



LABS



NOVO

TESTE PRÉ-NATAL não invasivo

Com avanços em medicina de precisão, novo NIPT amplia rastreamento de doenças genéticas durante a gestação, agora com pesquisa de doenças autossômicas recessivas específicas



CONFIRA TAMBÉM: ✓ Endocrinologia ✓ Infectologia ✓ Genômica ✓ Oncologia ✓ Pediatria

Grupo Fleury

ONDE ESTAMOS?

Promover o acesso à saúde é mais do que uma meta ESG do Grupo Fleury, é um compromisso com a sociedade. Por isso, ampliar a jornada de oportunidades em B2C é uma busca constante para democratizarmos cada vez mais o protagonismo com o cuidado e bem-estar e transformar mais vidas diariamente.

Hoje temos mais de 500 unidades de atendimento espalhadas por mais de 90 municípios com um portfólio de serviços diverso e acessível. Tudo isso sempre focado no crescimento sustentável com manutenção de qualidade e com um olhar dedicado a atividade primordial da companhia: a Medicina Diagnóstica.

64%
do mercado de **medicina diagnóstica**

13
Estados
+ Distrito
Federal

Responsável Técnico:

Dr. Edgar Gil Rizzatti (CRM 94.199)

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

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

Gerente de Marketing Sênior:

Sandra Marcellos

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella (MTB 30.628)

Criação e Design Gráfico:

PariseCom

Direção de Arte:

Sérgio Parise

Diagramação:

Alessandra Velini
Alexandre Barros
Felipe Neves

Impressão:

HROSA

Tiragem:

15.600 exemplares



▶ Sumário

| | | | |
|---|---|--|--|
| 6 | 12 | 16 | 28 |
| ENDOCRINOLOGIA | DENGUE | INFECTOLOGIA | MEDICINA FETAL |
| Confira quais são as indicações para a realização de triagem dos níveis séricos de vitamina D | Saiba mais sobre os testes que podem ajudar no diagnóstico dessa e de outras infecções transmitidas por mosquitos | Uma abordagem completa sobre o rastreamento da infecção congênita por citomegalovirus durante a gravidez | Capa Novo teste pré-natal não invasivo determina risco fetal para doenças autossômicas recessivas |

| | | | |
|-----------------|-----------|-----------|--------------|
| 32 | 38 | 42 | 46 |
| SAÚDE DA MULHER | ONCOLOGIA | PEDIATRIA | ONCOGENÔMICA |

Marcador HE4 pode ser utilizado para indicar a probabilidade de malignidade em casos de lesões ovarianas

Fast Cancer pesquisa mutações germinativas nos cânceres de mama e ovários hereditários

Conheça o painel genético que analisa 42 genes associados à síndrome de predisposição ao câncer na infância

Painel somático para tumores do SNC contribui para a classificação de gliomas e neoplasias neurogliais

Juntos na jornada de saúde do seu paciente!

É com muita satisfação que entregamos mais uma edição da Revista Médica do Grupo Fleury, oportunidade em que compartilhamos com você novos conteúdos científicos produzidos por nossos especialistas com o objetivo de auxiliá-lo na busca do melhor diagnóstico para o seu paciente.

Desta forma, uma discussão sobre a dosagem de vitamina D ganha destaque nessa edição. A matéria aborda em detalhes as principais indicações do exame, que inclui os grupos de risco para perda óssea, as diferentes metodologias disponíveis e adiciona informações sobre a avaliação do paratormônio e seus valores de referência.

Na sequência você confere atualizações no diagnóstico da dengue e outras arboviroses. A equipe de Infectologia do Grupo Fleury preparou uma tabela prática sobre o valor dos testes rápidos para dengue, além de um material completo para ajudar no diagnóstico dessa e de outras infecções transmitidas por mosquitos.

Com foco na jornada de saúde feminina, ao longo da revista você confere uma série de matérias

que abrangem as várias etapas de vida da mulher, começando com um estudo sobre o marcador HE4 que pode ser utilizado para indicar a probabilidade de malignidade em casos de lesões ovarianas. Em Infectologia, especialistas discutem quando e como deve ser feito o rastreamento da infecção por citomegalovirus durante a gravidez, e a conduta em relação à gestante e ao recém-nascido com suspeita ou confirmação do quadro.

Em Medicina Fetal, você confere os avanços nas técnicas moleculares e na medicina de precisão, como o novo teste pré-natal não invasivo oferecido pelo Grupo Fleury. O novo exame contempla também a avaliação de aneuploidias e dos antígenos fetais eritrocitários.

Desde que o Grupo Fleury incorporou o método NGS, dezenas de painéis multigenes já foram desenvolvidos, contribuindo para a investigação de doenças raras, síndromes genéticas e câncer. Ainda na seara da Genômica, trazemos atualizações no *Fast Cancer*, teste mais ágil que pesquisa mutações germinativas para câncer de mama e de ovário hereditários, favorecendo a adoção de

condutas de rastreamento e prevenção individualizadas e diagnóstico precoce. Na sequência, nossa médica convidada, a Oncologista dra. Tathiane da Silva Oliveira, compartilha sua experiência com o Oncotype DX® e como o exame foi fundamental na definição da conduta clínica.

Continuando em investigação genética, a seção de Pediatria traz o painel genético para síndromes de predisposição ao câncer na infância. Por meio do sequenciamento de nova geração (NGS), o exame avalia 42 genes associados à condição. Por fim, e não menos importante, apresentamos o painel somático para tumores do sistema nervoso central, exame realizado por NGS que, no contexto atual, tem relevante utilidade na avaliação dessas condições.

Mais uma vez agradecemos a sua parceria e confiança, e desejamos uma boa leitura!



Dr. Edgar Gil Rizzatti,
Diretor médico do Grupo Fleury



► Considerações sobre as dosagens de

Vitamina D e do paratormônio



Consultoria médica:



Dr. José Gilberto Vieira
Consultor médico em Endocrinologia
jose.vieira@grupofleury.com.br



Dr. José Viana Lima Júnior
Consultor médico em Endocrinologia
jose.viana@grupofleury.com.br



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



Dr. Pedro Saddi
Consultor médico em Endocrinologia
pedro.saddi@grupofleury.com.br



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



Dra. Cynthia Maria Álvares Brandão
Consultora médica em Densitometria Óssea
cynthia.mbrandao@grupofleury.com.br



Dr. Diogo Souza Domiciano
Consultor médico em Densitometria Óssea
diogo.domiciano@grupofleury.com.br



Dra. Fernanda Guimarães Weiler
Consultora médica em Densitometria Óssea
fernanda.weiler@grupofleury.com.br



Dra. Patrícia Dreyer
Consultora médica em Densitometria Óssea
patricia.dreyer@grupofleury.com.br



Dra. Patrícia Muszkat
Consultora médica em Densitometria Óssea
patricia.muszkat@grupofleury.com.br



Dra. Teresa Bonansea
Consultora médica em Densitometria Óssea
teresa.bonansea@grupofleury.com.br



Dra. Telma Palomo
Consultora médica em Densitometria Óssea
telma.palomo@grupofleury.com.br

A **vitamina D** é considerada um pré-hormônio e a dosagem da sua forma circulante mais abundante, a 25-hidroxi-colecalciferol (25OHD), se tornou muito comum na última década. Devido aos avanços no entendimento da ação desse hormônio no tecido musculoesquelético e às publicações que correlacionavam a hipovitaminose D com várias outras questões de saúde, como doenças neurodegenerativas e câncer, o assunto chamou a atenção da mídia leiga, gerando demanda dos próprios pacientes para a sua dosagem. Recentemente, durante a pandemia de Covid-19, inúmeras publicações indicaram possíveis associações entre deficiência de vitamina D e formas graves da infecção e aumento da mortalidade, renovando a atenção sobre a triagem e suplementação hormonal. Cabe destacar que tal associação permanece em discussão na literatura.

A vitamina D provém principalmente da síntese cutânea, em resposta à exposição à radiação solar

ultravioleta (raios UVB). Porém, a eficiência dessa produção depende de inúmeros fatores como quantidade de melanina da pele, latitude (< 37°, UVB o ano todo), hora do dia, poluição, uso de bloqueadores solares e idade. Por outro lado, as fontes alimentares de vitamina D são insuficientes, pois apenas alguns poucos alimentos são ricos nesse nutriente, como peixes oleosos (salmão, atum, sardinha), óleo de fígado de bacalhau e ostras, que, geralmente, não fazem parte da alimentação habitual da nossa população.

A deficiência de vitamina D leva a má-absorção de cálcio, predispondo a doenças como osteoporose e osteomalácia, além de aumentar o risco de quedas e fraturas. Estudos em diferentes regiões do Brasil confirmam a alta prevalência de hipovitaminose D em diversas faixas etárias da população geral. Os fatores que se associam a níveis mais baixos de vitamina D são idade, escassez de atividades ao ar livre, falta de suplementação, mobilidade reduzida, estação do ano (outono e inverno) e latitudes mais altas (sul do Brasil). ►

Diagnóstico laboratorial

Os dois principais tipos de ensaios para dosagem da 25OHD incluem os que medem diretamente os valores por cromatografia seguida por espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) e os de ligação competitiva, os imunoenaios. A espectrometria de massa requer equipamentos de alto custo e tempo de ensaio mais prolongado que a tornam dispendiosa. Por outro lado, se os imunoenaios têm custo menor e são automatizados, perdem em precisão para a espectrometria de massa.

A dosagem de 1,25 dihidroxicolecalciferol ou 1-25(OH)2D, a forma ativa da vitamina D, é útil somente em situações clínicas específicas, como na doença renal crônica ou para diagnóstico do raquitismo dependente de vitamina D tipo I e hipercalcemia associada a doenças granulomatosas.

- **Valor recomendado para população saudável até 60 anos:** acima de 20 ng/mL
- **Valor recomendado para grupos de risco para perda óssea*:** entre 30 e 60 ng/mL
- **Risco de toxicidade e hipercalcemia:** acima de 100 ng/mL

Intervalos de referência para valores séricos da 25(OH)D:

Os grupos de risco para perda óssea incluem:

- indivíduos acima de 65 anos
- antecedentes de fraturas ou quedas recorrentes
- gestantes e lactantes
- osteoporose primária ou secundária
- doenças osteometabólicas como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo primário ou secundário
- doença renal crônica
- síndromes de má-absorção, cirurgia bariátrica, doença inflamatória intestinal
- pessoas que vivem com HIV
- uso crônico de medicações que interferem no metabolismo ósseo como terapia antirretroviral, glicocorticoides, anticonvulsivantes
- pacientes oncológicos
- sarcopenia
- diabetes tipo 1 ou tipo 2

Indicações para solicitação da dosagem sérica de 25OHD

Além dos indivíduos que pertencem aos **grupos de risco**, indivíduos com menos de 60 anos que têm obesidade, que não se expõem à luz solar ou que têm contraindicação a tal exposição, e pessoas de pele escura se beneficiam dessa triagem, embora não existam evidências para a manutenção de valores acima de 30 ng/mL.

A justificativa para a triagem de deficiência de vitamina D entre adultos assintomáticos

seria identificar baixos níveis séricos que os coloquem em risco de deficiência e oferecer suplementação.

Contudo, a triagem populacional indiscriminada ou dosagens rotineiras em indivíduos sem sintomas e sem fatores de risco para o quadro, não é recomendada, devido à falta de evidências na relação custo/benefício para qualquer desfecho (fraturas, quedas, mortalidade).

Dosagem do Paratormônio

O paratormônio (PTH) é um polipeptídeo produzido pelas paratiroides, que desempenha um papel fundamental na manutenção de níveis séricos adequados de cálcio e fósforo, necessários a inúmeras atividades celulares essenciais. A calcemia e fosfatemia estão também diretamente implicadas no processo de mineralização óssea.

Em condições fisiológicas, a secreção de PTH é regulada por uma complexa interação entre vários fatores, incluindo níveis plasmáticos e excreção renal de cálcio e fósforo, metabólitos da vitamina D, taxa de filtração glomerular, função tireoidiana e fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23). Na prática clínica, medicamentos como diuréticos e lítio influenciam os níveis de PTH.

Valores de referência apropriados para cada ensaio específico para a dosagem de PTH afetam diretamente a interpretação dos resultados e, conseqüentemente, a acurácia diagnóstica. Esta foi uma das conclusões do *Fourth International Workshop on Hyperparathyroidism*, que ratificou a importância de valores de referência para cada tipo de ensaio.

Vale ainda ponderar que os valores de referência fornecidos pelos fabricantes de ensaios de PTH são estabelecidos com base em resultados obtidos de voluntários aparentemente saudáveis, geralmente com idade inferior a 60 anos, e que não foram avaliados em relação a outras variáveis que interferem no metabolismo do hormônio. Parâmetros fundamentais, como níveis de vitamina D e função renal, comumente estão ausentes nestas avaliações.

Estudos anteriores já demonstravam que o PTH aumenta com a idade em ambos os

sexos, fenômeno geralmente atribuído ao declínio da função renal. A absorção intestinal de cálcio também é comprometida com a idade, em parte por uma diminuição do número e da atividade dos receptores intestinais da 1-25OH2D.

Cavalcante e colaboradores publicaram, em 2023, um estudo transversal de *big data*, retrospectivo, com dados anonimizados de pacientes ambulatoriais do Grupo Fleury, para avaliação dos valores de PTH, utilizando imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA) de segunda geração (Roche Elecsys, Cobase 602). Foram incluídos pacientes de 18 a 100 anos, com medidas simultâneas de PTH, cálcio, creatinina e 25OHD. Após exclusão dos pacientes com *clearance* calculado abaixo de 60 mL/min/1,73 m² (CKD-Epi), calcemia alterada, nível de 25OHD menor que 20 ng/mL, valores de PTH acima de 100 pg/mL, usuários de lítio, furosemida ou terapia antirreabsortiva, dados de 256.707 indivíduos foram utilizados para cálculo de valores de referência por décadas de idade. Foi observada correlação positiva entre os níveis de PTH e o envelhecimento,

Ficha técnica

25 Hidroxivitamina D (25OHD)

| | |
|----------------------------|--|
| Material | Soro |
| Método | Imunoensaio competitivo quimioluminescente |
| Valor de referência | <ul style="list-style-type: none"> • População saudável (até 60 anos): acima de 20 ng/mL • Grupos de risco*: 30 a 60 ng/mL • Risco de toxicidade e hipercalcemia: acima de 100 ng/mL |

25 Hidroxivitamina D por espectrometria de massas

| | |
|----------------------------|--|
| Material | Soro |
| Método | Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem |
| Valor de referência | <ul style="list-style-type: none"> • População saudável (até 60 anos): acima de 20 ng/mL • Grupos de risco*: 30 a 60 ng/mL • Risco de toxicidade e hipercalcemia: acima de 100 ng/mL |

*São considerados grupos de risco: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalacia, osteoporose, pacientes com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose (doenças e medicações), hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má-absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas).

1,25 Dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D)

| | |
|----------------------------|--|
| Material | Soro |
| Método | Ensaio imunométrico quimioluminescente |
| Valor de referência | 19,9 a 79,3 pg/mL |

Paratormônio (molécula intacta)

| Material | Soro | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---|-------|--------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|------------------|---------------|
| Método | Ensaio eletroquimioluminométrico | | | | | | | | | | | | |
| Valor de referência | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Idade</th> <th>Amplitude (2,5% a 97,5%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>19 a 29 anos</td> <td>16 - 57 pg/mL</td> </tr> <tr> <td>30 a 39 anos</td> <td>19 - 64 pg/mL</td> </tr> <tr> <td>40 a 49 anos</td> <td>20 - 66 pg/mL</td> </tr> <tr> <td>50 a 59 anos</td> <td>21 - 71 pg/mL</td> </tr> <tr> <td>Acima de 60 anos</td> <td>22 - 84 pg/mL</td> </tr> </tbody> </table> | Idade | Amplitude (2,5% a 97,5%) | 19 a 29 anos | 16 - 57 pg/mL | 30 a 39 anos | 19 - 64 pg/mL | 40 a 49 anos | 20 - 66 pg/mL | 50 a 59 anos | 21 - 71 pg/mL | Acima de 60 anos | 22 - 84 pg/mL |
| Idade | Amplitude (2,5% a 97,5%) | | | | | | | | | | | | |
| 19 a 29 anos | 16 - 57 pg/mL | | | | | | | | | | | | |
| 30 a 39 anos | 19 - 64 pg/mL | | | | | | | | | | | | |
| 40 a 49 anos | 20 - 66 pg/mL | | | | | | | | | | | | |
| 50 a 59 anos | 21 - 71 pg/mL | | | | | | | | | | | | |
| Acima de 60 anos | 22 - 84 pg/mL | | | | | | | | | | | | |

Valores de referência de PTH validados a partir da análise de 263.242 amostras, com dosagens de 25OH vitamina D acima de 20 ng/mL e taxa de filtração glomerular >60 mL/min/1,73 m². **Conversão:** 1 ng/mL = 2,5 nmol/L. **Referência:** Cavalcante LBCP e col. Big data-based parathyroid hormone (PTH) values emphasize need for age correction. J Endocrinol Invest. 2023.

independentemente dos níveis de vitamina D - se maior que 20 ng/mL -, em indivíduos normocalcêmicos e sem disfunção renal.

Portanto, é fundamental reportar os valores de referência específicos para cada faixa etária, principalmente para os indivíduos acima de 60 anos. Este dado é particularmente importante para o diagnóstico de hiperparatireoidismo normocalcêmico ou de hiperparatireoidismo secundário, já que esta hipótese diagnóstica é baseada nos valores de referência de PTH.



Referências bibliográficas

- C McChesney, A Singer, NG Forouhi, W Levinson. Do not routinely test for vitamin D. *BMJ* 2022; 378. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070270>
- Moreira CA, Ferreira CEDS, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, Bandeira F, Borba VZC, Lazaretti-Castro M. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Aug;64(4):462-478. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000258>.
- Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV (2015) Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99(10), 3570-3579. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1414>
- Cavalcante, L.B.C.P., Brandão, C.M.Á., Chiamolera, M.I. et al. Big data-based parathyroid hormone (PTH) values emphasize need for age correction. *J Endocrinol Invest* (2023). <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02107-2>.

Consultoria médica:



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



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

Tudo para o diagnóstico da dengue

▶ **A alta incidência de casos de dengue nos primeiros meses de 2024 colocou o Brasil em alerta para a doença e têm preocupado as autoridades de saúde**

Por conta desse cenário, mais do que nunca é importante suspeitar de um quadro de dengue diante de sinais e sintomas característicos e saber diferenciá-lo de outras arboviroses, já que a clínica pode ser muito semelhante entre elas.

A equipe de Infectologia do Grupo Fleury preparou uma tabela prática sobre o valor dos testes rápidos para dengue, além de um material completo para ajudar no diagnóstico dessa e de outras infecções transmitidas por mosquitos. Confira a seguir:

Importante:

Conforme a nota técnica de número 16/2024 do Ministério da Saúde, um resultado positivo no teste rápido para detecção de antígeno NS1 indica dengue aguda, mas um resultado negativo não exclui esse diagnóstico. Nesse caso, exames para diagnóstico diferencial e/ou confirmatórios de dengue devem ser solicitados, a critério médico.

Compare a utilidade dos exames disponíveis para detectar a doença precocemente (NS1) ou para confirmar o quadro quando a produção de anticorpos já se iniciou (sorologia).

| Exame | Momento ideal para coleta | Sensibilidade e especificidade |
|--|---|---|
| Pesquisa de antígeno NS1 por teste rápido (método imunocromatográfico) | Do 1º ao 5º dia de sintomas (melhor sensibilidade no 2º e 3º dias) | <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade para amostras colhidas até o 5º dia: 95% Especificidade: 99% |
| Pesquisa de antígeno NS1 (método imunoenzimático) | Do 1º ao 5º dia de sintomas (melhor sensibilidade no 2º e 3º dias) | <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade¹: 71% Especificidade: 100% |
| Sorologia para dengue IgM/IgG (teste rápido imunocromatográfico) | Do 6º ao 14º dia (após o 14º dia, há decaimento progressivo da IgM) | IgM: <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade²: 75-100% Especificidade: 96% IgG: <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade²: 73% Especificidade: 99% |
| Sorologia para dengue IgM/IgG (imunoenzimático) | Do 6º ao 14º dia (após o 14º dia, há decaimento progressivo da IgM) | IgM: <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade³: 81% Especificidade³: 90% IgG: <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade³: 92% Especificidade³: 90% |

¹ Sensibilidade clínica em relação a casos com confirmação clínica e sorológica

² Sensibilidade analítica comparada à metodologia convencional imunoenzimática (teste rápido não é mais sensível que este método)

³ Sensibilidade clínica em relação a casos com confirmação clínica e por NS1/PCR

Sensibilidade analítica comparada à metodologia convencional imunoenzimática (teste rápido não é mais sensível que este método)

COMO DIFERENCIAR AS ARBOVIROSES

Com clínica tão semelhante, não raro a confirmação só pode ser feita no laboratório

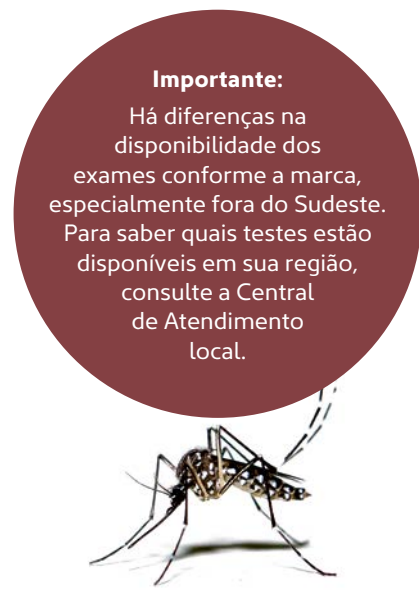
| Doença | Dengue (DENV) | Febre chikungunya (CHIKV) | Zika (ZIKV) | Febre amarela | Febre do Mayaro (MAYV) | Oropouche (OROV) |
|--|---|--|---|--|--|--|
| Período médio de incubação | De 3 a 14 dias | De 3 a 7 dias | De 3 a 7 dias | De 3 a 6 dias | De 1 a 3 dias | De 4 a 8 dias |
| Período de viremia (o ser humano infectado pode ser fonte de transmissão para um mosquito que o pique) | Um dia antes do início dos sintomas até 5 a 6 dias depois | Dois dias antes do início dos sintomas até 10 dias depois | De 1 a 2 dias antes do início dos sintomas até 3 a 5 dias depois. A excreção urinária pode persistir por 15 a 21 dias e há relatos de persistência no esperma por até 6 meses e na secreção vaginal por 2 meses | De 1 a 2 dias antes do início dos sintomas até 3 a 5 dias depois | De 1 a 2 dias antes do início dos sintomas até 5 a 7 dias depois | De 3 a 4 dias após o início dos sintomas |
| Sintomas principais | <ul style="list-style-type: none"> Febre Exantema macular ou maculopapular pruriginoso Mialgia/artralgia Cefaleia Dor retro-orbitária Náuseas, vômitos e diarreia Sinais hemorrágicos | <ul style="list-style-type: none"> Febre Exantema maculopapular Mialgia Cefaleia Artralgia ou artrite | <ul style="list-style-type: none"> Febre baixa Exantema maculopapular pruriginoso Mialgia Cefaleia Hiperemia ocular Náuseas, vômitos e diarreia | <ul style="list-style-type: none"> Febre Mialgia Cefaleia Astenia Náuseas, vômitos e diarreia Icterícia Sinais hemorrágicos | <ul style="list-style-type: none"> Febre Mialgia Cefaleia Tontura Náuseas Artralgia e edema articular | <ul style="list-style-type: none"> Febre Exantema maculopapular Mialgia Cefaleia Fotofobia Tontura |
| Testes diagnósticos específicos disponíveis no Fleury | <p>Nos primeiros 5 dias de sintomas (melhor sensibilidade no 2º e 3º dias):</p> <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa do antígeno NS1 por teste rápido (imunocromatográfico) Pesquisa de antígeno NS1 (imunoenzimático) Do 6º ao 14º dia (após o 14º dia, há decaimento progressivo da IgM): Teste rápido para dengue IgM/IgG (imunocromatográfico) Sorologia para dengue IgM/IgG (imunoenzimático) | <p>Nos primeiros 10 dias após o início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa do RNA viral por PCR em tempo real no sangue (plasma) <p>Após 7 dias do início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sorologia (IgM e IgG) | <p>Nos primeiros 5 dias após o início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa de RNA viral por PCR em tempo real no sangue (plasma) <p>Até 15 dias após o início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa de RNA viral por PCR em tempo real na urina <p>Após 5 dias do início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sorologia (IgM e IgG) | <p>Nos primeiros 5 dias após o início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa do RNA viral por PCR em tempo real no sangue (plasma) Sorologia (IgM e IgG) <p>Após 7 dias do início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sorologia (IgM e IgG) | <p>Nos primeiros 5 dias após o início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa do RNA viral por PCR em tempo real no sangue (plasma) | <p>Nos primeiros 5 dias após o início dos sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa do RNA viral por PCR em tempo real no sangue (plasma) |
| Complicações principais | <ul style="list-style-type: none"> Síndrome hemorrágica/ choque Síndrome de Guillain-Barré | <ul style="list-style-type: none"> Artrite crônica ou recorrente, que pode ser limitante ou incapacitante Encefalite e neuropatias periféricas | <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Guillain-Barré Síndrome congênita com microcefalia e acometimento do sistema nervoso central de fetos filhos de gestantes infectadas | <ul style="list-style-type: none"> Febre Insuficiência hepática Insuficiência renal Síndrome hemorrágica Encefalite | <ul style="list-style-type: none"> Artralgia persistente, que pode ser limitante ou incapacitante Encefalite | <ul style="list-style-type: none"> Encefalite |

PESQUISA SIMULTÂNEA DE ARBOVIROSES

O Grupo Fleury oferece o painel molecular amplo para arboviroses, que inclui a pesquisa dos vírus da dengue e da febre amarela, bem como de Chikungunya, Zika, Mayaro e Oropouche. O exame está indicado para investigar infecções causadas por vírus transmitidos por mosquitos. Além da evidente sobreposição das apresentações clínicas dessas doenças, existe considerável reatividade cruzada nos testes sorológicos para as arboviroses mais reconhecidas no Brasil. Isso é particularmente frequente considerando dengue/Zika e Mayaro/febre chikungunya. Os testes moleculares minimizam essa possibilidade, visto que utilizam como alvo segmentos gênicos exclusivos de cada um dos agentes pesquisados. Por esse motivo, apresentam maior sensibilidade e especificidade e, por não dependerem da produção de anticorpos,

permitem o diagnóstico precoce nas diferentes infecções virais aqui consideradas. São, portanto, os exames de escolha para situações em que seja fundamental o estabelecimento de um diagnóstico de certeza (gestação, casos com complicação). Como regra geral, o painel deve ser solicitado até cinco dias após o início das manifestações clínicas. Ultrapassado esse intervalo, recomenda-se a solicitação de sorologia.

Para pacientes em que o histórico epidemiológico não leve à suspeita de febre amarela, Mayaro e Oropouche, existe o painel reduzido para arbovírus, que inclui os vírus da dengue, Chikungunya e Zika, sendo o mais indicado para pessoas que não estiveram em áreas silvestres e/ou em regiões em que habitualmente circulam os demais agentes.



Importante:
Há diferenças na disponibilidade dos exames conforme a marca, especialmente fora do Sudeste. Para saber quais testes estão disponíveis em sua região, consulte a Central de Atendimento local.

Painel para dengue, Chikungunya e Zika

Material: plasma e soro

Método:

- ▶ Dengue: imunoenzimático (Elisa) qualitativo para antígeno NS1
- ▶ Chikungunya e Zika: PCR em tempo real

Valor de referência:

- Dengue:
- ▶ Não reagente: inferior a 0,9
 - ▶ Indeterminado: de 0,9 a 1,1
 - ▶ Reagente: superior a 1,1
- Chikungunya e Zika: ndetectável

Painel amplo para arboviroses

Material: plasma e soro

Método:

- ▶ Dengue: imunoenzimático (Elisa) qualitativo para antígeno NS1
- ▶ Chikungunya, Zika, febre amarela, Mayaro e Oropouche: PCR em tempo real

Valor de referência:

- Dengue:
- ▶ Não reagente: inferior a 0,9
 - ▶ Indeterminado: de 0,9 a 1,1
 - ▶ Reagente: superior a 1,1
- Chikungunya, Zika, febre amarela, Mayaro e Oropouche: indetectável

Febre do Oropouche

É outra arbovirose que preocupa as autoridades sanitárias. Segundo dados publicados no Informe Semanal do Centro de Operação de Emergências (COE), Edição Nº 11 | SE 01 a 16/2024, foram registrados mais de 3.800 casos, com maior quantidade na região do Amazonas (2.791), além de casos na região nordeste, distribuídos entre a Bahia (154) e Piauí (10). A doença causa manifestações semelhantes às da dengue e da febre chikungunya, como dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações, náuseas e diarreia, e seu diagnóstico depende da clínica, da epidemiologia e da pesquisa laboratorial. Na fase aguda da infecção, que dura de dois a sete dias, é possível detectar o material genético do vírus Oropouche em amostras de soro dos pacientes por meio da técnica de RT-PCR. No Grupo Fleury, esse exame pode ser feito isoladamente ou dentro do painel ampliado para arboviroses quando a clínica e a epidemiologia direcionarem para mais de um diagnóstico diferencial.

Grupo Fleury lança o PrecivityAD2™ para diagnóstico de Alzheimer

Teste inédito no Brasil

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

BENEFÍCIOS

✓ **A melhor tecnologia da categoria:**

Alto desempenho com o emprego de metodologias ultrasensíveis, como a imunoprecipitação seguida por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas

✓ **Simplicidade de execução:** Dispensa métodos invasivos ou radiação

✓ **Capilaridade:** PrecivityAD2™ já está disponível em sua cidade e, gradativamente, a oferta do exame se estenderá a todas as marcas do Grupo Fleury no Brasil.

INDICAÇÕES

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



Escaneie o QR Code e saiba mais sobre o PrecivityAD2™





Infecção congênita PELO citomegalovírus

▶ **Quando e como fazer o rastreamento durante a gravidez e qual a conduta na gestante e no recém-nascido com suspeita ou confirmação do quadro.**

O **citomegalovírus (CMV)** é um vírus DNA de dupla fita, pertencente à família *Herpesviridae* e considerado a etiologia mais comum de infecção congênita em todo o mundo. Como outros agentes dessa família, o CMV entra em estado de latência intracelular após o fim da fase aguda da doença e pode ser subsequentemente reativado em condições fisiológicas, como a gestação, ou patológicas.

Na forma adquirida, a transmissão ocorre por via respiratória (gotículas), por contato com saliva, urina, fezes e fômites, por via sexual e, eventualmente, por meio de transplante de órgãos e transfusão sanguínea. A infecção primária pode ser assintomática ou cursar com sintomas inespecíficos como febre, dor de garganta, adenomegalia e, algumas vezes, exantema; nesses casos, o período de incubação varia de 21 a 31 dias.

Já a forma congênita ocorre quando a transmissão se dá por via transplacentária, seja decorrente da infecção primária adquirida pela mãe durante a gestação, seja como consequência de infecção não primária, isto é, por reativação do vírus latente ou reinfeção por uma cepa exógena do vírus, em gestantes previamente infectadas e reagentes para IgG específica.

Epidemiologia

A soroprevalência da infecção pelo CMV, definida pela presença de anticorpos IgG específicos, é maior nos países em desenvolvimento (superior a 90%) em comparação aos desenvolvidos (de 50% a 60%). No Brasil, estudos recentes demonstraram IgG contra CMV reagente em 95% a 98% das gestantes testadas. Pode haver, entretanto, heterogeneidade entre diferentes segmentos socioeconômicos de uma mesma população. No Grupo Fleury, a proporção de resultados reagentes entre mulheres de 18 a 45 anos foi de 77,6% nos últimos cinco anos.

O risco de transmissão materno-fetal do CMV é maior como consequência de infecção primária adquirida durante a gestação e gira em torno de 30%, sendo progressivo à medida que a idade gestacional avança e a placenta se torna mais permeável. As taxas de transmissão são notavelmente consistentes entre numerosos estudos, variando de 30% a 40%, de 40% a 45% e de 60% a 70% para o primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente.

Para infecções pré-concepcionais (entre 1 e 12 semanas antes do último período menstrual) e periconcepcionais (uma semana antes a cinco semanas após o último período menstrual), o risco de transmissão do CMV alcança cerca de 5-10% e 20-30%, respectivamente.

As infecções não primárias, por sua vez, representam um risco de transmissão em torno de 1,5%, não sendo possível a estratificação por trimestre, dada a dificuldade em determinar o momento exato da reativação ou reinfeção. Contudo, são relevantes epidemiologicamente por responderem pela maioria dos casos de infecção congênita nas regiões de alta soroprevalência, onde a maior parte das mulheres atinge a idade fértil já tendo sido exposta anteriormente à primoinfecção. ▶

Consultoria médica:



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



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



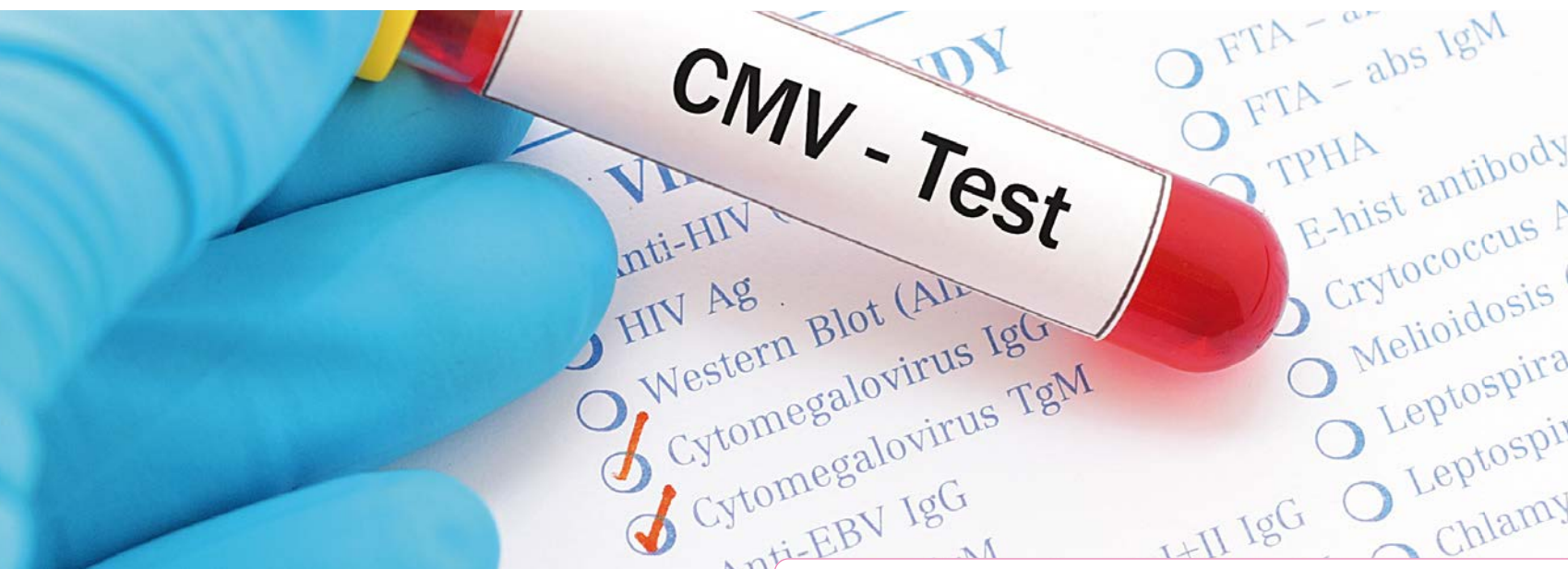
Dra. Joelma Queiroz Andrade
Consultora médica em Medicina Fetal
joelma.andrade@grupofleury.com.br



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



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



Rotina sorológica

Na maioria dos países desenvolvidos, a sorologia de rotina para a infecção por CMV não é recomendada. Em nosso meio, embora as taxas elevadas de soroprevalência em mulheres em idade fértil tornem discutível o rastreamento rotineiro, vários protocolos de acompanhamento pré-natal incluem exames sorológicos para CMV. Na prática, para as pacientes cujos obstetras optem por esse rastreio, preconiza-se a **pesquisa de IgG e IgM específicas em alguns momentos predeterminados.**

Quando há um resultado reagente de IgM sem que tenha sido documentado o momento da soroconversão, o teste de avidéz da IgG pode ajudar a estimar quando a infecção ocorreu. Essa pesquisa avalia a afinidade entre o anticorpo e seu antígeno específico, que aumenta à medida que a produção da imunoglobulina específica amadurece no decorrer do tempo, a partir da primoinfecção. Desse modo, a presença de alta avidéz permite inferir se o episódio se deu há mais de 12 semanas, enquanto a baixa avidéz sugere episódio mais recente, em geral há menos de três meses. Vale ressaltar que se trata de uma estimativa, já que existem fatores

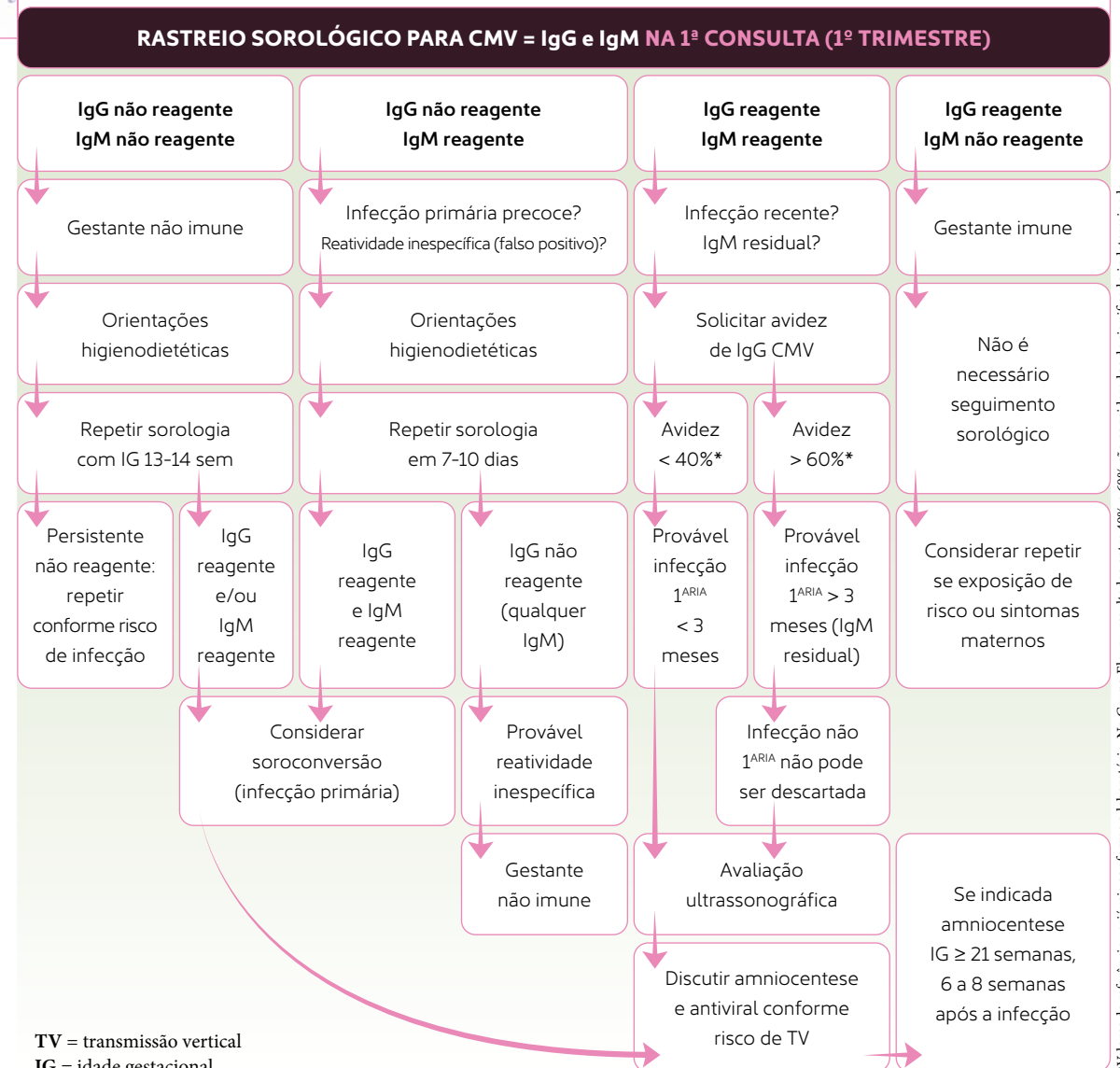
individuais que podem interferir na maturação da IgG, e que os valores de corte a partir dos quais se considera a avidéz alta ou baixa variam conforme a técnica padronizada em cada laboratório. O que realmente define a infecção primária é a documentação de soroconversão de IgG nas gestantes anteriormente soronegativas. A presença de IgG de alta avidéz no primeiro trimestre exclui a possibilidade de uma primoinfecção periconcepcional ou durante a gravidez, mas não uma infecção não primária a qualquer momento.

Para os valores de referência utilizados no Grupo Fleury, destaca-se que, para a realização do teste de avidéz de IgG, é necessário que o nível de IgG esteja acima de 25 UA/mL, aproximadamente, visto que a realização da avidéz quando os níveis de IgG estão abaixo desse valor reduz o poder de discriminação do teste. Na presença de níveis de IgG abaixo de 25 UA/mL, por exemplo 15 UA/mL ou 20 UA/mL, sugere-se seguimento da paciente para verificar se, após duas semanas, o nível de IgG se eleva, sem que haja a necessidade de se fazer o teste de avidéz.

Quando rastrear?

- Durante o planejamento da gestação, idealmente, para determinar o status sorológico pré-concepcional e avaliar os riscos;
- Na primeira consulta de pré-natal;
- Entre 13 e 14 semanas de idade gestacional, para aquelas com IgG não reagente na primeira consulta;
- A qualquer momento subsequente, particularizado conforme o risco epidemiológico da gestante ou se houver sintomas inespecíficos de infecção. ▶

Quadro 1. Rastreio sorológico para CMV



TV = transmissão vertical
IG = idade gestacional

*Valores de referência variáveis conforme o laboratório. No Grupo Fleury, resultados entre 40% e 60% são considerados de significado indeterminado.

Medidas profiláticas

Para a prevenção primária da infecção por CMV, recomenda-se orientar todas as gestantes não imunes (IgG não reagente) e, principalmente, aquelas consideradas de maior risco epidemiológico para a infecção – por exemplo, não imunes com filhos que frequentam a educação infantil ou que trabalhem nesse ambiente, já que 50% dessas crianças excretam o vírus na saliva e na urina – sobre as **medidas higienodietéticas**.

A correta orientação e a adoção de tais estratégias podem reduzir a taxa de soroconversão em cerca de seis vezes. Para a infecção não primária, essas medidas têm potencial de diminuir o risco de reinfecção.

Quadro 2.

Medidas higienodietéticas contra a infecção por CMV

- Evitar contato direto com saliva ou urina de crianças pequenas.
- Não compartilhar pratos, copos e talheres.
- Não beijar crianças diretamente nos lábios.
- Lavar as mãos após contato com urina ou saliva.

Confirmação diagnóstica pré-natal

A ultrassonografia exibe valor preditivo positivo para o diagnóstico de infecção fetal por CMV ao redor de 35%, sendo os principais achados as calcificações intracranianas, a microcefalia e o intestino hiperecogênico (**quadro 3**).

Quando há suspeita ultrassonográfica de comprometimento fetal e não é possível determinar o momento da infecção primária pela sorologia ou mesmo descartar a infecção não primária, está indicada a amniocentese para a pesquisa do CMV no líquido

Quadro 3.

Achados ultrassonográficos sugestivos de infecção congênita pelo CMV

- | | |
|---|---------------------------------|
| • Calcificações placentárias ou placentomegalia | • Vasculopatia do leucoestriado |
| • Restrição de crescimento fetal | • Sinéquias intraventriculares |
| • Oligoâmnio/polidrâmnio | • Ascite/efusão pleural |
| • Ventriculomegalia cerebral | • Hidropsia fetal |
| • Ventriculite | • Intestino hiperecogênico |
| • Cistos porencefálicos periventriculares | • Calcificações hepáticas |
| • Microcefalia | • Efusão pericárdica |
| • Calcificações intracranianas | • Cardiomiopatia |
| • Alterações cerebelares | • Alterações oculares |
| • Cistos subependimários | • Rins hiperecogênicos |
| | • Hepatomegalia |

amniótico por meio de técnicas moleculares, em especial a reação em cadeia da polimerase (PCR, na sigla em inglês).

A sensibilidade da pesquisa do DNA de CMV no líquido amniótico para o diagnóstico pré-natal de infecção congênita pode chegar a 90%, embora seja influenciada por diversos fatores. O teste é mais sensível e, conseqüentemente, exibe mais alto valor preditivo negativo quando a amniocentese é realizada com, pelo menos, 21 semanas de gravidez, ocasião em

que o estabelecimento da diurese fetal determina a excreção de altas cargas virais no líquido amniótico, e ao menos entre 6 a 8 semanas depois do início estimado da infecção materna, período mais provável para o feto infectado já ter iniciado essa excreção. Vale salientar que, nos casos com DNA indetectável no líquido amniótico, o seguimento ultrassonográfico deve ser particularizado, considerando que não está excluída a possibilidade de transmissão com a evolução da gestação, após o procedimento, ainda que seja

instituída profilaxia com antiviral. A pesquisa do DNA do CMV no sangue materno tem pouca utilidade diagnóstica no contexto da infecção congênita. Embora possa confirmar o diagnóstico de infecção materna ativa caso o DNA seja detectável, um resultado negativo não afasta esta hipótese, nem a de infecção fetal. Em geral, no momento em que a mãe apresenta sorologia reagente e/ou estão presentes sinais ultrassonográficos de infecção fetal, a viremia materna já não ocorre e o DNA do CMV não pode mais ser detectado.



Tratamento

Nos casos de infecção recente diagnosticada no primeiro trimestre, com IgM e IgG reagentes, com baixa avidéz de IgG ou soroconversão documentada durante a gestação, o uso de valaciclovir 2g, quatro vezes ao dia (total de 8g/dia), é recomendado para a prevenção da transmissão vertical.

Com 21 semanas de gestação, se a PCR do líquido amniótico obtida por amniocentese for negativa, o valaciclovir pode ser descontinuado. Caso a PCR seja positiva, pode haver benefício em manter o antiviral até o termo.


Na presença de sinais ultrassonográficos de infecção fetal no pré-natal, o tratamento com valaciclovir tem sido recomendado por alguns centros para reduzir o risco de sintomas neonatais. Nessa situação, a indicação terapêutica deve ser feita de acordo com a individualização de cada caso. ▶

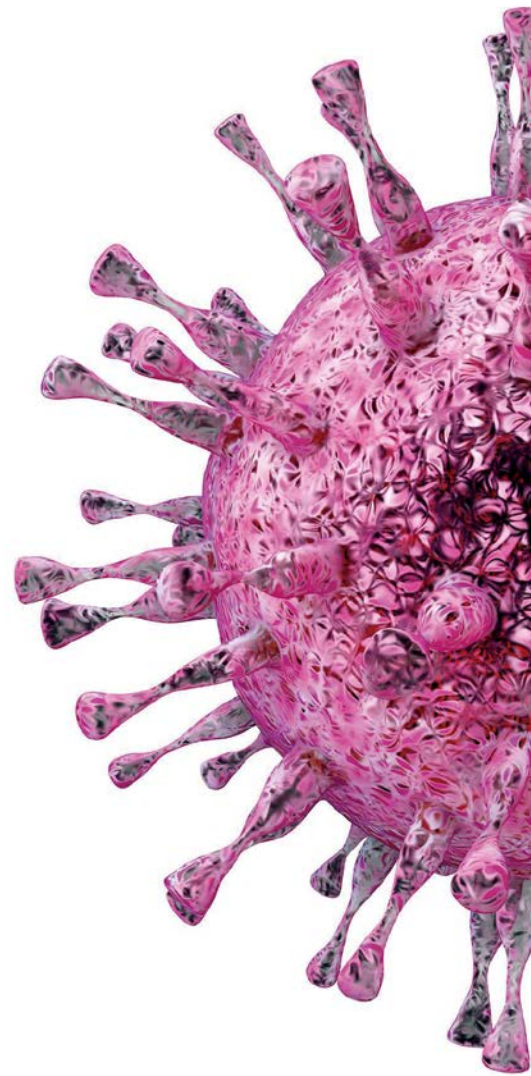
Avaliação do RN de mãe com soroconversão

A proporção de recém-nascidos (RN) sintomáticos entre aqueles com infecção congênita por CMV confirmada varia de acordo com a soroprevalência local, mas possivelmente é afetada por outros fatores coletivos e individuais. Estudos realizados em países onde a soroprevalência em gestantes foi superior a 90%, e que rastream mais de 1.000 bebês com PCR na urina ou saliva, constataram prevalência de infecção congênita de 3 a 61 por 1.000 RN, além de uma proporção de sintomáticos entre 0% e 23%. No Brasil, um grande estudo que rastreou mais de 24.000 RN encontrou soroprevalência entre as gestantes testadas, prevalência de infecção congênita e proporção de sintomáticos ao nascer de 96,7%, 8/1.000 e 11,1%, respectivamente.

O método preferencial para o diagnóstico neonatal de infecção congênita por CMV é a detecção de DNA por PCR na urina – exame mais amplamente disponível em nosso meio – ou na saliva, dentro das primeiras três semanas de vida. Essa investigação é mandatória em todos os bebês com exposição intrauterina ao CMV suspeita ou diagnosticada. Nos casos confirmados, estão

indicadas avaliações auditiva, oftalmológica e de imagem do sistema nervoso central por ultrassonografia ou tomografia. A sorologia do RN contribui pouco para o diagnóstico, visto que a IgG pode ser derivada de transferência passiva materna e a IgM tem sensibilidade inferior, além de existir a possibilidade de decaimento dependente do momento da gestação em que a transmissão ocorreu.

Quanto às sequelas em longo prazo, o déficit auditivo neurossensorial é o mais comum e passível de detecção ainda no período neonatal ou mais tardiamente, na infância. De qualquer modo, ocorre com mais frequência entre os bebês sintomáticos (de 20% a 65%) do que nos assintomáticos ao nascer (de 5% a 25%), embora possa ser desenvolvido por ambos os grupos posteriormente, razão pela qual se recomenda a manutenção do monitoramento auditivo para esses RN. Vale ressaltar que a sequela auditiva pode surgir em crianças com infecção congênita decorrente tanto de infecção primária quanto não primária e independe da gravidade dos sintomas apresentados ao nascer. Por outro lado, tem maior incidência nas crianças infectadas durante o primeiro trimestre de gestação. 



Referências bibliográficas

- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, Britt WJ. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: "The BraCHS Study". *J Infect Dis.* 2018 Sep 8;218(8):1200-1204. doi: 10.1093/infdis/jiy321. PMID: 29868783; PMCID: PMC6129109.
- Costa GB, de Oliveira MC, Gadelha SR, Albuquerque GR, Teixeira M, Raiol MR da S, Sousa SMB, Marin LJ (2018) Infectious diseases during pregnancy in Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Infect Dev Ctries* 12:657-665. doi: 10.3855/jidc.9492

VOCÊ PODE ACESSAR O PERFIL DO FLEURY MED NO Instagram (@fleury.med)



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

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



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

MAIS DE 200 EXAMES

genéticos

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

Para médicos, oferecemos suporte
PRÉ E PÓS-EXAME:

ASSESSORIA MÉDICA

Para análise dos pedidos médicos e discussão de casos.

CONSULTORIA TÉCNICA

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

ATENDIMENTO EM TODO O PAÍS E AMÉRICA LATINA

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



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

Maioria dos exames coletados por sangue, saliva e swab



EQUIPE DA GENÉTICA MULTIDISCIPLINAR E COM SUPORTE AO MÉDICO E PACIENTE

SÃO PAULO



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



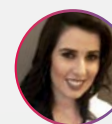
Dra. Caroline Olivati
Geneticista com graduação pela PUC –Sorocaba e residência em genética pela FMUSP.



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



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



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



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

BAHIA E RIO GRANDE DO NORTE



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

MARANHÃO E PERNAMBUCO



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

RIO DE JANEIRO E ESPÍRITO SANTO



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

PARANÁ



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

RIO GRANDE DO SUL



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

Cobertura nos principais CONVÊNIOS NACIONAIS:

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

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

BENEFÍCIOS PARA PACIENTE PARTICULAR:

Condições especiais para a realização de exames genéticos.



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

Testes genéticos:

você conhece os principais métodos? >>>



▶ **Os exames em genética tiveram um enorme avanço nos últimos anos e estão sendo cada vez mais incorporados à prática clínica, revolucionando a medicina mais recente**

Quando bem indicados, constituem importante recurso laboratorial e possibilitam não somente o diagnóstico preciso de inúmeras doenças hereditárias e o estabelecimento de risco individual de desenvolvimento de enfermidades, mas também a avaliação prognóstica e a escolha direcionada de tratamento, tanto na Oncologia quanto em outras diversas especialidades médicas.

Atualmente, tais testes conseguem detectar diferentes níveis de alterações genéticas, que podem afetar desde o número total de cromossomos até um único nucleotídeo. Nesse contexto, existem distintas metodologias, que variam em complexidade. Conheça, abaixo, de forma resumida, algumas das principais técnicas utilizadas e conte com a consultoria médica do Grupo Fleury para a escolha do exame e do método mais adequado para seus pacientes.

Consultoria médica:



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

>>>

Métodos disponíveis no Grupo Fleury

CARIÓTIPO

Com estreia na prática clínica na década de 1950, o cariótipo avalia os 22 pares de cromossomos autossômicos e o par de cromossomos sexuais, tendo utilidade sobretudo para identificar condições que cursam com alterações cromossômicas numéricas. A técnica ainda pode detectar alguns tipos de translocações ou inversões e até pequenas alterações da ordem de 5 a 10 megabases, como determinadas deleções.

SEQUENCIAMENTO DO DNA

No começo do século 21, o Projeto Genoma Humano completou a primeira análise de todo o genoma humano, tendo identificado mais de 20.000 genes codificadores de proteínas e mais de 2 milhões de polimorfismos de nucleotídeo único. Desde então, houve um enorme avanço nas tecnologias de sequenciamento, com destaque para o sequenciamento massivo paralelo ou de nova geração (NGS), que permitiu o amplo uso do método na prática clínica, uma vez que analisa milhares de pequenos fragmentos do DNA em paralelo, ou seja, de uma só vez. Com o NGS, é possível sequenciar desde um único gene de interesse ou grupos de genes predeterminados em painéis multigenes até todo o exoma. Para a análise dos dados obtidos, a técnica se vale de ferramentas de bioinformática que comparam os fragmentos mapeados a um genoma de referência, possibilitando a detecção de variantes que, de acordo com o conhecimento atual, são classificadas em benignas, patogênicas ou de significado indeterminado. O NGS consegue reconhecer desde a troca de uma única base até inserções, deleções, inversões e translocações, com ampla utilidade na investigação de alterações genéticas tanto germinativas, associadas a doenças de etiologia genética, como as condições monogênicas, e a síndromes de predisposição ao câncer, quanto somáticas, a exemplo do estudo molecular de tumores.

HIBRIDAÇÃO *IN SITU* POR FLUORESCÊNCIA (FISH)

A FISH, introduzida por volta da década de 1980, baseia-se no princípio de usar sondas de DNA marcadas com fluorescência, que se ligam a sequências específicas e predeterminadas de nucleotídeos de interesse. O método, portanto, é capaz de identificar microdeleções e microduplicações associadas a algumas síndromes genéticas e, dentro da área oncológica, consegue flagrar alterações cromossômicas conhecidas que podem direcionar prognóstico e tratamento.

AMPLIFICAÇÃO MULTIPLEX DE SONDAS DEPENDENTE DE LIGAÇÃO (MLPA)

Técnica genético-molecular semiquantitativa, a MLPA possui, como base, a PCR multiplex e utiliza mais de 40 sondas de forma simultânea, cada qual específica para uma sequência de DNA, que inclui éxons de genes de interesse com o objetivo de avaliar o número relativo de cópias de cada sequência-alvo. Existem hoje mais de 300 conjuntos de sondas específicas disponíveis para uma grande variedade de variantes genômicas comuns ou raras, que podem ser selecionadas de acordo com a necessidade clínica. Desse modo, é possível empregar o método como ferramenta inicial de pesquisa diagnóstica em pacientes com quadros eventualmente associados a rearranjos cromossômicos, caso do atraso global do desenvolvimento e da deficiência intelectual.

CGH/SNP-ARRAY

O CGH/SNP-*array* configura uma plataforma de triagem genômica de alta resolução, que usa um arranjo com milhares de sondas capazes de hibridizar grande parte do DNA do paciente. A partir de diferenças identificadas entre cada sonda e sua região correspondente no DNA avaliado, o método detecta variações no número de cópias em praticamente todo o genoma em uma resolução muito maior que a do cariótipo, da ordem de 25 a 250 mil pares de base. Os rearranjos cromossômicos reconhecidos pela técnica podem abranger vários genes e estão entre as principais causas genéticas de diversos quadros, especialmente os neurológicos de início na infância, que cursam com atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual e transtornos do espectro autista, entre outras manifestações.

Consultoria médica:



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



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

NOVO TESTE pré-natal não invasivo

determina risco fetal para doenças autossômicas recessivas



► Feito por sequenciamento de nova geração (NGS), o teste é uma alternativa promissora para rastreamento de doenças autossômicas recessivas específicas

O rastreamento de doenças genéticas no pré-natal sempre foi fortemente baseado no exame ultrassonográfico. No primeiro trimestre, a avaliação da translucência nucal, do osso nasal, do ducto venoso e do fluxo na válvula tricúspide apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 75% a 80%. Tal análise pode ainda ser combinada à bioquímica materna (beta-hCG free, PAPP-A e PLGF), aumentando a taxa de detecção da síndrome de Down para 90%, com menor taxa de falso-positivo (3%). No entanto, foi o advento do teste pré-natal não invasivo, o NIPT, que deu início a uma nova era na Medicina Fetal e elevou ainda mais a acurácia na detecção das alterações cromossômicas tradicionais, tendo aberto espaço para investigação de novas doenças genéticas.

Desde então, os avanços nas técnicas moleculares e na Medicina de Precisão promoveram pesquisas contínuas que culminaram com a versão ampliada do NIPT - que avalia o risco da gestação para aneuploidias em todos os cromossomos e para algumas síndromes genéticas mais raras associadas a microdeleções submicroscópicas -, e, agora, com a pesquisa de doenças autossômicas recessivas específicas.

Realizado em parceria com a empresa Billion to One e disponível no Grupo Fleury, o novo teste analisa o risco fetal para fibrose cística (FC), atrofia muscular espinhal (AME), anemia falciforme (AF) e alfa e betatalassemias, condições monogênicas com padrão de herança autossômico recessivo.

TECNOLOGIA de contagem molecular

O teste pré-natal não invasivo para doenças recessivas utiliza uma tecnologia exclusiva de contagem molecular, a QCT (do inglês, *quantitative counting templates™*), e ferramentas de bioinformática para estudar fragmentos de DNA e detectar, com precisão, alterações pontuais em um único gene relacionadas a condições autossômicas recessivas. Ademais, pode avaliar a presença de antígenos eritrocitários fetais e cromossopatias. Essa avançada metodologia possibilita definir o risco fetal para determinadas doenças genéticas por meio da análise de uma diminuta e esparsa quantidade de DNA fetal presente no sangue materno.

O rastreamento de doenças autossômicas recessivas

O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia recomenda a avaliação de casais portadores heterozigóticos de um gene alterado associado a doenças autossômicas recessivas comuns, como a FC, a AME e as alfa e beta-hemoglobinopatias, durante o planejamento reprodutivo ou mesmo durante a gestação. Isso porque o reconhecimento de uma gravidez com alto risco promove aconselhamento e seguimento direcionados, além de favorecer o diagnóstico e a instituição oportuna de tratamento no recém-nascido.

Tradicionalmente, essa pesquisa tem sido feita por exames genéticos que analisam o estado de portador heterozigótico para uma variante patogênica relacionada a essas condições em cada genitor e, no presente caso, determinam um risco de até 1 para 4 (25%) ao bebê.

O teste pré-natal não invasivo vem como uma alternativa promissora para tal rastreamento, uma vez que apresenta maior sensibilidade, consegue estabelecer um risco de até 9 para 10 para cada doença investigada e dispensa a amostra paterna, algumas vezes indisponível.

Rastreamento de doenças autossômicas recessivas pelo teste pré-natal não invasivo

Como é feito o rastreamento fetal para doenças autossômicas recessivas?

O teste avalia, por sequenciamento de nova geração (NGS), o estado de portador heterozigótico da mãe para FC, AME, AF, alfa e betatalassemias. Se a gestante é identificada como portadora de uma variante patogênica em um ou mais desses genes, o exame segue com a detecção de cfDNA no sangue materno e análise pela tecnologia QCT e bioinformática, determinando o risco fetal para tais condições

Sensibilidade para condições monogênicas com padrão de herança autossômico recessivo

93,3%

Valor preditivo positivo

48,3%

Valor preditivo negativo

99,4%

Doenças avaliadas

FC, AME, AF, alfa e betatalassemias

O teste conta ainda com uma versão ampliada

O Grupo Fleury oferece ainda a versão ampliada do teste, que, além das condições autossômicas recessivas citadas, contempla aneuploidias, microdeleção 22q11.2 e antígenos fetais eritrocitários.

✓ Aneuploidias:

Teste pré-natal não invasivo com elevada acurácia para aneuploidias.



| | Sensibilidade | Especificidade | Taxa de falso-positivo |
|---|----------------------------|----------------|------------------------|
| Trissomia do 21 | 99,8% | 99,7% | <0,1% |
| Trissomia do 18 | 99,5% | >99,9% | <0,1% |
| Trissomia do 13 | 99,9% | >99,9% | <0,1% |
| Monossomia do X (Síndrome de Turner) | 97,7% | >99,9% | <0,1% |
| XXX (Síndrome do triplo X) | Reportada quando detectada | >99,9% | <0,1% |
| XXY (Síndrome de Klinefelter) | Reportada quando detectada | >99,9% | <0,1% |
| XYY (Síndrome de Jacobs) | Reportada quando detectada | >99,9% | <0,1% |
| Microdeleção 22q11.2 | >95% | >99,9% | |

✓ Sistema RhD e outros antígenos eritrocitários fetais:

O teste pesquisa o antígeno D, além dos antígenos eritrocitários fetais C, c, E, Duffy (Fya) e Kell (K), exibindo mais de 99,9% de sensibilidade e especificidade, o que possibilita a identificação de risco para doença hemolítica do feto ou recém-nascido.

A análise traz maior critério para a recomendação de terapia com imunoglobulina anti-D para gestantes Rh-negativas. Uma vez que 40% dessas mulheres geram fetos também Rh-negativos, com o uso do teste pré-natal não invasivo, elas poderiam prescindir, naquela gestação, do tratamento com o imunobiológico. ◻

É importante destacar que esses testes rastreiam, mas não fazem diagnóstico, de modo que resultados que indicam risco aumentado para determinada condição devem ser confirmados por outros exames. Da mesma forma, não substituem os demais métodos preconizados no pré-natal, como a ultrassonografia morfológica ou o perfil bioquímico fetal.



Ficha técnica

Teste pré-natal não invasivo para doenças recessivas

Amostra

Sangue periférico materno coletado a partir de dez semanas de gestação

Resultado

Relatório interpretativo que demonstra os achados relacionados às doenças autossômicas recessivas (FC, AME, AF, alfa e betatalassemias)

Teste pré-natal não invasivo para doenças recessivas e aneuploidias (ampliado)

Amostra

Sangue periférico materno coletado a partir de dez semanas de gestação

Resultado

Relatório interpretativo que demonstra separadamente os achados relacionados às doenças autossômicas recessivas (FC, AME, AF, alfa e betatalassemias), às aneuploidias e à presença de antígenos fetais eritrocitários

HE4 e câncer de ovário



▶ **O câncer de ovário é a terceira neoplasia mais frequente do sistema reprodutor feminino, ocupando a nona posição em incidência de câncer nas mulheres no mundo, o que corresponde a quase 4% dos casos de câncer nessa população, e a oitava no Brasil, com taxa de 3% dos casos, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma**

Consultoria médica:



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



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

Em termos de mortalidade, é a quinta causa de óbito por câncer nas mulheres nos Estados Unidos – quase 50% das mortes por câncer na mulher são decorrentes da neoplasia ovariana.

Segundo a Estimativa 2023 do Instituto Nacional do Câncer, o número de casos novos de câncer de ovário será de 7.310 por ano durante o período de 2023 a 2025, indicando risco estimado de 6,62 casos novos por 100 mil mulheres. Quanto às taxas de mortalidade na população brasileira, em 2020 foram registrados 3.920 óbitos por essa neoplasia, o que corresponde a 3,62 óbitos por 100 mil mulheres.

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

borderline geralmente acometem as mulheres na faixa etária de 30 a 40 anos.

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

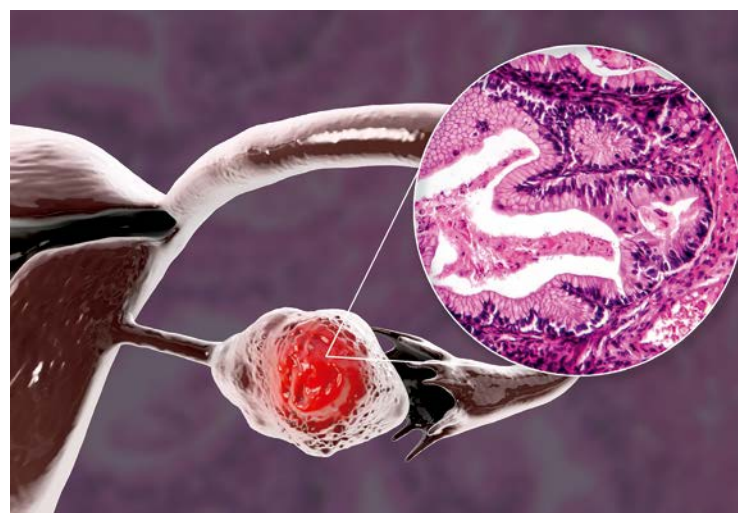
Outros fatores de risco incluem a idade (maior prevalência na sexta e sétima décadas de vida), a nuliparidade, terapia hormonal no climatério, doença inflamatória pélvica e endometriose. Os fatores de proteção são o uso de contraceptivos orais, primeira gravidez em idade menor que 25 anos, amamentação e

ligadura das trompas. Hoje há um debate na literatura que aponta participação das tubas uterinas na gênese do câncer de ovário.

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

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

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



| Índice ROMA na pré-menopausa | Índice ROMA na pós-menopausa |
|---|--|
| Maior que 7,4%: alto risco de câncer epitelial de ovário | Maior que 25,3%: alto risco de câncer epitelial de ovário |
| Menor que 7,4%: baixo risco de câncer epitelial de ovário | Menor que 25,3%: baixo risco de câncer epitelial de ovário |

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

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

Referências bibliográficas

1. ACOG. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. *Committee Opinion n. 716*, September 2017.
2. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat EC, Carvalho JP. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(5):437-41.
3. Huang J, Chen J, Huang Q. Diagnostic value of HE4 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:35-42.
4. Lof P, van de Vrie R, Korse CM, van Gent MDJM, Mom CH, Dunné FMFR, *et al*. Can serum human epididymis protein 4 (HE4) support the decision to refer a patient with an ovarian mass to an oncology hospital? *Gynecol Oncol*. 2022;166:284-91.
5. Rius M, Fusté P, Ros C, Martínez-Zamora A, deGuirior C, Gracia M, *et al*. HE4 might be a more useful tumor biomarker to detect malignancy in patients with ovarian endometrioma when malignancy is suspected. *J Int Nat Res*. 2021;49:1-9.
6. Silva Filho AL *et al*. Câncer de ovário e tubas uterinas. In: Fernandes & Sá. *Tratado de Ginecologia Febrasgo*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. p. 887-96.
7. Silva Filho AL, Moretti-Marques R, Carvalho JP. Febrasgo Position Statement. Adnexal mass: diagnosis and management. Number 1 - July 2020. p.438-44. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715547>.



fl | Genômica

A melhor decisão

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

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



O que é oncotypeDX®?

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

Assessoria

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

COMO solicitar 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)

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

oncotypeDX®
Breast Recurrence Score

EXACT
SCIENCES

Oncotype DX e DCIS Score são marcas comerciais ou marcas registradas da Exact Sciences. © 2017 Exact Sciences. Todos os direitos reservados. GH10051_0517_PT_BR. No Brasil, o teste Oncotype DX® é distribuído exclusivamente pelas marcas do Grupo Fleury

GrupoFleury

oncotype DX[®]



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

A evolução do tratamento do câncer de mama nas últimas décadas confere às mulheres, além do aumento da sobrevivência, a individualização do tratamento oncológico. Nesse cenário, o uso de marcadores moleculares, como o Oncotype DX[®], está ganhando cada vez mais importância, na medida em que tal estratégia associa informações biológicas adicionais, possibilitando uma seleção mais criteriosa e individualizada da terapêutica, com impacto direto para o paciente.

Nesse artigo, apresentamos o caso clínico de uma paciente do sexo feminino, de 63 anos, pós-menopausa, hipertensa controlada, diagnosticada com carcinoma invasivo de tipo histológico não especial (ductal invasivo), unifocal, tamanho: 1,3 cm, grau histológico II, sem infiltração angiovascular e perineural. A imuno-histoquímica apresentava forte expressão de receptor de estrogênio 95% (positivo) e receptor de progesterona 80% (positivo), HER2 1+ (negativo), Ki-67 40%. Axila clinicamente negativa.

Exames de estadiamento com tomografia de tórax, abdome, pelve e cintilografia óssea demonstraram, de fato, uma doença inicial. Diante desse cenário, a paciente foi tratada cirurgicamente através de setorectomia associada à biópsia de linfonodo sentinela (3 linfonodos ressecados e negativos),

procedimento que resultou em um estadiamento patológico pT1cpN0M0.

A classificação de risco clínico nesse caso, baseada nos dados do estudo *Mindact* e do algoritmo *Predict Breast*, é de baixo risco (benefício de quimioterapia estimado em 1,9% na redução absoluta da mortalidade em 10 anos). Apesar dessa informação, os principais *guidelines* em oncologia mamária como o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) endossam a realização do teste Oncotype DX Breast Recurrence Score[®], somado ao desejo da paciente em questão em confirmar o seu risco por meio desse teste.

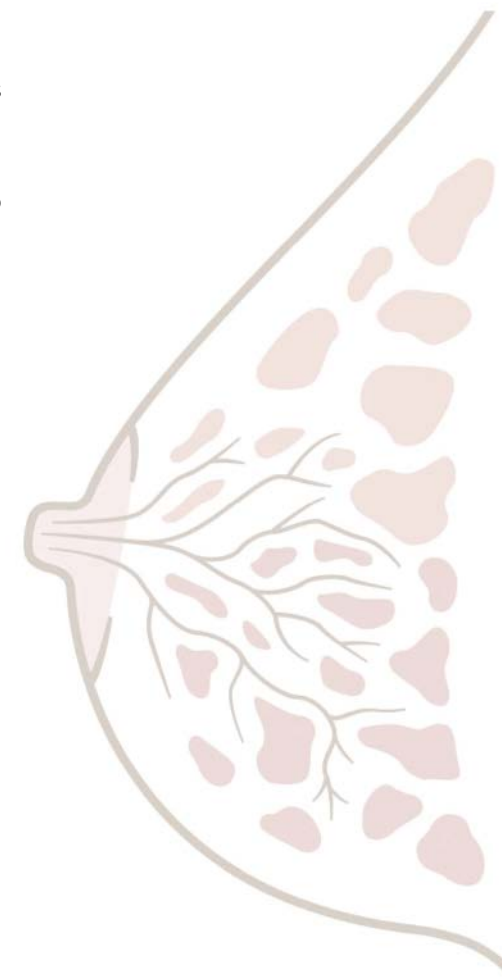
O resultado do exame evidenciou um *recurrence score* (RS) de 18. Dessa forma, com a concordância do risco

clínico e genômico baixo, e diante dos resultados dos principais estudos clínicos que sugerem que paciente pós-menopausada com um resultado RS < 26 não apresenta benefício com a adição da quimioterapia, a melhor indicação de tratamento adjuvante para esse caso é endocrinoterapia. Portanto, foi iniciado inibidor da aromatase (exemestano) e radioterapia adjuvante. A paciente segue sendo acompanhada sem toxicidade e com excelente qualidade de vida.

Em conclusão, o Oncotype DX[®] foi fundamental na conduta clínica do caso, poupando a paciente, com segurança, dos tratamentos com quimioterapia e dos efeitos colaterais associados. ■

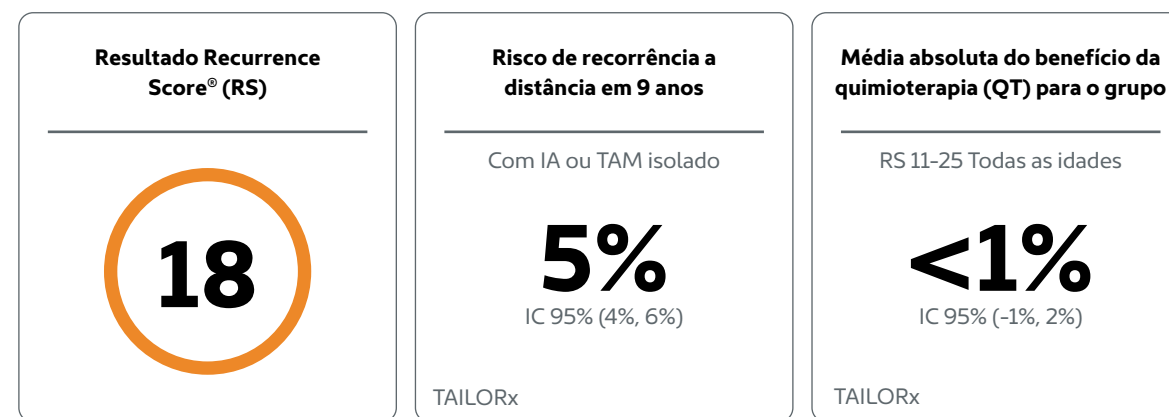


Dra. Tathiane Da Silva Oliveira é oncologista clínica do Núcleo de Oncologia de Sergipe (Oncoclínicas) e oncologista e preceptora do Hospital Universitário de Sergipe/UFS.



Relatório Oncotype DX Breast Recurrence Score[®]

Linfonodo negativo



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

IA: inibidor de aromatase
TAM: tamoxifeno
IC: Intervalos de Confiança

Consultoria médica:



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



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

Fast Cancer

▶ Teste mais ágil pesquisa mutações germinativas para câncer de mama e de ovário hereditário

Testes genéticos que buscam identificar mutações germinativas em genes de suscetibilidade ao câncer já são bastante utilizados para diagnóstico de pacientes com risco aumentado de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário.

A identificação de mulheres com risco aumentado para essas neoplasias permite a adoção de estratégias de rastreamento para o diagnóstico precoce e condutas redutoras de risco, além de aconselhamento genético dos familiares.

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* notadamente configuram os principais genes relacionados ao câncer de mama e de ovário hereditário. Contudo, cada vez mais outros genes vêm sendo associados ao aumento de risco de câncer de mama e ovário, como os genes *PALB2*, *TP53*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, entre outros.

Dessa forma, painéis genéticos que contemplam a análise simultânea de múltiplos genes estão sendo amplamente incorporados ao processo de avaliação de risco para câncer, o que permite identificar mulheres que podem se beneficiar de um rastreamento mais intensivo ou de adoção de medidas redutoras de risco.

Nesse sentido, o Grupo Fleury disponibiliza, em seu portfólio, mais um teste para a pesquisa de mutações germinativas associadas ao câncer hereditário - o *Fast Cancer*. Realizado por sequenciamento de nova geração (NGS), o painel traz, como diferenciais, a análise simultânea de 43 genes e a liberação mais rápida dos resultados - feita em até dez dias corridos. Assim, é um teste indicado para pacientes com urgência no resultado para auxílio na tomada de decisão cirúrgica.

BENEFÍCIOS DOS TESTES GENÉTICOS na pesquisa de neoplasias hereditárias

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

FAST CANCER OU PAINEL RÁPIDO PARA CÂNCER HEREDITÁRIO

| | |
|-------------------------|---|
| Método | Sequenciamento completo por NGS de todas as regiões codificantes e flangeadoras adjacentes aos éxons de 43 genes relacionados ao câncer hereditário, incluindo a análise de variações no número de cópias (CNV) |
| Genes analisados | <i>APC</i> (inclui promotor), <i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>BLM</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CDH1</i> , <i>CDK4</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CHEK2</i> , <i>EGFR</i> , <i>EPCAM</i> , <i>HRAS</i> , <i>KIT</i> , <i>MEN1</i> , <i>MET</i> , <i>MLH1</i> (inclui promotor), <i>MRE11</i> (<i>MRE11A</i>), <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MUTYH</i> , <i>NBN</i> , <i>NF1</i> , <i>NF2</i> , <i>NTHL1</i> , <i>PALB2</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i> , <i>POLD1</i> , <i>POLE</i> , <i>PTEN</i> (inclui promotor), <i>RAD50</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>RB1</i> , <i>RET</i> , <i>SMAD4</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>STK11</i> , <i>TP53</i> (inclui promotor), <i>WT1</i> e <i>XRCC2</i> |
| Amostra | • Sangue periférico • Saliva • Swab de bochecha |
| Resultados | Em 10 dias corridos |

Conheça outros painéis genéticos disponíveis no Grupo Fleury para investigação de câncer de mama e de ovário hereditário:

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

| | |
|-------------------------|---|
| Método | Sequenciamento completo por NGS de todas as regiões codificantes e flangeadoras adjacentes aos éxons de 61 genes acionáveis relacionados ao câncer hereditário, incluindo a análise de variações no número de cópias (CNV) |
| Genes analisados | <i>APC</i> (inclui região promotora), <i>ATM</i> , <i>AXIN2</i> , <i>BAP1</i> , <i>BARD1</i> , <i>BMPRIA</i> (inclui região promotora), <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CDH1</i> , <i>CDK4</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CHEK2</i> , <i>DICER1</i> , <i>EPCAM</i> , <i>FH</i> , <i>FLCN</i> , <i>GREM1</i> (inclui região promotora e região enhancer), <i>HOXB13</i> , <i>KIT</i> , <i>LZTR1</i> , <i>MAX</i> , <i>MEN1</i> , <i>MLH1</i> (inclui região promotora), <i>MSH2</i> , <i>MSH3</i> , <i>MSH6</i> , <i>MUTYH</i> , <i>NBN</i> , <i>NF1</i> , <i>NF2</i> , <i>NTHL1</i> , <i>PALB2</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PMS2</i> , <i>POLD1</i> , <i>POLE</i> , <i>POT1</i> , <i>PRKAR1A</i> , <i>PTCH1</i> , <i>PTCH2</i> , <i>PTEN</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>RB1</i> , <i>RET</i> , <i>SDHA</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> , <i>SDHAF2</i> , <i>SMAD4</i> , <i>SMARCB1</i> , <i>STK11</i> , <i>SUFU</i> , <i>TMEM127</i> , <i>TP53</i> (inclui região promotora), <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> , <i>VHL</i> e <i>WT1</i> |
| Amostra | • Sangue periférico • Saliva • Swab de bochecha |
| Resultados | Em 20 dias corridos |

PAINEL PARA CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO

| | |
|-------------------------|---|
| Método | Sequenciamento completo por NGS de todas as regiões codificantes e regiões flangeadoras adjacentes aos éxons de 25 genes relacionados ao câncer hereditário, incluindo a análise de CNV |
| Genes analisados | <i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CDH1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>EPCAM</i> , <i>MLH1</i> (inclui promotor), <i>MRE11</i> (<i>MRE11A</i>), <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>NBN</i> , <i>NF1</i> , <i>PALB2</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i> , <i>PTEN</i> (inclui promotor), <i>RAD50</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>STK11</i> , <i>TP53</i> (inclui promotor) e <i>XRCC2</i> |
| Amostra | • Sangue periférico • Saliva • Swab de bochecha |
| Resultados | Em até 20 dias corridos |

| PAINEL EXPANDIDO PARA CÂNCER HEREDITÁRIO | |
|--|--|
| Método | Sequenciamento completo por NGS de todas as regiões codificantes e regiões flangeadoras adjacentes aos éxons de 101 genes relacionados ao câncer hereditário, incluindo a análise de CNV |
| Genes analisados | ALK, APC (inclui promotor), ATM, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A (inclui promotor), BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CTC1, CTNNA1, DDB2, DICER1, DKC1, EGFR, EGLN1, EPCAM, EXT1, EXT2, FAN1, FH, FLCN, GALNT12, GATA2, GPC3, GREM1 (inclui promotor e enhancer), HOXB13, HRAS, KIF1B, KIT, LZTR1, MAX, MDH2, MEN1, MET, MIF, MLH1 (inclui promotor), MLH3, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, NTHL1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POT1, PRF1, PRKAR1A, PTCH1, PTCH2, PTEN (inclui promotor), RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, RHBDF2, RNF43, RUNX1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, STK11, SUFU, TERT (inclui promotor), TMEM127, TP53 (inclui promotor), TSC1, TSC2, VHL, WRAP53, WT1 e XRCC2 |
| Amostra | <ul style="list-style-type: none"> Sangue periférico Saliva Swab de bochecha |
| Resultados | Em até 20 dias corridos |

Conduta ante mutações germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas nos principais genes de suscetibilidade ao câncer de mama e ovário hereditário

| Gene | Risco estimado de câncer de mama e ovário • Mama • Ovário | Rastreamento por mamografia? | Considerar rastreamento com ressonância magnética (RM) de mama? | Considerar mastectomia ou salpingooforectomia redutoras de risco? |
|--------------|---|---|--|---|
| ATM | <ul style="list-style-type: none"> Risco moderado Risco aumentado | Anual, a partir dos 40 anos <i>*Considerar tomossintese</i> | Considerar a partir dos 40 anos | Evidências insuficientes. Contudo, o manejo do paciente deve considerar a história familiar |
| BARD1 | <ul style="list-style-type: none"> Risco moderado Incerto | Anual, a partir dos 40 anos <i>*Considerar tomossintese</i> | Considerar a partir dos 40 anos | Evidências insuficientes. Contudo, a mastectomia pode ser considerada com base na história familiar |
| BRCA1 | <ul style="list-style-type: none"> Risco alto Risco alto | Anual, a partir dos 30 anos <i>*Considerar tomossintese</i> <i>*Realizar dos 25 aos 29 anos, se RM indisponível</i> | Sim, anual, a partir dos 25 anos (dos 25 aos 29 anos como único exame e, a partir dos 30 anos, em associação à mamografia) | A mastectomia bilateral deve ser discutida com a paciente de forma individualizada, considerando benefícios, opções de reconstrução e riscos, além de história familiar, idade e expectativa de vida A salpingooforectomia bilateral é recomendada entre 35 e 40 anos se houver prole completa nos casos de mutação no <i>BRCA1</i> . Para mutações no <i>BRCA2</i> , pode-se considerar entre 40 a 45 anos. Em ambos os casos, considerar história familiar |
| BRCA2 | <ul style="list-style-type: none"> Risco alto Risco alto | A conduta pode ser individualizada se houver história familiar de câncer de mama antes dos 30 anos | | |

Tabela continua a seguir ▶

| Gene | Risco estimado de câncer de mama e ovário • Mama • Ovário | Rastreamento por mamografia? | Considerar rastreamento com ressonância magnética (RM) de mama? | Considerar mastectomia ou salpingooforectomia redutoras de risco? |
|----------------------------------|--|--|--|---|
| BRIP1 | <ul style="list-style-type: none"> Dados insuficientes Risco aumentado | Sem recomendação específica | Sem recomendação específica | Sim, para salpingooforectomia bilateral, entre 45 e 50 anos, de acordo com a história familiar |
| CDH1 | <ul style="list-style-type: none"> Risco alto Sem evidências | Anual, a partir dos 30 anos. <i>*Considerar tomossintese</i> | Sim, anual, a partir dos 30 anos | A mastectomia bilateral deve ser discutida com a paciente de forma individualizada, considerando benefícios, opções de reconstrução e riscos, além de história familiar, idade e expectativa de vida |
| CHEK2 | <ul style="list-style-type: none"> Risco moderado Sem evidências | Anual, a partir dos 40 anos. <i>*Considerar tomossintese</i> | Sim, anual, a partir dos 40 anos | Evidências insuficientes. Contudo, a mastectomia pode ser considerada com base na história familiar |
| EPCAM MSH2 MLH1 MSH6 PMS2 | <ul style="list-style-type: none"> Incerto Risco aumentado | Ainda não há evidências suficientes para recomendar um rastreamento específico | Ainda não há evidências suficientes para recomendar um rastreamento específico | Sim, para salpingooforectomia. Contudo, a decisão deve ser individualizada e considerar a variante/gene envolvido, a presença de comorbidades, a existência de prole completa e a história familiar, entre outros fatores |
| | | A conduta deve se basear na história familiar | | |
| NBN | <ul style="list-style-type: none"> Sem evidências Dados insuficientes | Ainda não há evidências suficientes para recomendar um rastreamento específico | Ainda não há evidências suficientes para recomendar um rastreamento específico | Evidências insuficientes. Considerar a história familiar |
| NF1 | <ul style="list-style-type: none"> Risco moderado Sem evidências | Anual, a partir dos 30 anos <i>*Considerar tomossintese</i> | Sim, anual, entre 30 e 50 anos | Evidências insuficientes. Contudo, a mastectomia pode ser considerada com base na história familiar |
| PALB2 | <ul style="list-style-type: none"> Risco alto Risco aumentado | Anual, a partir dos 30 anos <i>*Considerar tomossintese</i> | Sim, anual, a partir dos 30 anos | Discutir a opção de mastectomia. Pode-se considerar salpingooforectomia a partir dos 45 anos |
| PTEN | <ul style="list-style-type: none"> Risco alto Sem evidências | Anual, a partir dos 30-35 anos ou de cinco a dez anos antes do caso mais precoce da família <i>*Considerar tomossintese</i> | Sim, anual, a partir dos 30-35 anos ou de cinco a dez anos antes do caso mais precoce da família | A mastectomia bilateral deve ser discutida com a paciente de forma individualizada, considerando benefícios, opções de reconstrução e riscos, além de história familiar, idade e expectativa de vida |
| RAD51C | <ul style="list-style-type: none"> Risco moderado Risco aumentado | Anual, a partir dos 40 anos. | Sim, anual, a partir dos 40 anos. | Sim, para salpingooforectomia bilateral, entre 45 e 50 anos, de acordo com a história familiar |
| RAD51D | <ul style="list-style-type: none"> Risco moderado Risco aumentado | Anual, a partir dos 40 anos. | Sim, anual, a partir dos 40 anos. | Sim, para salpingooforectomia bilateral, entre 45 e 50 anos, de acordo com a história familiar |
| STK11 | <ul style="list-style-type: none"> Risco alto Risco aumentado para tumores de ovário não epiteliais - tumores dos cordões sexuais com túbulos anulares | Anual, a partir dos 30 anos | Sim, anual, a partir dos 30 anos | Evidências insuficientes. Contudo, a mastectomia pode ser considerada com base na história familiar |
| TP53 | <ul style="list-style-type: none"> Risco alto Sem evidências | Anual, a partir dos 30 anos <i>*Considerar tomossintese</i> | Sim, anual, a partir dos 20 anos (dos 20 aos 29 anos como único exame e, a partir dos 30 anos, em associação à mamografia) | A mastectomia bilateral deve ser discutida com a paciente de forma individualizada, considerando benefícios, opções de reconstrução e riscos, além de história familiar, idade e expectativa de vida |

Adaptado de: NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2022 / J Natl Compr Canc Netw 2021; 19(1): 77-102 / J Am Coll Radiol. 2017; 14(4): 561-568.

Consultoria médica:



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



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

INVESTIGAÇÃO

genética

da síndrome de predisposição ao câncer na infância

► Painel genético analisa 42 genes associados a esses quadros

É provável que, em algum momento da sua prática clínica, o pediatra acompanhe uma criança com história pessoal ou familiar relevante de doenças malignas. Para ter uma ideia, o Instituto Nacional de Câncer estimou, para o Brasil, 7.930 casos novos de neoplasias infantojuvenis para cada ano do triênio de 2023 a 2025, número que torna o câncer a primeira causa de morte por doenças entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos no País. A taxa de sobrevivência, contudo, vem aumentando substancialmente, com uma média em torno de 80% em cinco anos, consequência do diagnóstico precoce.

Nesse cenário, vale assinalar que cerca de 10% dos tumores diagnosticados na infância estão associados a uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, ou seja, relacionados a uma ou mais variantes genéticas patogênicas em linhagem germinativa, que levam a um risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias ao longo da vida. A identificação desses pacientes, portanto, tem grande impacto, uma vez que diagnosticar a presença de uma síndrome dessa natureza permite a adoção de estratégias de prevenção e redução de risco tanto para o paciente quanto para seus familiares.

BENEFÍCIOS DA PESQUISA DE MUTAÇÕES GENÉTICAS associadas ao câncer hereditário na infância

- Alterar estratégias de tratamento, incluindo planejamento cirúrgico
- Inserir a criança em programas de rastreamento associados à síndrome, o que possibilita seguimento direcionado e detecção precoce de novos tumores
- Dar atenção diferenciada à presença de sintomas de alerta para malignidade, que, em outro contexto, entrariam no diagnóstico diferencial de diversas doenças
- Identificar outros membros da família com risco aumentado para determinadas neoplasias
- Embasar futuras decisões reprodutivas dos genitores
- Fornecer uma explicação para o desenvolvimento da doença naquele paciente

O diagnóstico de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer pode ser desafiador. Uma história pessoal e familiar detalhada, abrangendo pelo menos três gerações, e um exame físico minucioso são imperativos, mas podem não bastar. Algumas condições com características fenotípicas típicas, a exemplo da síndrome de Beckwith-Wiedemann e da neurofibromatose tipo 1, geralmente possibilitam o diagnóstico clínico antes do desenvolvimento de neoplasias. Já para muitas outras, como na síndrome de Li-Fraumeni, o câncer é a única manifestação clínica. Ademais, uma história familiar negativa não exclui o quadro devido a fatores como padrão de herança autossômico recessivo, variantes *de novo* ou penetrância e expressividade variáveis.

Dessa forma, diante de uma criança com história pessoal de neoplasia, torna-se importante reconhecer alguns critérios que aumentam a probabilidade de uma síndrome de predisposição ao câncer e indicam a

necessidade de avaliação específica do paciente com um oncogeneticista.

A melhor maneira de confirmar esses casos é através de testes genéticos. Se a história ou o exame físico forem altamente sugestivos de uma determinada síndrome, a análise do gene específico associado ao fenótipo pode ser realizada. Já para os demais casos com sobreposição de fenótipos, a preferência recai sobre os painéis multigenes devido ao seu melhor custo-benefício e à sua eficiência diante de um amplo diagnóstico diferencial.

Dada a complexidade da indicação do teste, da interpretação dos resultados e do seguimento do paciente, recomenda-se que o exame seja sempre solicitado em conjunto com um geneticista para o adequado aconselhamento genético. O conhecimento do espectro tumoral associado a cada gene é fundamental para a condução do caso. Para muitas síndromes de predisposição ao câncer, há *guidelines* disponíveis com orientações de manejo, rastreamento e redução de risco. ►

SINAIS DE ALERTA para uma possível síndrome de predisposição ao câncer

- Tumor raro ou sabidamente associado a uma síndrome de câncer hereditário (ver tabela 1)
- Presença de anomalias congênitas ou outras doenças crônicas em crianças com câncer
- História pessoal de dois ou mais tumores ou de lesões bilaterais, que podem ocorrer simultaneamente ou em momentos diferentes
- Presença de tumores benignos ou cistos sabidamente associados a síndromes de predisposição ao câncer
- Diagnóstico em idade mais precoce em relação à média de idade para a neoplasia em questão
- História de câncer na família (mesmo tipo de tumor ou tumores relacionados ou outras neoplasias da infância, ou, ainda, dois ou mais familiares com diagnóstico de câncer antes dos 45 anos)
- Identificação de uma mutação somática (análise do tecido tumoral) que possa sugerir origem germinativa
- Presença de mutação conhecida em gene associado a síndromes de predisposição ao câncer na família
- Reações adversas ou complicações relacionadas ao tratamento oncológico mais intensas que o esperado

Tabela 1. Tumores que indicam necessidade de avaliação para síndrome de predisposição ao câncer quando ocorrem na infância

| | | |
|---|--|--|
| • Carcinoma adrenocortical | • Tumor rabdoide teratoide atípico | • Carcinoma de células basais |
| • Rbdomioma cardíaco | • Gangliocitoma cerebelar | • Carcinoma de plexo coroide |
| • Câncer de cólon | • Nefroma cístico | • Tumor desmoide |
| • Tumores de saco endolinfático | • Ependimoma | • Tumor estromal gastrointestinal |
| • Hemangioblastoma | • Hepatoblastoma | • Carcinoma hepatocelular |
| • Tumor de células da granulosa juvenil | • Leucemia mielomonocítica juvenil | • Leucemia linfoblástica aguda hipodiploide |
| • Tumor maligno da bainha do nervo periférico | • Carcinoma medular da tiroide | • Meduloblastoma |
| • Melanoma | • Neurofibroma | • Glioma óptico |
| • Tumor de células de Sertoli-Leydig | • Tumor das células das ilhotas pancreáticas | • Paraganglioma/feocromocitoma |
| • Blastoma pulmonar | • Blastoma hipofisário | • Pineoblastoma |
| • Carcinoma de células renais | • Retinoblastoma | • Tumor rabdoide |
| • Sarcoma (ossos ou partes moles) | • Schwannoma | • Astrocitoma subependimário de células gigantes |
| • Tumor de Wilms (sobretudo se bilateral) | | |

Adaptado de *Pediatr Ann.* 2018; 47(5): e204-e216.

A conduta para com o paciente pode variar desde exame físico periódico e rastreamento com exames laboratoriais e de imagem, até indicação de cirurgias redutoras de risco. Já diante da confirmação de uma neoplasia, a identificação de uma variante genética patogênica pode auxiliar a escolha do tratamento, além de fornecer dados sobre toxicidade e resistência às terapias medicamentosas e respaldar intervenções cirúrgicas mais extensas.

O Grupo Fleury realiza o painel genético para síndromes de predisposição ao câncer na infância, que, por meio do sequenciamento de nova geração (NGS) com validação para análise de variações em número de cópias (CNV), avalia 42 genes associados à predisposição a doenças malignas incluindo os de alta e moderada penetrância, com riscos relativos associados bem definidos e *guidelines* de manejo bem estabelecidos.

Ficha técnica

Painel genético para síndromes de predisposição ao câncer na infância

| | |
|-------------------------|---|
| Método | NGS (com análise de CNV por NGS) |
| Genes analisados | <i>ALK, APC</i> (inclui promotor), <i>BAP1, BMPR1A</i> (inclui promotor), <i>CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1C, CEBPA, DICER1, EXT1, EXT2, FH, GATA2, LZTR1, MAX, MEN1, NF1, NF2, PHOX2B, PRKAR1A, PTCH1, PTCH2, PTEN</i> (inclui promotor), <i>RB1, RET, RUNX1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, STK11, SUFU, TMEM127, TP53</i> (inclui promotor), <i>TSC1, TSC2, VHL, e WT1</i> |
| Amostra | Sangue periférico / saliva* / swab de bochecha* |
| Resultados | Até 20 dias |

*Amostras disponíveis apenas através da plataforma Fleury Genômica

TESTE GRATUITO em familiares

O Grupo Fleury faz a pesquisa de mutação pontual conhecida, excepcionalmente de forma gratuita*, para até seis familiares de um paciente que tenha realizado, no laboratório, o painel genético para síndromes de predisposição ao câncer na infância e obtido resultado positivo para identificação de variante patogênica ou provavelmente patogênica. A mesma alteração é pesquisada nos familiares elegíveis. A metodologia usada para essa pesquisa é a amplificação da região de interesse, seguida por sequenciamento de Sanger.

*Para mais informações sobre os testes elegíveis para a pesquisa de mutação pontual conhecida ou CNV familiar, entre em contato com a equipe do Fleury Genômica.

Referências

1. Coury SA *et al.* Recognizing and managing children with a pediatric cancer predisposition syndrome: a guide for the pediatrician. *Pediatr Ann.* 2018; 47 (5): e204-e216;
2. Kratz CP *et al.* Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health;* 2021; 5: 142-54.
3. Rossini L *et al.* Diagnostic strategies and algorithms for investigating cancer predisposition syndromes in children presenting with malignancy. *Cancers (Basel);* 2022 Jul 31; 14(15): 3741.

O sequenciamento
de nova geração
na avaliação dos

TUMORES

do sistema nervoso
central

Consultoria médica:



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



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



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

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

Em 2016, a **classificação** dos tumores do SNC da Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou uma mudança importante, que preconizou o diagnóstico integrado das neoplasias cerebrais, incluindo as características histológicas e a análise molecular. A recomendação foi reiterada, em 2018, pelo Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy e, em 2021, ganhou ainda maior ênfase com a quinta edição da classificação da OMS (OMS CNS5), que incorporou biomarcadores genéticos adicionais.

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

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

Para completar, a caracterização genética fornece informações que

interferem no tratamento, como perfis de sensibilidade e de resistência a determinadas drogas, e auxilia a definição de populações mais homogêneas de pacientes elegíveis para ensaios clínicos, o que favorece o desenvolvimento de novas terapias.

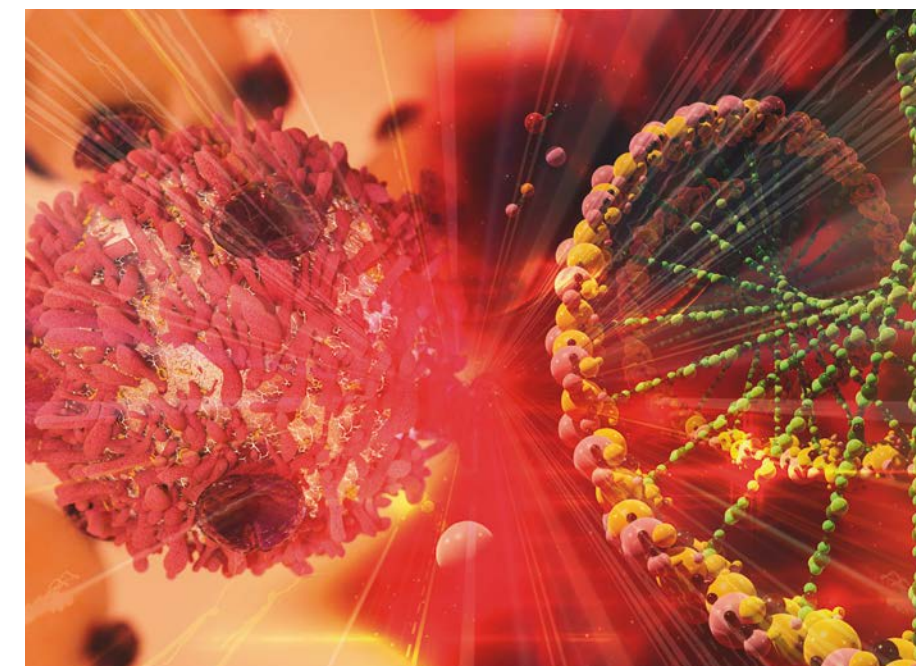
O sequenciamento de nova geração (NGS), nesse contexto, configura uma metodologia indispensável, já que consegue analisar múltiplos genes simultaneamente, mesmo em amostras de tecido muito pequenas. O painel somático para tumores do SNC, disponível no **Grupo Fleury**, contempla as alterações moleculares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

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

Ficha técnica

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

| PAINEL SOMÁTICO PARA TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL | |
|---|--|
| Genes principais para análise de fusões (39) | ALK; BCOR; BRAF; CIC; DDX31; EGFR; ESR1; EWSR1; FGFR1; FGFR2; FGFR3; FOXR2; HEY1; KANSL1; MAML2; MET; MN1; MYB; MYBL1; MYC; NAB2; NF1; NOTCH1; NTRK1; NTRK2; NTRK3; PLAGL1; PDGFRA; PKD1; PRKCA; PTPRZ1; PVT1; RAF1; RECK; RELA; ROS1; RPL36; ST6GAL1; YAP1 |
| Genes parceiros, nos quais as fusões que envolvem os 39 genes principais podem ocorrer (170) | AGK; AFAP1; AGBL4; AHCYL1; AKAP13; AKAP9; AMBRA1; ARL17A; ATF1; ATG7; BAIAP2L1; BCAN; BCL6; BCR; BEND2; BEND5; BICC1; BTBD1; C10orf118; C11orf95; C7orf72; C8orf34; CAPRIN1; CAPZA2; CCDC6; CCDC88A; CD74; CEP85L; CHIC2; CLCN6; CLIP1; CLIP2; CNTNAP3; CREB1; CREB3L1; CREBBP; CTNNA3; DANCR; DIP2C; DUX4; EIF3K; ELAVL3; EML4; EP300; EPHB2; ERG; ETV1; ETV4; ETV6; FAM118B; FAM131B; FBXO28; FIP1L1; FLI1; FNI; FOXO1; FOXO4; FRK; FXR1; FYCO1; GFI1B; GIT2; GKAP1; GNAI1; GOPC; GPR37L1; GRID2; GTF2I; HMGA2; IRF2BP2; JMJD1C; JPK; KDR; KIAA1549; KIAA1598; KIF5C; KLHL7; KRT8; L3MBTL2; LAP3; LEUTX; LMNA; LMO1; LNX1; LOXL2; MACF1; MACROD2; MAMLD1; MAN1A1; MIR512; MKRN1; MMP16; MRE11A; NACC2; NAV1; NCAPH2; NCOA2; NDRG1; NFASC; NFIA; NOS1AP; NRF1; NUTM1; NUTM2A; OFD1; OGDH; P2RY8; PAICS; PAN3; PATZ1; PCDHGA1; PCSK5; PDGFRB; PEAK1; PKHD1; PLAG1; PPHLN1; PPP1CB; PRKAR2A; PRKAR2B; PYGO1; QKI; RAB11FIP4; RBPMS; RHOT1; RNF130; SART3; SCFD2; SDCCAG3; SEC61G; SEPT14; SLC44A1; SLIT1; SLMAP; SPDYE4; SPECC1L; SQSTM1; SRGAP3; ST7; STAT6; TACC1; TACC3; TEAD3; TFG; TG; TMEM106B; TMEM165; TP53; TP63; TPM3; TPM4; TPR; TRAF2; TRIM22; TRIM24; TRIM63; TRMT61B; TTYH1; UBE2J2; USP46; USP8; VCL; VSTM2A; WHSC1; WT1; ZCCHC8; ZNF135; ZNF710; ZNF84; ZSCAN30 |
| Resultados | Em até 15 dias |



Referências

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



Grupo Fleury

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.

Nossas marcas em medicina diagnóstica



amaissaude.com.br



bioclinico.com



campana.com.br



iacs.com.br



inlab.com.br



institutoderadiologia.com.br



centrodemed.com.br



centrodepatologia.com.br



fmattoso.com.br



labclasspardini.com.br



labmm.com.br



lafelab.com.br



odivania.com.br



diagmax.com



diagnosonamais.com.br



metodoslab.com.br



labsamais.com.br



padrao.com.br



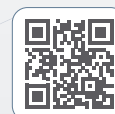
ecoar.com.br



fleury.com.br



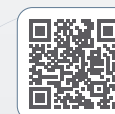
hermespardini.com.br



pauloazevedo.com.br



laboratoriopretti.com.br



weinmann.com.br

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

LABS  medicina
diagnóstica



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

 (21) 2538-3600 