juntamente com os resultados fundamentais do TAILOR⁷ em câncer de mama em estágio inicial, com linfonodo negativo, elevam ainda mais o teste a um padrão de tratamento, corroborando sua inclusão nas diretrizes, bem como seu reembolso e adoção em escala global’, disse Rick Baehner, MD, Chief Medical Officer de Oncologia de Precisão na Exact Sciences. ‘Agora, com os resultados do RxPONDER, muito mais mulheres no mundo todo podem receber apenas terapia hormonal, evitando os efeitos colaterais negativos da quimioterapia, sem aumentar o risco de retorno do câncer.’

Um dos maiores estudos clínicos em câncer de mama em estágio inicial com linfonodos positivos, RH positivos e HER2 negativo, o RxPONDER recrutou mais de 5.000 mulheres com até três linfonodos positivos. O estudo prospectivo e randomizado de Fase III foi conduzido em 632 locais em nove países – Estados Unidos, Canadá, México, Colômbia, Irlanda, França, Espanha, Coreia do Sul e Arábia Saudita. Mulheres com resultado Recurrence Score de 0 a 25 foram aleatoriamente colocadas em um grupo para tratamento apenas com terapia hormonal ou em um grupo para tratamento com quimioterapia seguida de terapia hormonal. As pacientes aleatoriamente distribuídas foram estratificadas de acordo com seu resultado Recurrence Score, seu status menopausal e com o tipo de cirurgia de linfonodos. Outras análises e acompanhamento adicional de pacientes estão planejados pelos investigadores do SWOG.

Referências bibliográficas

1. Kalinsky K, et al. *New Engl J Med*. 2021. 2. Zhang et al. *Breast Can Res Treat*. 2020. 3. Bello et al. *Ann Surg Oncol*. 2018. 4. Heer E, et al. *The Lancet*. 2020. 5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e NCCN são marcas registradas do NCCN. O NCCN não oferece nenhuma garantia de nenhum tipo relacionada a seu conteúdo, uso ou aplicação e se exime de qualquer responsabilidade por sua aplicação ou uso de qualquer forma. 6. Mencionado com permissão das Diretrizes do NCCN para Prática Clínica em Oncologia (NCCN Guidelines®) para Câncer de Mama V.3.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Todos os direitos reservados. Acessado em 17 de maio de 2021. Para ver a versão mais recente e completa das diretrizes, acesse: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. 7. Sparano et al. *New Engl J Med*. 2018. 8. Dados internos da Exact Sciences no arquivo. Tempo de resposta com base no recebimento de amostra qualificada.

SOBRE O PORTFÓLIO DE TESTES ONCOTYPE DX® E ONCOTYPE MAP™

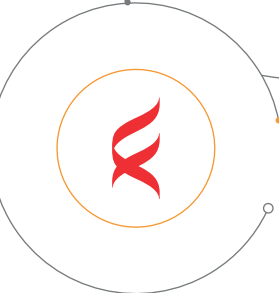
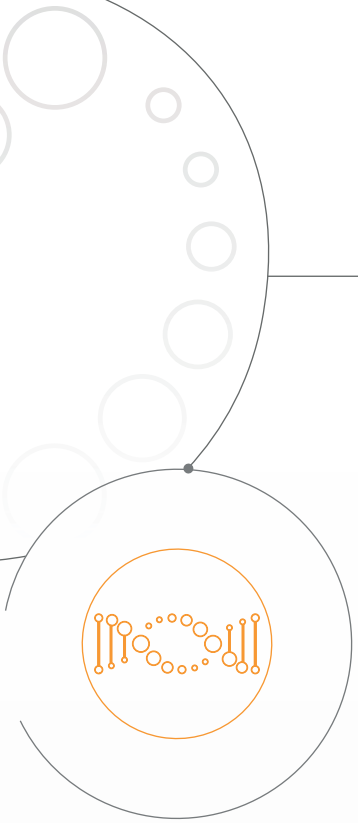
O portfólio do Oncotype DX® para os testes de câncer de mama, de cólon e de próstata aplica preceitos de ciência genômica avançada para revelar a biologia exclusiva de um tumor e para facilitar as decisões sobre o tratamento do câncer. Em câncer de mama, o teste Recurrence Score do Oncotype DX® é o único teste que demonstrou que pode prever a probabilidade do benefício da quimioterapia e da recorrência de câncer de mama invasivo. Adicionalmente, o teste Oncotype DX Breast DCIS Score™ pode prever a probabilidade de recorrência de uma forma pré-invasiva de câncer de mama chamada DCIS. Para pacientes com câncer avançado e metastático, a empresa oferece o teste Oncotype MAP™ Pan-Cancer Tissue, um painel de perfil tumoral rápido e abrangente, que fornece resultados em três a cinco dias úteis⁹ e permite que os médicos entendam o perfil do tumor de uma paciente e recomendem estudos clínicos ou terapias direcionadas viáveis. Com mais de 1 milhão de pacientes testadas em mais de 90 países, os testes Oncotype DX® redefiniram a medicina personalizada, tornando as ciências genômicas uma parte fundamental do diagnóstico e tratamento do câncer. Para saber mais sobre os testes Oncotype DX® e Oncotype MAP™, acesse www.oncotypeiq.com/pt-BR

A EXACT SCIENCES CORP.

Como líder no fornecimento de testes de triagem e diagnóstico de câncer, a Exact Sciences procura incansavelmente soluções inteligentes que forneçam a clareza necessária para que possam ser tomadas, cada vez mais cedo, ações que salvam vidas. A partir do sucesso dos testes Cologuard® e Oncotype®, a Exact Sciences está investindo em sua linha de produtos vindouros destinados aos tipos mais letais de câncer e à melhora do tratamento de pacientes. A Exact Sciences reúne colaboradores de ampla visão para ajudar a avançar na luta contra o câncer. Para obter mais informações, visite o site da empresa www.exactsciences.com, siga a Exact Sciences no Twitter @ExactSciences, ou veja a Exact Sciences no Facebook. ■

NOTA 1: Oncotype®, Oncotype DX®, Oncotype DX® Breast Recurrence Score, Oncotype DX Breast DCIS Score®, Recurrence Score e Oncotype MAP™ são marcas comerciais ou marcas comerciais registradas da Genomic Health, Inc. Exact Sciences e Cologuard® são marcas comerciais ou marcas comerciais registradas da Exact Sciences Corporation. Todas as outras marcas comerciais ou marcas de serviço pertencem a seus respectivos proprietários.

NOTA 2: Declarações sobre o futuro - Este comunicado de imprensa contém declarações relativas a nossas expectativas, previsões, intenções, crenças ou estratégias para o futuro. Essas declarações sobre o futuro se baseiam em suposições feitas na presente data e estão sujeitas a riscos conhecidos e desconhecidos e a incertezas que podem fazer com que os resultados, eventos ou condições reais sejam significativamente diferentes daqueles previstos. Portanto, você não deve depositar confiança excessiva nessas declarações. Os riscos e as incertezas que podem afetar nossas declarações sobre o futuro são descritos nas seções sobre fatores de risco do nosso mais recente relatório anual no formulário 10-K, nos relatórios trimestrais subsequentes no formulário 10-Q, e em nossos outros relatórios apresentados à Securities and Exchange Commission. Nós não temos obrigação de atualizar publicamente nossas declarações sobre o futuro, em suas formas escritas ou orais, que possam ser feitas de tempos em tempos, como resultado de novas informações, de futuros desenvolvimentos ou de outros fatores.



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.

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



COMO **solicitar** O ONCOTYPE DX®?

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



Onde **o teste ONCOTYPE DX®** pode ser retirado/entregue?

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

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

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

A melhor **DECISÃO**

Com o teste **oncotypeDX**® *Breast Recurrence Score* é possível prever com segurança o benefício da quimioterapia



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

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



Síncope:

como identificar as principais causas e orientar o paciente

Diagnóstico etiológico da condição é importante para **identificar casos graves**



Consultoria médica:
Dr. Bruno Vaz Kerges Bueno
bruno.bueno@grupofleury.com.br
Dra. Paola Smanio
paola.smanio@grupofleury.com.br



Classicamente, a síncope é definida como a perda súbita, transitória e autolimitada da consciência e do tônus muscular, seguida de recuperação rápida, completa e espontânea. Pode ou não ser precedida de sintomas (pródromos), sobretudo tontura, sudorese fria, náuseas e turvação visual.

Independentemente da etiologia, o evento resulta de hipofluxo cerebral global transitório e decorre geralmente de queda súbita da pressão arterial, determinada pela redução do débito cardíaco, da resistência vascular periférica ou de ambos. Portanto, uma síncope pode ser desencadeada tanto por falha do débito

cardíaco secundária a arritmias cardíacas ou disfunções miocárdicas e valvares quanto por queda da resistência vascular sistêmica, como acontece nas síncopes reflexas ou nas neuropatias autonômicas.

Embora benigna na maioria das vezes, o esclarecimento etiológico tem substancial relevância pelo fato de a condição se apresentar muitas vezes de forma dramática, com risco de recorrência, e por se tratar de um indicador de alto risco de eventos em determinado grupo de pacientes. Nesse aspecto, portanto, um dos objetivos da investigação é afastar que a síncope seja o prenúncio de morte súbita cardíaca.

CLASSIFICAÇÃO DA SÍNCOPE de acordo com suas causas principais



SÍNCOPE NEUROMEDIADA E HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA



Correspondendo a 66% de todos os eventos, as síncopes neuromediadas são desencadeadas por reflexo inapropriado, o qual leva à redução súbita da pressão arterial, da frequência cardíaca ou de ambos. Configuram condições benignas e não causam maior mortalidade em seus portadores do que na população geral saudável, embora, em alguns casos, possam ter apresentação mais traumática, com maior morbidade em longo prazo.

Já a hipotensão ortostática é a causa de síncope em, pelo menos, 10% dos casos, notadamente em idosos, e secundária a medicamentos como diuréticos, antiarrítmicos e vasodilatadores. Contudo, também pode ser sinal de disfunção do sistema nervoso autônomo, tanto primária, como na doença de Parkinson, na falência autonômica pura e na atrofia sistêmica múltipla, quanto secundária, como no diabetes mellitus, na neuropatia autonômica autoimune e na polineuropatia amiloidótica familiar.

O tilt test

O teste de inclinação ortostática, ou *tilt table test*, contribui para a elucidação diagnóstica de síncopes em pacientes sem cardiopatia estrutural ou após afastadas causas cardíacas, muitas vezes confirmando o diagnóstico da síncope neuromediada ou de disautonomias.

O exame consegue reproduzir o reflexo neuromediado em condições controladas. O sequestro de sangue nos membros inferiores, decorrente da redução do retorno venoso em consequência do estresse ortostático e da imobilização, desencadeia o reflexo, que consiste na interrupção súbita do tônus simpático e na exacerbação do tônus vagal, ocasionando hipotensão arterial, bradicardia ou ambos.

O critério de positividade do *tilt* é a reprodução dos sintomas clínicos associada ao colapso hemodinâmico. As respostas podem ser classificadas, de acordo com as variações da pressão arterial e da frequência cardíaca, em vasodepressora, quando predomina a hipotensão, em cardioinibitória, quando prevalece a bradicardia, ou em mista, se os dois mecanismos e tiverem presentes.

Principais indicações

- ♥ Síncope recorrente em indivíduo sem cardiopatia
- ♥ Síncope recorrente em indivíduo com cardiopatia, somente após excluídas causas cardíacas
- ♥ Síncope isolada em pessoa com alto risco relacionado à recorrência, seja pela natureza da profissão, seja pela possibilidade de trauma físico
- ♥ Demonstração de suscetibilidade à síncope reflexa
- ♥ Síncope e pré-síncope na presença de neuropatia periférica ou insuficiência autonômica para discriminar a hipotensão ortostática de padrão disautônomo da etiologia reflexa
- ♥ Diagnóstico diferencial entre síncope e epilepsia (sobretudo nas epilepsias refratárias)
- ♥ Quedas repetidas e inexplicadas, em especial em idosos
- ♥ Síncope recorrente em pacientes com doenças psiquiátricas
- ♥ Intolerância ortostática em pacientes com fadiga crônica
- ♥ Disautonomias, como em pacientes com doença de Parkinson, síndrome postural ortostática taquicardizante e polineuropatia amiloidótica familiar

Origem Cardíaca

As doenças cardiovasculares respondem por 16% das síncopes, com destaque para as arritmias (11%). Os distúrbios do ritmo podem levar a alterações hemodinâmicas, com redução do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo cerebral. Nesses casos, diversos fatores contribuem para o episódio, como a frequência cardíaca, o tipo de arritmia, a função do ventrículo esquerdo, a postura e a capacidade de compensação vascular.

As doenças cardíacas obstrutivas também causam síncopes, principalmente a cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e a estenose aórtica grave, na qual a perda de consciência é critério de pior prognóstico e risco em potencial de morte súbita cardíaca.

O holter na investigação das arritmias

Muito útil nessas situações, o holter de 24 horas consegue diagnosticar, quantificar e classificar os episódios arrítmicos e determinar as pausas e alterações do segmento ST, bem como avaliar a variação da frequência cardíaca.

Quando se suspeita de uma arritmia como causa da síncope, mas a condição não é flagrada pelo estudo de 24 horas, a monitoração por sete dias pode ajudar a esclarecer o quadro.

De qualquer modo, o padrão-ouro para o diagnóstico da síncope por arritmias é a manifestação dos sintomas típicos simultaneamente ao registro de alterações do ritmo cardíaco capazes de produzir tais manifestações. Por outro lado, a ausência de uma arritmia durante um episódio sincopal também apresenta grande valor para excluir a condição como mecanismo causador do evento. ▶



O ecocardiograma e outros exames de imagem

Essencial para o diagnóstico de doenças cardíacas estruturais, o ecocardiograma fornece dados do desempenho cardíaco e tem papel relevante na estratificação de risco com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Na investigação da síncope, a presença isolada de uma alteração estrutural cardíaca auxilia o raciocínio clínico, mas não permite a elucidação completa da causa.

Contudo, a detecção de algumas condições específicas permite que o ecocardiograma confirme o diagnóstico de síncope de origem cardíaca, como este-

nose grave da valva aórtica, obstrução das vias de saída do ventrículo esquerdo por tumor ou trombos, dissecação de aorta, tamponamento pericárdico e anomalias congênitas das artérias coronárias.

A ecocardiografia transesofágica, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser úteis em pacientes selecionados, como os que apresentam massas cardíacas, embolia pulmonar, dissecação da aorta com hematoma, doenças do miocárdio e pericárdio e alterações congênitas das artérias coronárias.



A utilidade dos testes de esforço

A síncope induzida por exercício é pouco frequente e, portanto, os testes de esforço, como o ergométrico, estão indicados apenas a indivíduos que tiveram um episódio durante ou logo após a atividade física.



A monitoração rigorosa da atividade elétrica do coração e da pressão arterial deve ser realizada ao longo do exame e na fase de recuperação depois do esforço, já que essas duas situações suscitam diferentes interpretações: enquanto a síncope que ocorre quando o indivíduo está se exercitando deriva de causas cardíacas, aquela que advém no fim do treinamento indica um mecanismo reflexo como possível responsável.

Etiologia Neurológica

Expresso como hipotensão ortostática, o comprometimento do sistema nervoso autônomo pode originar uma síncope. Condições neurológicas degenerativas, como a doença de Parkinson, a doença por corpúsculos de Lewy e a atrofia sistêmica múltipla, associam-se à disfunção autonômica primária.

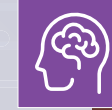
Crises epilépticas também causam perda transitória de consciência e constituem um importante diagnóstico diferencial de quadros sincopais. Em ambos os contextos, descartadas as origens neuromediada e cardiovascular, a avaliação neurológica está indicada para esclarecer a presença de uma afecção de base.

Critérios diagnósticos do teste de esforço na investigação da síncope

-  Reprodução da síncope durante ou imediatamente após o exercício na presença de anormalidades eletrocardiográficas ou hipotensão grave
-  Evidência eletrocardiográfica de bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo Mobitz II ou de terceiro grau durante o esforço, mesmo na ausência de síncope

Epilepsia

Uma das maiores dificuldades para o clínico, quando confrontado com a queixa de eventos sincopais, está no fato de que ele raramente os presencia. O diagnóstico é especialmente difícil em casos em que ocorrem abalos motores. Para uma caracterização mais detalhada, o médico depende do relato, nem sempre imparcial, do paciente e do acompanhante. Uma anamnese cuidadosa, porém, auxilia o raciocínio clínico. Contudo, diante de dados que não permitam o diagnóstico de síncope ou que corroborem a suspeita de epilepsia como causa da perda transitória de consciência, exames complementares estão indicados.



Como a história clínica ajuda a diferenciar a síncope de uma crise epiléptica

Dados clínicos	Crise epiléptica	Síncope
Sinais que podem anteceder o evento	<ul style="list-style-type: none"> • Aura (sintomas sensitivos, sensoriais, motores e autonômicos). • Abalos mioclônicos de curta duração 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas e vômitos • Sudorese fria • Alterações visuais
Achados durante o episódio de perda de consciência	<ul style="list-style-type: none"> • Movimentos tônico-clônicos prolongados, com início geralmente coincidente com a perda de consciência • Movimentos clônicos unilaterais • Automatismos • Mordedura da língua (parte lateral ou posterior) • Cianose • Liberação esfinteriana 	<ul style="list-style-type: none"> • Possíveis abalos motores e hipertonia de curta duração (menos de 15 segundos), iniciados após a perda de consciência • Possível mordedura de língua (parte anterior) • Liberação esfinteriana (incomum)
Sintomas após o evento	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão mental • Sonolência • Dor muscular 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas e vômitos • Palidez cutânea • Rápida recuperação da consciência
Estímulo desencadeante	<ul style="list-style-type: none"> • Estresse • Período menstrual • Privação de sono e outros estímulos específicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Estresse emocional • Dor • Ortostase prolongada

Pode ser o marca-passo

O mau funcionamento de dispositivos cardíacos implantáveis igualmente deve ser aventado como possível justificativa de síncope nos indivíduos portadores de marca-passos, cardiodesfibriladores ou ressyncro-

nizadores. A análise desses aparelhos precisa ser feita periodicamente, assim como nos casos de alterações clínicas ou eletrocardiográficas em que se suspeite de disfunção dessa natureza. ■

Incontinência urinária na população idosa

Condição deve ser rastreada de forma ativa nos idosos, pois metade não relata os sintomas

A

incontinência urinária caracteriza-se pela perda involuntária de urina, associada a um impacto importante na qualidade de vida, com comprometimento social, pessoal e emocional do indivíduo, além dos custos relacionados com o cuidado e com a repercussão psicológica dos cuidadores. Acomete cerca de três vezes mais frequentemente as mulheres que os homens e tem prevalência que aumenta com a idade. Na população acima de 65 anos, afeta 35% dos indivíduos que vivem na comunidade e mais de 60% das pessoas institucionalizadas, tendo ainda como consequência, nesse grupo, o maior risco de quedas e fraturas.



O que causa ou piora a incontinência urinária na população idosa



Parâmetro afetado	Exemplos
Capacidade de chegar ao banheiro	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite, Parkinson e redução da acuidade visual, causando comprometimento funcional • Efeitos extrapiramidais de antipsicóticos • Medicamentos que causam sedação ou confusão (benzodiazepínicos) • Grave comprometimento cognitivo por demência avançada ou depressão grave
Equilíbrio hídrico	<ul style="list-style-type: none"> • Maior ingestão de bebidas cafeinadas e de álcool • Aumento da diurese noturna por insuficiência cardíaca congestiva, apneia do sono, estase ou fármacos que causam edema periférico (anlodipino, tiazolinedionas, gabapentina) • Diuréticos
Fechamento da uretra	<ul style="list-style-type: none"> • Gestações e partos • Cirurgias pélvicas • Obesidade importante • Tosse por doença pulmonar e uso de inibidores da ECA
Força contrátil da bexiga	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos que comprometem a contratilidade vesical: bloqueadores do canal de cálcio, anticolinérgicos, opioides • Diabetes avançado, deficiência de vitamina B12, dano da medula espinhal inferior
Falta de inibição das contrações vesicais	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças do sistema nervoso central, AVC, doenças da medula espinhal suprossacral • Diabetes • Irritação local da bexiga por cálculos e carcinoma

Adaptado de Kuchel e DuBeau, 2009.

Consultoria médica:

Bronquímica e Urologia

Dr. Gustavo Loureiro

gustavo.loureiro@grupofleury.com.br

Dr. Jorge Luiz Mello Sampaio

jorge.sampaio@grupofleury.com.br

Dr. Nairo Massakazu Sumita

nairo.sumita@grupofleury.com.br

Geriatria

Dr. Nelson Carvalhaes

nelson.carvalhaes@grupofleury.com.br

Urologia

Dr. José Carlos Cezar Ibanhez Truzzi

josecarlos.truzzi@grupofleury.com.br

Fatores de risco para incontinência urinária em idosos:

- ✔ Comprometimento da mobilidade
- ✔ Uso de medicamentos
- ✔ Depressão
- ✔ Ataque isquêmico transitório
- ✔ Acidente vascular cerebral
- ✔ Demência
- ✔ Insuficiência cardíaca congestiva
- ✔ Alterações do hábito intestinal
- ✔ Constipação
- ✔ Obesidade

Tipos de incontinência urinária

Incontinência temporária

Perda de urina relacionada à uma situação temporária diretamente associada ou não ao sistema urinário. Os sintomas melhoram com o tratamento do quadro subjacente.

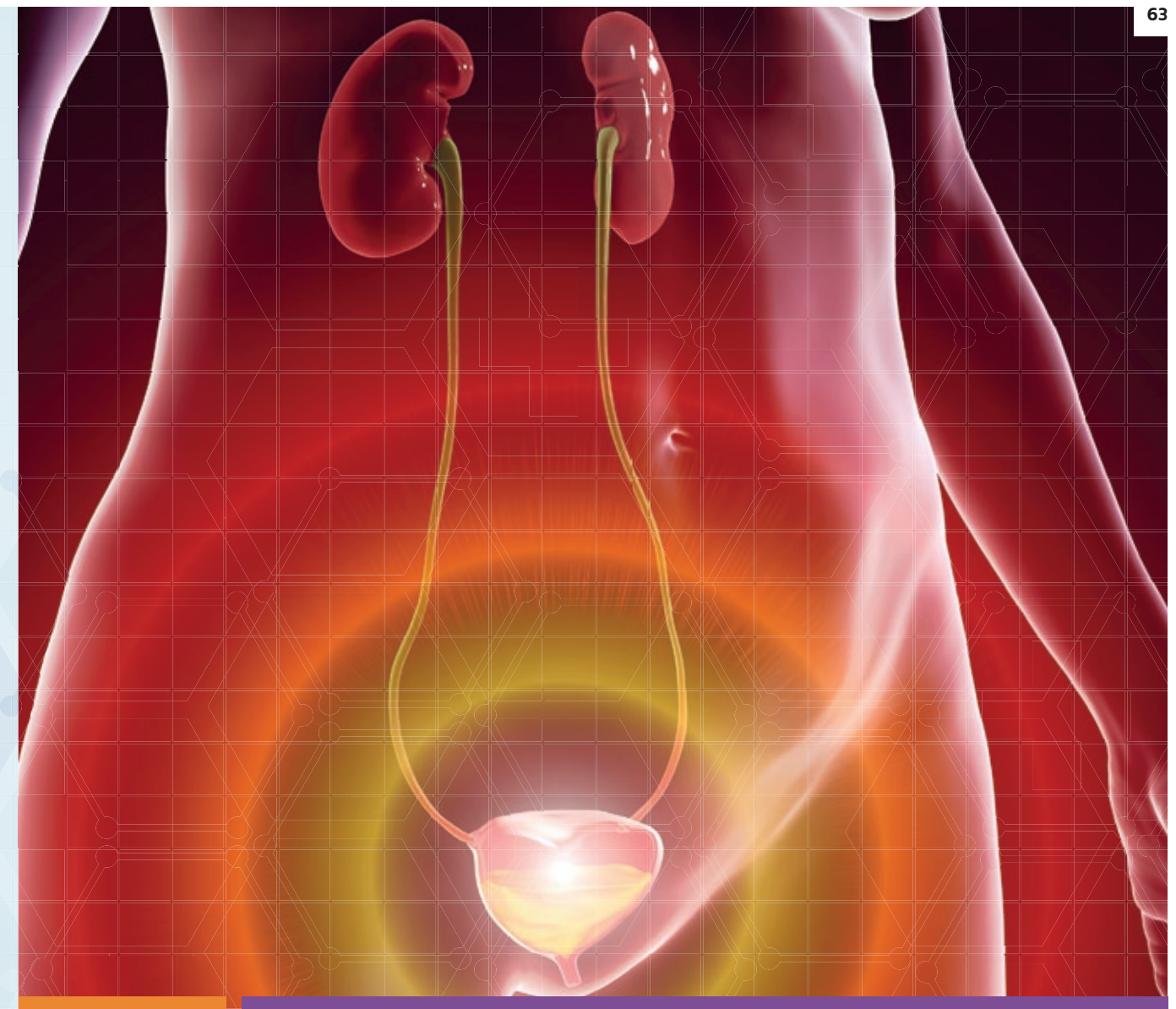
Fatores relacionados:

- ✔ Infecções do trato urinário
- ✔ Vaginite atrófica
- ✔ Uretrite
- ✔ Prostatite
- ✔ Uso de diuréticos
- ✔ Diabetes insípido
- ✔ Polidipsia psicogênica
- ✔ Hiperglicemia
- ✔ Hipercalcemia
- ✔ Sobrecarga hídrica associada à insuficiência cardíaca
- ✔ Delirium
- ✔ Impactação fecal

Incontinência crônica

Apresenta sintomas persistentes, não decorrentes de uma circunstância primária, e pode ser classificada conforme abaixo:

Tipo	Principais sintomas	Causas
Esforço	Perda de urina com atividades físicas que aumentam a pressão abdominal, como tossir, espirrar e rir	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção (fechamento inadequado) do esfíncter uretral externo • Hiper mobilidade uretral • Prostatectomia radical
Urgência	Início súbito de sensação de vontade de urinar, com perda de urina antes de chegar ao banheiro. Há urgência urinária, poliúria e noctúria	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperatividade do detrusor • Idiopática • Transtornos neurológicos (esclerose múltipla, Parkinson, AVC, demência) • Dano da medula espinhal
Transbordamento ou paradoxal	Perdas frequentes de pequenos volumes de urina não associadas à atividade	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência do detrusor • Transtornos neurológicos • Dano da medula espinhal • Diabetes
Funcional	Sintomas variáveis de perda urinária	<ul style="list-style-type: none"> • Comprometimento da mobilidade • Comprometimento cognitivo
Mista	Sintomas variáveis de perda urinária	<ul style="list-style-type: none"> • Causa variável



Na incontinência de transbordamento ou paradoxal há obstrução da saída ou prejuízo da contratilidade do detrusor, com esvaziamento incompleto da bexiga, assim como ocorre nos indivíduos com hiperplasia prostática benigna. A presença de estreitamentos da uretra é mais comum nos homens, porém também pode ocorrer nas mulheres.

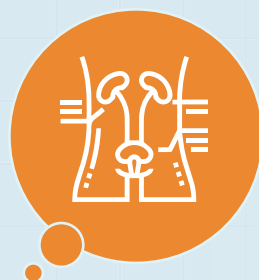
A incontinência funcional deriva de fatores não associados diretamente com a bexiga, que podem ser temporários, com resolução da perda de urina após a correção da condição subjacente. Por outro lado, condições crônicas, como a demência por doença de Alzheimer ou trans-

tornos vasculares, prejudicam o reconhecimento de plenitude vesical, causando igualmente esse quadro.

Já a incontinência mista descreve as condições nas quais o paciente experimenta mais de um subtipo. Uma combinação frequente é a de esforço com a de urgência. Em idosos é comum a hiperatividade do detrusor com comprometimento da contratilidade, que se manifesta por urgência urinária.

De maneira geral, após os 65 anos de idade, observa-se aumento da prevalência de incontinência de urgência e diminuição da de esforço, enquanto a prevalência da forma mista permanece estável. ▶





DIAGNÓSTICO

A investigação da incontinência urinária na população idosa deve se basear nos dados da história clínica, do exame físico e na realização de exames complementares. É importante que essa avaliação seja multifatorial, considerando a presença de comorbidades, o status funcional e o uso de medicamentos que podem ser a etiologia da perda urinária. Esses fatores, juntamente com a correta identificação do tipo de incontinência urinária que o idoso apresenta, são importantes para a escolha do tratamento. Destaca-se ainda que o rastreamento ativo da condição na população geriátrica deve ser realizado, visto que mais da metade das pessoas afetadas não relata os sintomas voluntariamente.

Alguns questionários podem ser utilizados para ajudar a quantificar a incontinência urinária e avaliar o impacto que ela causa na qualidade de vida. Dados importantes da história clínica envolvem a natureza da perda, a frequência e duração dos sintomas, os fatores desencadeantes, os tratamentos já utilizados e a história pregressa, que inclui os antecedentes de cirurgia geniturinária, a história obstétrica nas mulheres, o trauma ou a radioterapia e o uso de medicamentos.

Essa ferramenta pode auxiliar no diagnóstico da incontinência urinária, pois ajuda a quantificar a extensão da perda de urina, bem como a identificar a presença de noctúria e a fazer a distinção entre os tipos da condição. O paciente é orientado a registrar o horário de cada micção e qualquer sintoma de incontinência observado durante três períodos de 24 horas. Quando possível, também deve procurar registrar a quantidade de líquido ingerida e eliminada.

DIÁRIO MICCIONAL

Essa ferramenta pode auxiliar no diagnóstico da incontinência urinária, pois ajuda a quantificar a extensão da perda de urina, bem como

a identificar a presença de noctúria e a fazer a distinção entre os tipos da condição. O paciente é orientado a registrar o horário de cada micção e qualquer sintoma de incontinência observado durante três períodos de 24 horas. Quando possível, também deve procurar registrar a quantidade de líquido ingerida e eliminada.

BIOQUÍMICA

As dosagens de eletrólitos, como cálcio total e creatinina sérica, têm particular utilidade nos pacientes com comprometimento da função renal ou naqueles com poliúria sem uso de diuréticos. Convém dosar ainda a glicose plasmática, com jejum de oito horas, para rastreamento dos pacientes com diabetes e uma eventual associação da poliúria com a incontinência urinária.

ANÁLISE DA URINA

A realização do exame de urina de rotina faz parte da avaliação inicial de incontinência urinária, uma vez que possibilita descartar as outras causas que possam estar contribuindo para o desenvolvimento da perda de urina, como infecção do trato urinário e doenças que cursam com hematúria. A suspeita de infecção requer urocultura. Já a hematúria persistente indica a necessidade de aprofundar a investigação com exames de imagem e cistoscopia.

MEDIDA DE RESÍDUO PÓS-MICCIONAL

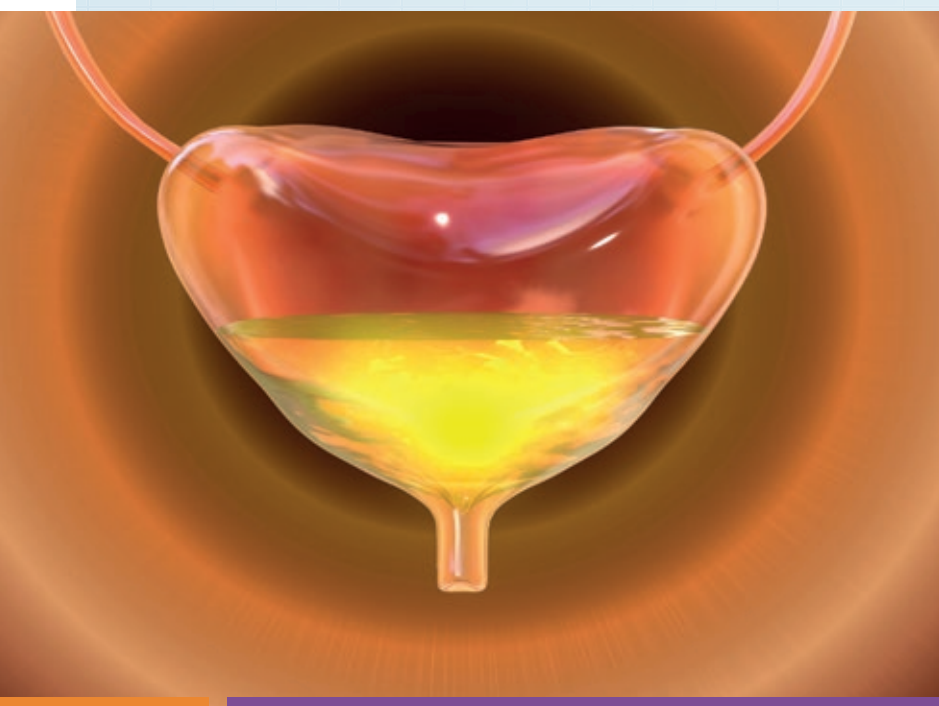
Feita por meio de cateterismo vesical ou ultrassonografia, ela é útil para excluir retenção urinária como possível fator que esteja contribuindo para a incontinência. Considera-se que um volume superior a 200 mL aponta provável obstrução de saída da bexiga ou disfunção do detrusor.

ESTUDO URODINÂMICO

Trata-se de um método fisiológico padrão no estudo dos distúrbios do trato urinário baixo, de armazenamento ou esvaziamento, visto que avalia o funcionamento do conjunto composto por bexiga, uretra e musculatura do períneo, bem como as influências da pressão abdominal na micção, além de medir de forma acurada o volume urinário residual.

A urodinâmica possibilita o diagnóstico diferencial entre incontinência urinária de esforço e hiperatividade do detrusor, que podem coexistir, e cujo conhecimento acurado é fundamental para o tratamento adequado, além de permitir a investigação de outros distúrbios de armazenamento e esvaziamento.

O exame está particularmente indicado no diagnóstico de casos clínicos complexos, ou que se associam a doenças neurológicas ou outras comorbidades, além daqueles que não apresentam resposta clínica à terapêutica instituída. ■

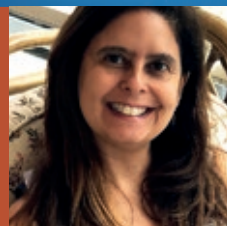


Referências

Griebling TL. Urinary incontinence in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009;25:445-57.
Kuchel GA, DuBeau CE. Chapter 30: urinary incontinence in the elderly. *Geriatric Nephrology Curriculum*, 2009. Disponível em: <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/geriatrics/Chapter30.pdf>

ASSESSORIA
RESPONDE_

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

no
**punho
e mão!**

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



1

Qual a cobertura anatômica na RM da mão?

É possível a aquisição de uma imagem que inclua desde o rádio distal até a extremidade dos dedos. Porém, a resolução espacial ficará prejudicada, assim como o sinal nas extremidades da área estudada. Também não será possível neste estudo com grande campo de visão utilizar bobinas específicas, que propiciam grande detalhe das estruturas por concentrar o sinal em uma pequena área. Por este motivo, o ideal é compartimentalizar o exame em PUNHO (engloba do rádio distal ao terço distal dos metacarpos), MÃO (metacarpos e dedos) e DEDO (estudo específico de um dedo), de acordo com a indicação clínica (*figura 1*).



2

Como o paciente é posicionado durante a realização de uma RM do punho ou da mão?

O ideal para que sejam adquiridas imagens com qualidade ótima na RM é que a estrutura examinada esteja o mais próxima possível do centro do magneto e da bobina. Quando o paciente está em decúbito dorsal, o membro superior fica ao lado do corpo e, por conseguinte, na extremidade do diâmetro do magneto e não no centro. Por este motivo, na maioria dos serviços a RM do punho e da mão são realizadas com o paciente em decúbito dorsal, com o braço acima da cabeça, em posição conhecida como “do nadador” ou “do superhomem”, para que a mão e o punho possam ficar em posição mais central. Caso isso não seja possível, a RM é realizada com bobinas flexíveis e com o braço estendido ao



3

Como o posicionamento influencia na qualidade da imagem?

O ideal para o estudo de qualquer extremidade é que a área de interesse fique no centro da bobina, onde o sinal é ótimo, permitindo a obtenção de imagens com alta resolução espacial e supressão homogênea do sinal da gordura. Quando uma estrutura fica fora desta região, podem ocorrer problemas na qualidade da imagem, como ausência de sinal e falha na supressão, por exemplo (*figura 2*). Um recurso bastante utilizado é a colocação de um marcador cutâneo na região apontada pelo paciente, para destacar a área de interesse e posicioná-la no centro da bobina (*figura 3*). Por estes motivos, é fundamental informar a suspeita clínica para que o exame seja o mais direcionado possível, principalmente no estudo dos dedos.



4

Como devo solicitar os exames?

Quanto mais restrita a área a ser estudada melhor será a capacidade diagnóstica da RM. Por isso, devem ser evitadas solicitações de exames de extremidades tentando incluir em um só exame áreas distintas que podem ficar nas extremidades da bobina, como avaliação de estruturas localizadas no punho e nos dedos, pois o resultado final não será adequado nem para avaliar o punho, nem a mão. Baseado nas indicações mais comuns, podemos considerar como regra geral:

RM DO PUNHO – avaliação do rádio e ulna distais, impacto ulnocarpal, ossos do carpo, fibrocartilagem triangular, porção proximal dos metacarpos, rizartrose, nervo mediano e síndrome do túnel do carpo, tendões flexores e extensores no seu trajeto do rádio distal até os metacarpos e lesões expansivas nestas regiões.

RM DA MÃO – avaliação dos metacarpos, articulações carpometacarpianas (principalmente do 2º ao 5º dedos), metacarpofalangianas e interfalangianas, tendões flexores e extensores no seu trajeto a partir das bases dos metacarpos e lesões expansivas nestas regiões. Apesar dos dedos serem ▶

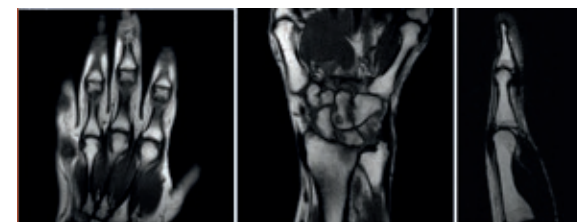


Figura 1 A a C: RM da mão (*figura A*), englobando os metacarpos e os dedos. RM do punho (*figura B*), englobando o rádio distal, ossos do carpo e metacarpos e RM do dedo (*figura C*)



Figura 2: RM da mão de paciente com seqüela de trauma e deformidade do 4º e 5º dedos. A paciente apresentava dificuldade de posicionamento. Note como as regiões fora do centro da bobina apresentam falha de supressão (setas), caracterizada pelo sinal muito alto em vez do cinza habitual quando a supressão da gordura é homogênea, podendo mimetizar edema ósseo e nas partes moles.



Figura 3: RM do 2º dedo no plano sagital de paciente com lesão do capuz extensor, nas ponderações T1 e T2 com supressão de gordura. A área de interesse, destacada pela presença do marcador cutâneo (setas), facilita o posicionamento da região da lesão no centro da bobina. Note que na ponderação com supressão de gordura a região localizada em situação mais periférica apresenta falha de supressão de gordura (ponta de seta), mimetizando edema ósseo.



Figura 4: Posicionamento para realização de RM do polegar. Note que o estudo contempla apenas a avaliação do polegar, com os demais dedos ficando fora da bobina. Com isso é possível maior detalhe da imagem e marcação do exame orientada no plano do polegar.

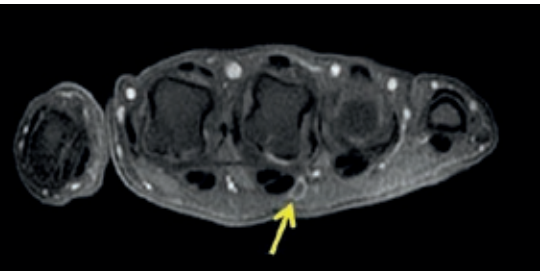


Figura 5: RM da mão no plano transversal pós-contraste evidenciando diminuta formação nodular (seta amarela) adjacente aos tendões flexores do 3º dedo, identificada graças à impregnação periférica da lesão pelo contraste.

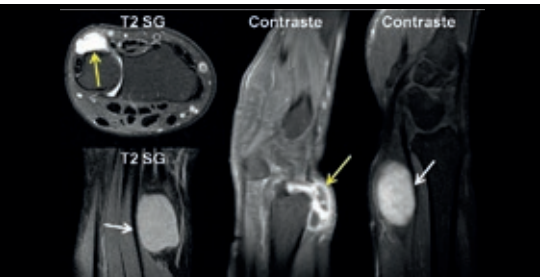


Figura 6: Papel do contraste na diferenciação entre lesão cística x sólida. Paciente com cisto sinovial que apresenta sinal alto na ponderação T2 com supressão de gordura (seta amarela), semelhante ao sinal alto também encontrado em paciente com lesão sólida, neste caso um schwannoma (seta branca). Após a administração venosa de contraste, o cisto sinovial (seta amarela), mesmo quando associado a sinovite, apresenta impregnação apenas de sua parede revestida por sinóvia, sem realce do seu conteúdo. Já o schwannoma apresenta intensa impregnação pelo contraste (seta branca), permitindo afirmar tratar-se de lesão sólida e não cística.

individualizados na RM da mão, para a inclusão da mão inteira a bobina utilizada é maior, permitindo a avaliação de lesões que não necessitem de grande nível de detalhe, como fraturas, artrose, artropatia inflamatória mais difusa, etc. No caso de lesões de pequenas estruturas dos dedos o indicado é realizar estudo específico com bobina menor.

- Na rizartrose, a RM de punho avalia melhor a 1ª articulação metacarpofalangiana em comparação com a RM da mão, pois no exame do punho a base do 1º metacarpo está mais centralizada em relação à bobina em comparação com a RM da mão, onde a base do 1º metacarpo fica na extremidade.

RM DOS DEDOS E DO POLEGAR – avaliação das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas do(s) dedo(s) específico(s) e dos tendões flexores, aparato extensor, placas volares, ligamentos, região subungueal e lesões expansivas nestas regiões. Apesar dos dedos estarem incluídos na RM da mão, para avaliação de rotura ligamentar, lesão de Stener, tendão terminal, aparato extensor, placa volar, tumor glômico ou nódulos muito pequenos o pedido deve ser direcionado para o dedo específico e não voltado para a mão toda.

- O polegar apresenta orientação espacial diferente dos demais dedos, por isso o estudo do polegar é feito com posicionamento e marcação diferente (figura 4) permitindo melhor avaliação de lesões que necessitam de mais detalhe, como roturas ligamentares e lesões subungueais.



5 A RM do punho é sensível para diagnosticar lesões ligamentares?

A acurácia da RM para diagnóstico de lesões em estruturas finas, como os ligamentos, depende do grau de resolução alcançado que, por sua vez, depende não só do aparelho, mas também da bobina, protocolo escolhido, campo de visão a ser estudado (quando menor a área selecionada, maiores as chances de obter imagens de alta resolução), colaboração do paciente e experiência do radiologista.



6 Na avaliação das estruturas ósseas do punho e da mão o ideal é a solicitação de RM ou de TC?

A TC multidetectores permite reconstruções 3D de alta definição, que facilitam o planejamento cirúrgico,

principalmente nos casos de fraturas complexas. Por outro lado, a RM permite a identificação de fraturas radiograficamente ocultas, que também podem passar despercebidas na TC. Apesar da TC oferecer maior definição da cortical óssea, a RM permite a avaliação das partes moles e derrame articular.



7 Qual o papel do contraste venoso na RM do punho e da mão?

O contraste venoso aumenta a conspicuidade no diagnóstico de várias lesões, não só as tumorais (permitindo a diferenciação entre formações expansivas sólidas e císticas), mas também nas lesões inflamatórias e traumáticas pela impregnação da sinóvia e das partes moles perilesionais pelo meio de contraste (figura 5). Não é também infrequente que processos inflamatórios, como tenossinovites (figura 6) e sinovites (figura 7) sejam muito sutis ou até mesmo não detectados nas sequências de rotina, mesmo as sensíveis a líquido, e o diagnóstico só seja possível com a administração venosa de contraste. Com o contraste venoso também é possível avaliar a vascularização da medula óssea, sendo útil no diagnóstico de osteonecrose do fragmento proximal nos casos de fratura do escafoide.



8 Qual o melhor exame para a avaliação das fraturas do escafoide, RM ou TC?

A TC e a RM se complementam, pois a TC permite a identificação da esclerose, processo de consolidação, identifica melhor eventual fragmentação e calcificações nas partes moles adjacentes e o posicionamento e osteólise ao redor do parafuso de fixação. Já a RM identifica o sinal do osso e com o uso de contraste é possível caracterizar melhor a vascularização do fragmento, permitindo a diferenciação da esclerose secundária ao processo de consolidação do osso que evoluiu com necrose avascular.



9 Quando estaria indicada a solicitação de artroRM do punho?

Na suspeita de lesões dos ligamentos intrínsecos do punho, cuja RM não foi conclusiva (figura 8).



Figura 7: Paciente foi submetido a RM do dedo devido a lesão palpável no plano da articulação interfalangiana distal, onde foi colocado marcador cutâneo (ponta de seta). Na ponderação T2 com supressão de gordura a lesão apresenta baixo sinal (seta branca), de difícil diferenciação com os tecidos adjacentes. Após a administração venosa de contraste, o realce pelo contraste permite a caracterização de lesão sólida (no caso TCG de bainha tendínea), sendo muito mais fácil a sua individualização e delimitação, tanto nos planos transversal quanto sagital (setas vermelhas).

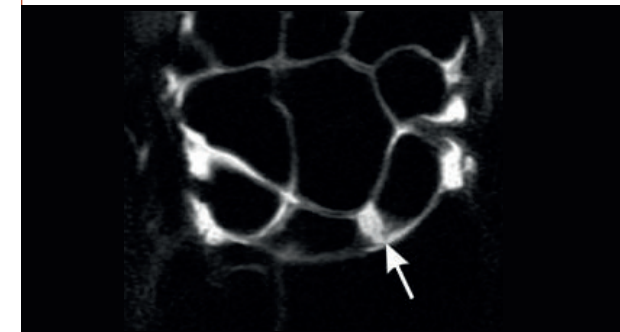


Figura 8: ArtroRM do punho no plano coronal, mostrando lesão do ligamento escafolunar (seta), o que permitiu a passagem do meio de contraste administrado na articulação rádio-carpal para os demais compartimentos do carpo.



TC do punho no plano coronal, realizada em aparelho multidetectores.



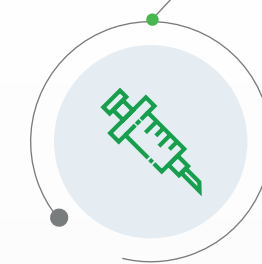
LAFE+ fácil

PREÇOS QUE CABEM NO BOLSO



LAFE+ fácil

Com o programa de desconto **LAFE +fácil**, você e seus pacientes podem realizar exames laboratoriais na **LAFE** com preços diferenciados e condições especiais de pagamento.



Muito+ fácil

Agora também com desconto especial na vacina contra a gripe



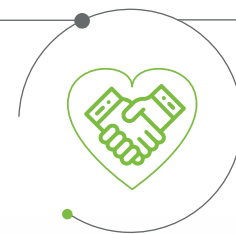
Disponível em uma de nossas unidades ou com um de nossos representantes. Se preferir, adquira digitalmente no site www.lafemaisfacil.com.br





VACINA

Proteção completa para seus pacientes.



Portfólio amplo para o público adulto e infantil



Ambiente seguro e acolhedor



Toda confiança e qualidade do Grupo Fleury



A **LAFE** já começou a campanha de imunização contra a gripe com a vacina tetravalente que protege contra dois subtipos de influenza do tipo A e duas linhagens de influenza do tipo B, **incluindo a proteção contra o novo vírus H3N2 / Darwin**. Além da vacina da gripe, o **LAFE** oferece portfólio completo para crianças e adultos.

CONFIRA NOSSO PORTFÓLIO COMPLETO:

- ✓ Gripe infantil e Adulto
- ✓ Herpes Zoster
- ✓ Hexavalente (combinada)
- ✓ Meningocócica A, C, Y e W135 conjugada
- ✓ Meningococo B (recombinante)
- ✓ Papilomavírus Humano (HPV)
- ✓ Pentavalente (combinada)
- ✓ Pneumocócica 13 (Conjugada)
- ✓ Pneumocócica 23
- ✓ Rotavírus 5
- ✓ Tetra Viral
- ✓ Tríplice Bacteriana (acelular adulto)
- ✓ Varicela



ISENÇÃO DA TAXA DE VISITA

LAFE vai até você

Coleta de exames laboratoriais e aplicação de vacinas em casa, no trabalho ou onde seu paciente preferir:

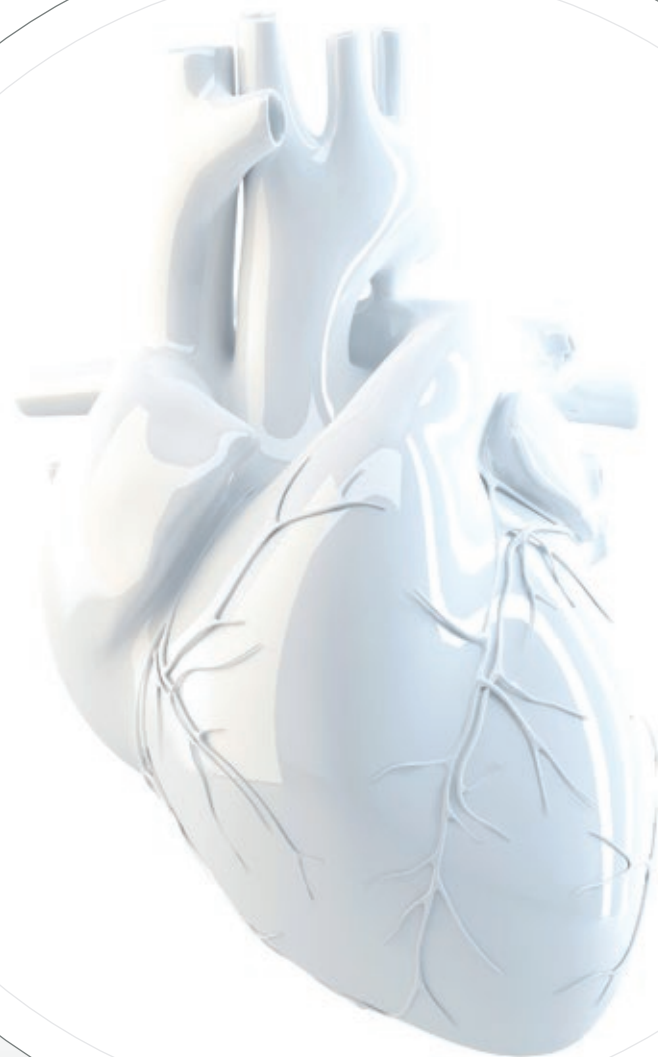
- 🚗 Portfólio completo para exames de análises clínicas
- 🚗 Portfólio completo de vacinas para os públicos adulto e infantil
- 🚗 Equipe qualificada para realizar a coleta em todo tipo de público
- 🚗 Agendamento de membros da mesma família em um único dia



Aproveite o desconto especial para a vacina da gripe no programa **LAFE +Fácil**

Importante:

Para o público-alvo da campanha de vacinação contra o novo coronavírus, o Ministério da Saúde (MS) preconiza um intervalo mínimo de 14 dias entre a aplicação da vacina contra a gripe e a da vacina contra a Covid-19. Por isso recomenda-se que as pessoas priorizem a vacina contra a Covid-19 e, após duas semanas, agendem a imunização contra o influenza.



SOLUÇÕES COMPLETAS PARA **cardiologia**



A **Lafe** oferece um portfólio completo de soluções genéticas voltadas para cardiologia. Composto por 13 diferentes painéis multigênicos, abrange testes de arritmias hereditárias e condições associadas. Com o **Lafe vai até você**, seu paciente tem a comodidade de realizar exames laboratoriais onde e quando preferir. Garantimos a mesma segurança e qualidade encontradas em nossas unidades, além da **isenção da taxa de visita**. Entre os exames, merecem destaque:

Painel genético para cardiomiopatias hereditárias (74 genes)

Painel genético para síndromes de morte súbita (68 genes)

Painel genético para hipercolesterolemia familiar (10 genes)

Painel genético para fibrilação atrial (24 genes)



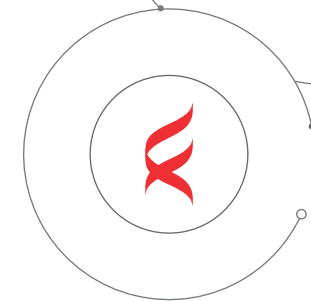


NOVA ÁREA MÉDICA
mais funcionalidades
e facilidades para o
seu dia a dia



ANÁLISES CLÍNICAS

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



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



NOVIDADES

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



EXAMES DE IMAGEM

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



Assista ao vídeo explicativo
e conheça todas as facilidades
Acesse: lafelab.com.br/medico



Ultrassonografia

Mais um serviço para o cuidado dos seus pacientes

 Ultrassom geral

 Medicina fetal

Dúvidas ou agendamento:

 3590-9000







Onde realizar:

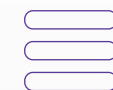
Unidade Laranjeiras
Rua das Laranjeiras, 115 – Loja A

Unidade Duque de Caxias I
Rua Conde de Porto Alegre, 119

Unidade São Cristóvão
Rua Luiz Gonzaga, 14

Alô LAFE

 3590-9000  lafelab.com.br  /lafelab  @laboratoriolafe



Assessoria MÉDICA



Exclusivo para você



 3590-9000

 assessoriamedica_rj@grupofleury.com.br

Na **LAFE**, uma equipe de assessores médicos está à disposição para discutir casos mais complexos ou prestar esclarecimentos sobre os exames de seus pacientes.

Alô LAFE

 3590-9000  lafelab.com.br  /lafelab  @laboratoriolafe



SAÚDE da Mulher



Exames realizados em ambientes modernos e acolhedores



Atendimento móvel onde e quando sua paciente preferir

Equipe especializada que acompanha a paciente durante os exames

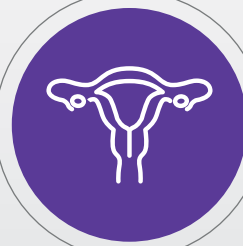


Ultrassom

Agora suas pacientes contam com o serviço de ultrassom geral e medicina fetal, disponíveis nas unidades Laranjeiras, Duque de Caxias I e São Cristóvão

EXAMES DISPONÍVEIS:

- Hormonais
- Oncotype DX
- Painéis genéticos de mama
- Papanicolau
- Sorologias
- Teste pré-natal não invasivo para aneuploidias fetais (NIPT e NIPT ampliado)



O laboratório **LAFE**, pertencente ao Grupo Fleury, tem paixão pela medicina e por pessoas. Uma empresa carioca, oferece equipe técnica e médica altamente qualificada que preza pelo bem-estar e a saúde de todos os pacientes.

Saiba tudo que a **Lafe** pode fazer por você e seus pacientes

São **mais de 30 unidades** localizadas nos principais bairros do Rio de Janeiro, Niterói, Duque de Caxias, Belford Roxo, Nilópolis, Nova Iguaçu e São Gonçalo.

Na **LAFE**, o cliente conta com os principais convênios, amplo portfólio de exames e resultados pela internet.

Além de disponibilizar os serviços em análises clínicas, a **LAFE** conta com a capilaridade de atendimento por meio de uma rede de **83 endereços** no estado fluminense, **considerando as 42 unidades do Labs a+ e as nove da Felipe Mattoso.**

CONSULTE OS HORÁRIOS DE FUNCIONAMENTO EM NOSSO SITE



Exames disponíveis:

- Genética
- Patologia Clínica
- Anatomia Patológica

- Citopatologia
- Biologia Molecular
- Toxicologia Imuno-histoquímica

▪ **Testes para Covid-19**

Atendimento móvel: **LAFE vai até você**

Coleta domiciliar de exames laboratoriais em casa, no trabalho ou onde seu paciente preferir, **sem custo adicional.**

Para quem quer hora marcada para realizar seu exame de sangue, aplicar vacinas e preza por comodidade, a coleta domiciliar é a melhor opção. Com a mesma segurança encontrada em nossas unidades, profissionais especializados irão até o endereço indicado.



Central de Atendimento

(21) 3590-9000

www.lafelab.com.br

Assessoria Médica

assessoriamedica_rj@grupofleury.com.br

Conheça nossos testes para Covid-19:



CONVÊNIOS

- Acquamed
- Allianz
- Amافرerj
- Ambep
- Assefaz
- Assim Saúde
- Azimutemed
- Banco Central
- Bndes Fapes
- Bradesco
- Caberj Integral

- Saúde
- Camarj
- Camperj
- Care Plus
- Caurj
- Cedae Saúde
- Cnen
- Cuida Mais
- Eletros Saúde
- Embratel
- Emgepron
- Fio Saúde
- Gama Saúde
- Geap Saúde

- Grupo Amil REDE PREFERENCIAL
- Grupo Sin Saúde Card
- Inb
- Ipalerj
- Mediservice
- Medsênior
- Memorial Saúde
- Mútua
- Notredame Intermédica
- Oliver Cossmet
- Omint
- Plan Assiste
- Porto Seguro
- Postal Saúde

- Prevent Sênior
- Proasa
- Real Grandeza
- Saúde Caixa
- Saúde Petrobras
- Saúde Total
- Semeando O Bem
- Sulamérica
- Unafisco
- Unimed Federação Rj
- Unimed Nova Iguaçu
- Unimed Rio
- Vale
- Vivest/Cesp



Unidades

ZONA NORTE

- Del Castilho Shopping Nova América
Av. Pastor Martin Luther King Jr., 126
- Guadalupe
Est. do Camboatá, 2.300 Salas 207 e 208
- Tijuca
Rua Pinto de Figueiredo, 144
- Vila da Penha
- Av. Meriti, 2.230 - Largo do Bicão

ZONA OESTE

- Centro Médico BarraShopping
Av. das Américas, 4.666 - SL. 324-A
- BarraLife NOVA
Av. Armando Lombardi, 1000 Barra da Tijuca (dentro da unidade Labs Barralife)

DUQUE DE CAXIAS

- Duque de Caxias
Av. Brigadeiro Lima e Silva, 2.012 - Lojas A e B
- Duque de Caxias I
Rua Conde de Porto Alegre, 119

ZONA SUL

- Botafogo
Rua Muniz Barreto, 810
- Copacabana
Av. N. Srª de Copacabana, 1.391 - Loja A
- Copacabana Lido REINAUGURAÇÃO
Av. N. Srª de Copacabana, 99
- Gávea
Centro Médico Shopping da Gávea
Rua Marquês de São Vicente, 52 - 5º andar
- Ipanema
Rua Visconde de Pirajá, 106
- Laranjeiras REINAUGURAÇÃO
Rua das Laranjeiras, 115, Loja A

BELFORD ROXO

- Belford Roxo
Shopping Nova Belford
Av. Benjamin Pinto Dias, 1.130 Sl. 101 - Centro

NILÓPOLIS

- Nilópolis
Rua Pedro Álvares Cabral, 186 - Centro

CENTRO

- Bairro de Fátima
Rua do Riachuelo, 136 - Loja B
- Carioca NOVA
R. Sete de Setembro, 71 (dentro da unidade Labs Carioca)
- São Cristovão
Rua São Luiz Gonzaga, 14

NOVA IGUAÇU

- Nova Iguaçu
- Rua Coronel Francisco Soares, 78 Centro
- Av. Dr. Mário Guimarães, 318 Salas 505, 506 e 507 - Centro
- Rua Getúlio Vargas, 179 - Centro

ILHA DO GOVERNADOR

- Ilha do Governador
Estrada do Galeão, 2.315

NITERÓI E SÃO GONÇALO

- Alcântara - São Gonçalo
Rua João Caetano, 185 - SL. 320
- Icaraí - Niterói
Rua Presidente Backer, 178

