

revista
médica

ano 1 | #3 | 2020

Grupo Fleury



CENTRO DE
patologia clínica
MEDICINA LABORATORIAL

Instituto
de Radiologia

Atualizações em
**MEDICINA
DIAGNÓSTICA**



Avaliação cardiovascular na **Mulher**

A partir da menopausa, o sexo feminino praticamente se iguala ao masculino.

Confira os principais métodos e cuidados envolvidos para diagnóstico.

Saúde da Mulher

No **Instituto de Radiologia**, você e suas pacientes encontram soluções completas para Ginecologia e Obstetrícia. Junto do nosso parceiro **CPC**, é possível realizar exames laboratoriais e de imagem em um só lugar com ambientes acolhedores e modernos.

Credibilidade

Equipes especializadas acompanham as pacientes durante os exames, contribuindo para a elaboração de diagnósticos precisos e ágeis.

Comodidade

Ampliamos o nosso serviço de atendimento móvel para realização de exames onde e quando a sua paciente preferir. Além de um portfólio completo de análises clínicas, oferecemos também os serviços de Mapa e Holter para maior conforto de sua paciente.

Exames disponíveis

- ▣ Acompanhamento gestacional completo
- ▣ Densitometria óssea
- ▣ Exames laboratoriais
- ▣ Mamografia
- ▣ Medicina Fetal
- ▣ Oncotype DX
- ▣ Painéis genéticos de mama
- ▣ Punção de mama guiada por ultrassonografia
- ▣ Punção de tireoide guiada por ultrassonografia
- ▣ Ressonância magnética de mama
- ▣ Ressonância magnética de pelve
- ▣ Teste pré-natal não invasivo para aneuploidias fetais (NIPT e NIPT ampliado)
- ▣ Ultrassonografias de mama, pelve e transvaginal

Conte conosco para a realização de mamografia.

Disponível em todas as nossas unidades.

Nossas mamografias digitais são realizadas por profissionais experientes e toda a tradição em qualidade do Instituto de Radiologia. Além disso, para melhor atender sua paciente, oferecemos condições especiais para realização de diversos exames de imagem no período da tarde.

Responsável Técnico:

Exames cardiológicos em dia

Rotina mais saudável!

No **Instituto de Radiologia**, com o nosso parceiro **Centro de Patologia Clínica (CPC)**, mais tecnologia para você e seu paciente. Em um mesmo local, é possível realizar exames laboratoriais e de imagem em ambientes acolhedores com estrutura moderna, garantindo máxima confiança, excelência e agilidade.

Comodidade

Ampliamos o nosso serviço de atendimento móvel para realização de exames onde e quando o seu paciente preferir. Além de um portfólio completo de análises clínicas, oferecemos também os serviços de **Mapa e Holter** para maior conforto de seu paciente.

Cintilografia de Miocárdio

Escore de Cálcio

Eletrocardiograma

Holter

Ressonância magnética cardíaca

PET-CT

Painéis Genéticos de Cardiologia

Ecocardiograma

Cintilografia

Teste Ergométrico

Tomografia de Coronárias

Responsável Técnico:

Dr. Geraldo Souza Pinho Alves - CRM 6921

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

Dra. Ana Carolina Silva Chuery

Dra. Bárbara G. Silva

Dra. Fernanda Aimee Nobre

Dra. Maria do Socorro Pinheiro Margarido

Dr. Octavio Augusto Bedin Peracchi

Gerente de Marketing:

Sandra Marcellos

Coordenador de Marketing:

Marco A. L. Barbosa

Analista de Marketing:

Thais Costa

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella - MTB 30628

Direção de Arte e

Projeto Gráfico:

Sérgio Parise

Diagramação:

Anderson Gomes

Victor Franciulli

Impressão: HRosa

Colaboraram nesta edição:

Dra. Angela Hissae Motoyama Caiado

Dr. Antonio Carlos M. Maia Jr.

Dr. Aurélio Pimenta Dutra

Dr. Caio Robledo Costa Quaio

Dr. Carlos Eugênio Fernandez Andrade

Dr. Carlos Jorge da Silva

Dr. Carlos Toyama

Dra. Carolina dos Santos Lázari

Dr. Celso Granato

Dra. Claudia da Costa Leite

Dr. Douglas Mendes Nunes

Dra. Eliane Azeka Hase

Dra. Germana Titoneli dos Santos

Dr. Gustavo Loureiro

Dr. Lucas Ávila Lessa Garcia

Dr. Luiz Antonio Pezzi Portela

Dr. Jorge Luiz Mello Sampaio

Dr. Marco Antonio C. Oliveira

Dr. Mário H. Burlacchini de Carvalho

Dra. Monica Stiepcich

Dr. Nairo Sumita

Dra. Paola Cappellano Daher

Dra. Paola Smanio

Dr. Pedro Rosa Saggi

Dr. Vilmar Marques de Oliveira

Dr. Wagner Antônio da Rosa Baratela

SUMÁRIO



10

COVID-19

Estudos recentes explicam os possíveis mecanismos que fazem da obesidade um fator de risco para a doença



14

NEUROLOGIA

Os avanços nos métodos de imagem e na genômica ajudam no diagnóstico precoce de demências

22

CARDIOLOGIA

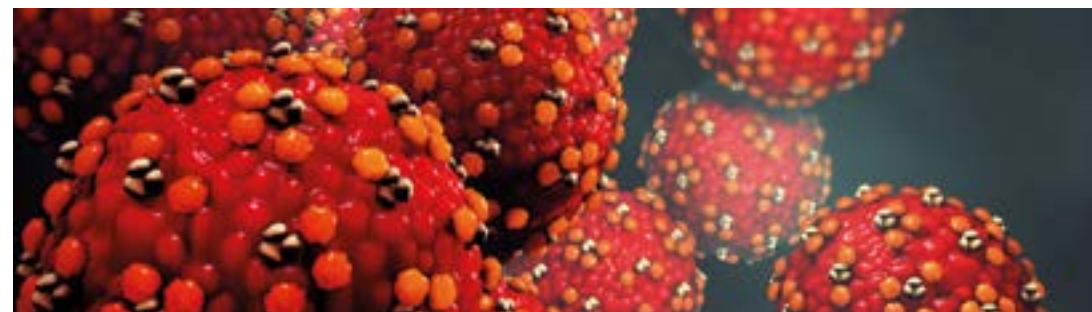
Conheça os principais métodos envolvidos na avaliação cardiovascular da mulher e os riscos pós-menopausa



36

PEDIATRIA

Novas metodologias e o avanço da genética auxiliam no diagnóstico dos Erros Inatos do Metabolismo



44

INFECTOLOGIA

A volta do sarampo desafia médicos e autoridades sanitárias na busca de ações e ferramentas diagnósticas

50

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Ressonância magnética e ultrassonografia auxiliam no diagnóstico de placenta prévia e acretismo placentário



58

ONCOLOGIA

Confira os benefícios do Oncotype DX® no tratamento de tumores de mama



64

SAÚDE FEMININA

Saiba como a obesidade interfere na prevenção e no prognóstico do câncer de mama

Vamos juntos dar **BOAS-VINDAS A 2021**

Desde o início de 2020, o mundo enfrenta uma grande batalha contra a covid-19. Tempos difíceis de pandemia, quando o cuidado com a saúde e a recuperação dos infectados ganham alcance global, com a comunidade médica assumindo papel importantíssimo na linha de frente. Mais que um ato heroico, a batalha enfrentada por esses profissionais contra a doença é de amor ao próximo, arriscando até mesmo a própria vida.

A nova edição da **Revista CPC IR** aborda uma importante pesquisa sobre o Coronavírus. O estudo discute os riscos da obesidade para pacientes com covid-19 e os mecanismos que explicam essa associação.

Falando em obesidade, especialistas reforçam que essa condição desempenha papel importante não só na gênese do câncer de mama, mas também na evolução da doença. E afirmam: medidas que visam a diminuição do IMC são importantes tanto para a prevenção, quanto para um melhor prognóstico.

O câncer de mama também foi amplamente discutido por nossa área médica esse ano. Você vai conhecer o avanço em testes genéticos da Oncotype DX que avaliam os benefícios da quimioterapia para pacientes em tratamento. E na reportagem sobre o Outubro Rosa apresentamos algumas ações sociais do nosso Grupo voltadas para a saúde da mulher.

Também nessa edição, abordamos dois assuntos importantes na área da Pediatria. Reportagem especial mostra a evolução

do diagnóstico dos erros inatos do metabolismo e como os avanços das metodologias e a genética ampliaram as respostas para esses casos. Além de atualizar você sobre novos testes e avanços na área da Genômica que surgiram nos últimos meses.

Vamos falar também sobre o sarampo, que voltou a circular no Brasil, desafiando médicos e autoridades sanitárias a buscarem novas ações e ferramentas diagnósticas para suplantarem os riscos da doença.

E para entrar em 2021 com as esperanças renovadas, nada melhor do que estar com a saúde em dia. Médicos discutem os riscos de doenças cardiovasculares em mulheres após a menopausa e mostram os principais métodos envolvidos na avaliação cardiovascular da mulher. Conheça também os avanços nos métodos de imagem e na genômica que contribuem com informações relevantes para a confirmação de doenças ligadas ao envelhecimento, como a demência.

Assim iniciamos mais um ano de parceria, levando até você a discussão de temas tão importantes, com profissionalismo e qualidade. Mais uma vez, nós, do Grupo Fleury, reafirmamos nosso compromisso em apoiar você na busca da melhor solução diagnóstica para seu paciente. ■



Dra. Kaline Lucena

Assessora Médica
Grupo Fleury



Covid-19

GRUPO FLEURY no combate ao coronavírus

Neste período de pandemia, o Grupo Fleury reafirma seu compromisso com a sociedade e tem investido em ações para fortalecer a parceria com os médicos, ajudando-os no cuidado com os pacientes, além de contribuir no combate à Covid-19, com informações, exames e soluções para a manutenção do sistema de saúde. Conheça algumas dessas ações:

DIFERENCIAIS EM SOROLOGIA

Após a área de P&D validar em tempo recorde a internalização do teste de sorologia para Covid-19 (IgM e IgG) e disponibilizar o exame com um custo mais acessível e resultados com o prazo reduzido incluímos na avaliação junto ao método de quimioluminescência, o método por eletroquimioluminescência integrado ao processamento da amostra, que aumenta o valor preditivo do teste, mas sem implicar em custos adicionais ao paciente.

PIONEIRISMO MUNDIAL

O Grupo Fleury desenvolveu um teste pioneiro para a detecção do novo coronavírus, que analisa proteínas do SARS-CoV-2 diretamente de amostras clínicas do trato respiratório. O teste oferece maior estabilidade das amostras, permitindo que elas sejam transportadas em temperatura ambiente e, com isso, ajuda a democratizar a testagem em regiões mais afastadas do Brasil.

ALIANÇA INTERNACIONAL

O Fleury participa da terceira fase de testes da vacina contra Covid-19, desenvolvida pela Universidade de Oxford, Inglaterra. O Grupo é o responsável pelo fornecimento de dois mil exames de diagnóstico da doença do tipo sorológico para detectar o desenvolvimento de anticorpos contra o novo coronavírus durante a seleção de candidatos. O estudo, feito em várias partes do mundo concomitantemente, é conduzido pela Unifesp no Brasil.

CUIDADOS ESPECIAIS

- ↳ Comitê que se reúne diariamente para acompanhar a evolução da Covid-19
- ↳ Ações e protocolos dentro das unidades, visando à proteção de todos: pacientes, médicos e colaboradores.
- ↳ Ampliação dos protocolos de segurança e da oferta de exames e coletas feitas em domicílio
- ↳ Aplicação de medicamentos e testes genéticos na residência do paciente.
- ↳ Sistema drive-thru: para testagem da Covid-19.

TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA







Assessoria técnico-científica para implantação e internalização do teste molecular para detecção do SARS-CoV-2 na Fundação Hemocentro Ribeirão Preto, na Universidade Federal de São Carlos, no A.C. Camargo Center e no Hospital Sírio-Libanês.

MAPEAMENTO DO NOVO CORONAVÍRUS

Em parceria com o IBOPE Inteligência, o Instituto Semeia, cientistas da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal de São Paulo e o biólogo Fernando Reinach, o Fleury participa de um projeto-piloto de pesquisa que tem o objetivo de estimar o percentual de pessoas infectadas pelo SARSCoV-2 no Brasil, avaliando a resistência imunológica da população.

Consulta em tempo real

Diante das medidas de distanciamento social para conter o avanço da Covid-19, o Grupo Fleury disponibiliza uma plataforma de telemedicina totalmente gratuita.

-  Mais segurança para você e para o seu paciente
-  Sem downloads
-  Prontuário digital
-  Fácil gerenciamento da agenda
-  Visualização online de exames
-  Pedido médico por meio eletrônico



Para saber mais, acesse:
cuidardigital.grupofleury.com.br

Segunda Opinião Médica

O Grupo Fleury, em parceria com o app Join, oferece um serviço gratuito de análise de imagens de tomografias e radiografias de tórax de pacientes do SUS com suspeita da Covid-19.

Como funciona:

- ✓ O hospital solicitante envia as imagens (sem identificação dos pacientes) pelo app Join;
- ✓ Os radiologistas voluntários do Grupo Fleury recebem os exames;
- ✓ A resposta à solicitação é devolvida em até duas horas também via aplicativo.



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

Webmeeting



O Grupo Fleury oferece aos médicos um espaço multimídia totalmente online de aulas ministradas pela sua equipe de especialistas.

Conhecimento

Programa de atualização para as mais diversas áreas médicas.

Flexibilidade

Participe dos encontros e assista às aulas sem sair de casa ou do consultório.

Facilidade

A inscrição é feita no site sem nenhum custo.

Para participar, basta acessar
aulasfleury.webmeeting.com.br





OBESIDADE

é fator de risco para covid-19?

Dados e estudos atuais mostram que sim, a obesidade é um fator de risco.

Os possíveis mecanismos para explicar essa associação são múltiplos

A covid-19 foi relatada pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Doença causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-COV-2), desde então se espalhou pelo mundo trazendo consequências para a saúde individual e coletiva. Diversos fatores de risco para gravidade da doença foram descritos, como o avançar da idade, doenças cardiovasculares, câncer, tabagismo e obesidade.

É importante destacar que se trata de uma doença nova, os conhecimentos estão sendo construídos e alguns conceitos podem mudar.

Uma recente revisão sistemática e metanálise da literatura ⁽¹⁾ avaliou a relação entre a obesidade e a covid-19 e encontrou que indivíduos obesos têm risco maior de testar positivo para covid-19 (OR = 1,46; IC de 95%, 1,30-1,65; p < 0,0001). Isso significa que, entre os testados para a doença, os obesos tiveram maior chance de resultado positivo. Esse dado sugere que indivíduos obesos podem ter maior risco de contrair o SARS-COV-2.

Essa mesma revisão encontrou um risco aumentado para hospitalização e internação em UTI entre os pacientes obesos OR = 2,13 (IC 95%, 1,74–2,60; p < 0,0001) e OR = 1,74 (IC 95%, 1,46–2,08), respectivamente. A mortalidade entre os indivíduos obesos que desenvolveram a covid-19 também é aumentada (OR = 1,48; IC 95%, 1,22-1,80; p < 0,001).

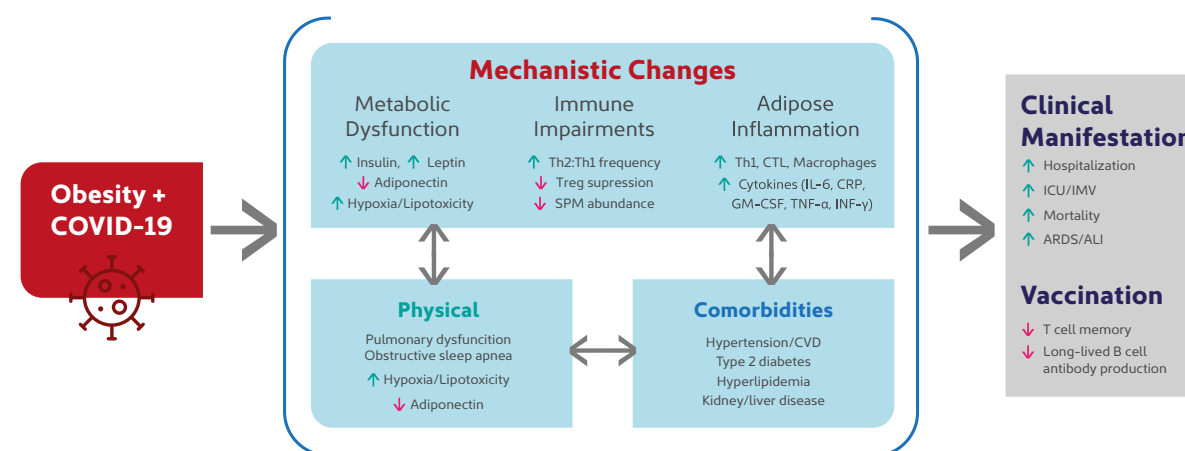
A obesidade como fator de risco para doenças respiratórias não é uma novidade. O excesso de peso é conhecido por estar positivamente associado à asma, síndrome da apneia obstrutiva do sono, lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo / adulto, mesmo após o ajuste para outros fatores de risco ⁽²⁾. Na pandemia de influenza de 2009, causada por um surto do vírus influenza A H1N1, a obesidade foi identificada como um fator de risco independente para morbidade e mortalidade por influenza grave. Posteriormente, por ocasião do surto do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS - CoV) também se observou prevalência aumentada desta doença entre indivíduos com obesidade ⁽³⁾.

Os mecanismos responsáveis pela maior gravidade da covid-19 em indivíduos com obesidade permanece desconhecido. O conhecimento de outras infecções virais, como a gripe, e as evidên-

cias epidemiológicas sugerem hipóteses de como ser um indivíduo obeso aumenta o risco de gravidade da covid-19. Podemos dividir a explicação em três pilares: inflamação sistêmica crônica, alteração da dinâmica ventilatória e associação com outras doenças (figura 1).

Em modelos animais de obesidade, a capacidade do tecido adiposo de elaborar adipocitocinas, que possuem propriedades pró-inflamatórias, como leptina, resistina e visfatina, aumenta, e a síntese de adiponectina, anti-inflamatória, diminui. A produção de IL-6, TNF- α , reagentes de fase aguda, proteína C reativa, amiloide A sérico, fragmento C3 do complemento e outros mediadores moduladores imunológicos também aumentam ⁽³⁾. Dessa forma, a obesidade em humanos é considerada uma doença metabólica caracterizada por inflamação crônica de baixo grau ⁽⁴⁾. Este "estado de pré-ativação" do tecido adiposo na obesidade torna este órgão um alvo potencial para amplificação imunológica adicional por patógenos externos, como vírus ⁽⁴⁾. De fato, estudos conduzidos em animais de laboratório demonstraram que as respostas inflamatórias iniciadas no pulmão podem induzir a produção de leptina, IL-6 e outros mediadores pró-inflamatórios do tecido adiposo ⁽³⁾.

Os vírus podem expressar tropismo para diferentes tecidos e tipos de células. O SARS-COV-2 usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como mecanismo de entrada nas células pulmonares. É reconhecido que esse re- ▶



(1) Copyright © 2020 The Authors. Obesity Reviews published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of World Obesity Federation. This is an open access article under the terms of the <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ceptor também é expresso em adipócitos, portanto, um papel pró-inflamatório direto adicional de covid-19 em adipócitos, deve ser considerado⁽²⁾.

Embora o SARS-CoV-2 tenha sido detectado apenas em baixas concentrações no sangue, não podemos excluir a possibilidade de disseminação hematogênica da via aérea para o tecido adiposo. Uma rota alternativa de disseminação de SARS-CoV-2 para o tecido adiposo seria o espalhamento por contiguidade do vírus do pulmão infectado para depósitos de gordura visceral adjacentes, como gordura intratorácica (pulmões) e gordura epicárdica (coração). Finalmente, se o SARS-CoV-2 tiver a capacidade de infectar o tecido adiposo, em indivíduos obesos, existe o potencial para a eliminação viral estendida neste órgão, com ativação mais prolongada do sistema imunológico⁽⁴⁾.



O conhecimento de outras infecções virais, como a gripe, e as evidências epidemiológicas sugerem hipóteses de como ser um indivíduo obeso **aumenta o risco de gravidade da covid-19**

As características físicas de indivíduos com obesidade também podem aumentar a gravidade e o risco da covid-19. A obesidade é um fator de risco independente para a síndrome de hipoventilação em pacientes internados em unidade de terapia intensiva e pode, portanto, contribuir para a insuficiência respiratória em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo⁽⁴⁾. A apneia obstrutiva do sono e outras disfunções respiratórias em indivíduos com obesidade frequentemente aumentam o risco de pneumonia associada à hipoventilação, hipertensão pulmonar e estresse cardíaco. Circunferência abdominal aumentada e maior massa corporal podem prejudicar a eficácia de terapias de suporte, como intubação, ventilação com máscara e posicio-

namento prono para ajudar a reduzir a tensão abdominal e aumentar a capacidade do diafragma⁽⁴⁾. Assim, o prognóstico de pacientes com covid-19 e obesidade pode ser complicado por alteração da dinâmica ventilatória e por necessidade de aumento da carga de cuidados clínicos.

O excesso de peso está associado com a resistência à insulina, hiperglicemia e diabetes mellitus. É importante destacar que a glicose sérica não controlada demonstrou aumentar significativamente a mortalidade por covid-19. Durante os períodos de infecção, a hiperglicemia pode prejudicar a função das células imunológicas, direta ou indiretamente, por meio da geração de oxidantes e produtos de glicação avançada. Da mesma forma, a sinalização da insulina é crítica na resposta inflamatória efetora das células T por meio da regulação positiva da glicólise celular. Esses fatores metabólicos se combinam para influenciar o metabolismo das células imunológicas, que pode determinar a resposta funcional aos patógenos, como o SARS-CoV-2. É possível, inclusive, que a resposta em indivíduos obesos a uma eventual vacina seja diminuída.

Em resumo, os dados atuais mostram que a obesidade é um fator de risco para se contaminar por SARS-COV-2, assim como para desenvolver covid-19 grave e morte por essa doença. Os possíveis mecanismos para explicar essa associação são múltiplos, mas podemos destacar o estado pró-inflamatório associado à obesidade, as alterações da dinâmica ventilatória e a associação com outras doenças que conferem risco aumentado para covid-19 grave. ■

Referências:

- 1-Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, Alsuikait RF, Alluhidan M, Alazemi N, Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020 Nov;21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128. Epub 2020 Aug 26.
- 2-Watanabe, M., Risi, R., Tuccinardi, D., Baquero, C.J., Manfrini, S. and Gnessi, L. (2020), Obesity and SARS-CoV-2: A population to safeguard. *Diabetes Metab Res Rev*, 36: e3325. doi:10.1002/dmrr.3325
- 3-Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(3):722-728. doi:10.1152/jappphysiol.00781.2009
- 4-Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1191-1194. doi:10.1002/oby.22843

Covid-19

Conte com a tradição do Grupo Fleury na realização da Sorologia para covid-19

Nossos exames são avaliados por **DUAS METODOLOGIAS**, aumentando o valor preditivo do teste

Todas as amostras analisadas em nossos laboratórios para a pesquisa de anticorpos relacionados ao covid-19 são avaliadas por duas metodologias, a quimioluminescência (CLIA) e a eletroquimioluminescência (ECLIA), conforme orientação do Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC).

Em função da diferença de sensibilidade observada entre as duas metodologias utilizadas, quimioluminescência (CLIA) e a eletroquimioluminescência (ECLIA), com vantagem para esta última, existe a possibilidade de ocorrência de resultados reagentes apenas na ECLIA.

O Fleury investigou profundamente esses casos e concluiu que tais resultados são verdadeiros positivos, embora, nas amostras analisadas, não se possa definir a classe de imunoglobulinas envolvida (IgG e/ou IgM). Na liberação do laudo, a análise do conjunto de resultados obtidos permite uma conclusão a respeito da reatividade das amostras para os anticorpos das classes IgM e IgG.

PAIXÃO PELAS PESSOAS E PELO O QUE FAZEMOS

O teste sorológico para SARS-CoV-2 passou a integrar, em agosto, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Desde então, o Grupo Fleury adotou, como procedimento, manter a conduta de realizar duas metodologias distintas, com o objetivo de aumentar os valores preditivos do exame.

Embora alguns convênios tenham cobertura apenas para anticorpos totais ou IgG, pensando no melhor diagnóstico, todas as sorologias processadas conosco, independente dessa restrição, receberão o laudo completo **sem custo adicional**.

Para facilitar a autorização do teste pelos planos de saúde, recomendamos que, ao solicitá-lo no pedido médico, discrimine **“anticorpos totais, IgM e IgG, para SARS-CoV-2”**.



DIAGNÓSTICO
PRECOCE DE

DEMÊNCIAS

Avanços nos métodos de imagem e na genômica permitem adicionar informações altamente relevantes para a **confirmação de doenças ligadas ao envelhecimento**



Antes comum apenas nos países desenvolvidos, o envelhecimento populacional tem se espalhado pelas demais nações do globo, aumentando a frequência de condições que, no passado, eram mais raras, como a doença de Alzheimer (DA).

Na população idosa, a perda de memória configura uma das queixas neurológicas mais comuns. Nesses pacientes, a avaliação diagnóstica é importante primeiramente para identificar se essa perda está ou não relacionada a algum tipo de demência

e, nos casos em que houver essa suspeita, estabelecer o diagnóstico diferencial entre os quadros clínicos.

As diversas demências apresentam características distintas, embora os padrões clínicos possam se sobrepor. A identificação do quadro pode ser difícil nas fases iniciais, sobretudo em pacientes com outras comorbidades ou que

usam certos medicamentos. Em indivíduos com nível alto de educação, a detecção precoce de alterações cognitivas é igualmente desafiante. Por outro lado, com o advento de novas drogas, cada vez mais torna-se importante obter um diagnóstico diferencial preciso precocemente.



O envelhecimento populacional tem se espalhado pelas nações do globo, **aumentando a frequência de condições como a doença de Alzheimer.**

Portifólio de exames

Para contribuir com esse contexto, o Grupo Fleury dispõe de um arsenal que inclui testes de análises clínicas e de imagem, que sempre devem ser interpretados em conjunto com o quadro clínico, exame físico ou outros recursos complementares.

Um desses exames é a pesquisa direta de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, com a dosagem das proteínas beta-amiloide (Aβ42), Tau e fosfo-Tau. A redução de Aβ42 e a elevação da Tau e da fosfo-Tau são marcadores diagnósticos para a DA, que responde por 50% a 70% das demências, com sensibilidade de 85% a 94% e especificidade de 85% a 89% na diferenciação das síndromes demenciais associadas à DA ou não. Esse padrão, quando presente em indivíduos cognitivamente normais, pode sugerir a presença da doença em fase pré-clínica e, quando encontrado em indivíduos com declínio cognitivo leve, sugere maior chance de evoluir para DA.

A atual contribuição da Neuroimagem nesse cenário se estende além do seu papel tradicional de excluir lesões passíveis de tratamento cirúrgico. Hoje os achados de imagem podem suportar o diagnóstico

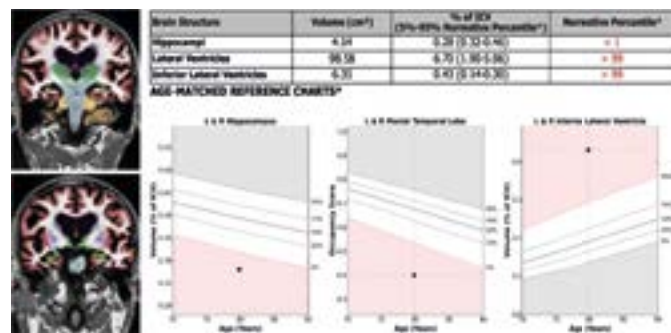


Figura 1. Doença de Alzheimer. O volume hipocampal não atinge 1% do percentil normativo, considerando a faixa etária.

presuntivo de distúrbios neurodegenerativos específicos e, por vezes, confirmar o diagnóstico, com destaque para a ressonância magnética (RM).

Protocolos específicos para síndromes demenciais devem incluir sequências volumétricas 3D, com reformatações multiplanares, que permitem o estudo de sinais de atrofia global ou regional, com comprometimento preferencial de determinado lobo ou região. A sequência Flair possibilita a avaliação de microangiopatia e gliose, além de sequelas de lesões vasculares. Sequências sensíveis à suscetibilidade magnética são fundamentais para avaliar micro-hemorragias, usualmente observadas na angiopatia amiloide, assim como calcificações e deposição de ferro. A sequência de difusão, por fim, complementa a investigação, em especial em pacientes jovens ou em distúrbios neurodegenerativos de rápida progressão, como a doença de Creutzfeldt-Jakob.

Além do protocolo dirigido, a avaliação sistemática dos achados de imagem contribui para a maior acurácia do método. Uma vez descartadas causas tratáveis que justifiquem as manifestações clínicas, como hemorragias, tumores e hidrocefalia, deve-se pesquisar alterações que direcionem o raciocínio diagnóstico diferencial à possível causa etiológica. Nesse contexto, tem substancial relevância a documentação de atrofia encefálica (global ou regional) e de lesões vasculares (microangiopatia e infartos em áreas estratégicas).

Em um paciente com sinais e sintomas sugestivos, a atrofia cerebral sugere o diagnóstico de demência primária do SNC, como a DA, em cujo estágio final existe uma atrofia generalizada, indistinguível de outras causas de demência. É preciso, portanto, identificar achados precoces da doença, como o comprometimento atrofico precoce e desproporcional das estruturas mesiais dos lobos temporais, nos quais a condição come-

ça. O estudo da atrofia dos hipocampos pode ser subjetivo ou visual, como feito na prática clínica, ou utilizar técnicas de avaliação quantitativa por meio da volumetria dos hipocampos, que faz análise comparativa reprodutível com a população normal, pareada por gênero e faixa etária, além de análise evolutiva do comprometimento volumétrico (figura 1).

Outra importante causa de síndrome demencial é a degeneração lobar frontotemporal (DLFT), responsável por 5-10% dos casos e caracterizada por distúrbios comportamentais e de linguagem que podem preceder ou ofuscar os déficits de memória. Em algumas formas de DLFT, a atrofia pode ser surpreendentemente assimétrica, o que suporta o diagnóstico clínico. Por exemplo, na demência semântica, um subtipo de doença com afasia progressiva, é possível documentar marcada atrofia e degeneração do lobo temporal do lado esquerdo (figura 2). Na evolução da doença, os giros tornam-se progressivamente afilados, com aspecto de 'atrofia da lâmina da faca'.

Muito além da Ressonância

Outros métodos de imagem ainda podem ser utilizados no diagnóstico de demências, além da RM.

O exame de PET/CT cerebral, feito com glicose marcada pelo flúor-18, é um biomarcador diagnóstico de alta sensibilidade que apresenta alterações funcionais metabólicas mais extensas e precoces que as alterações anatômicas e, assim, consegue prever DA em pacientes com declínio cognitivo leve. Na prática, o padrão de distribuição da glicose no parênquima encefálico acrescenta informações úteis à investigação (figura 3). Já o SPECT cerebral avalia a perfusão.

Apesar de mostrarem alterações funcionais diferentes, esses métodos encontram um padrão semelhante: um paciente com ►

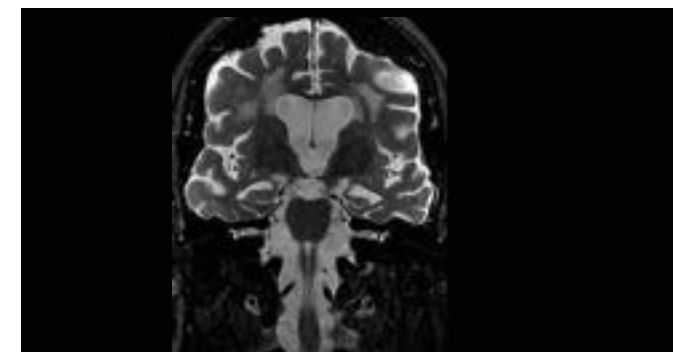


Figura 2. DLFT esquerda. Note o desproporcional acometimento do lobo temporal esquerdo, com marcada atrofia hipocampal.

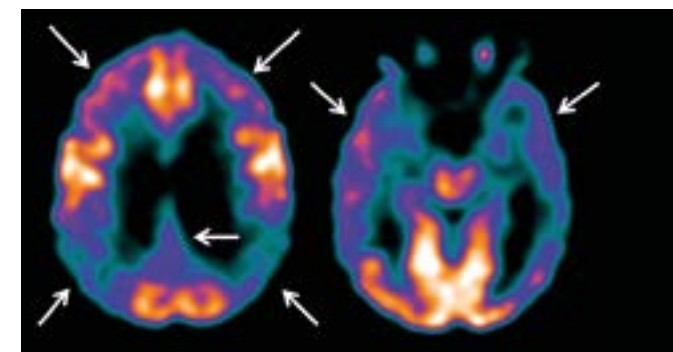


Figura 3. Fase tardia da Demência de Alzheimer: hipometabolismo glicolítico difuso no giro do cíngulo posterior (área mais precocemente afetada), no córtex de associação temporoparietal posterior bilateral e nas regiões mesiais temporais. Há extensão das alterações para os lobos frontais com preservação do córtex sensorio-motor, que acaba por também ser acometido nas fases finais da doença avançada.

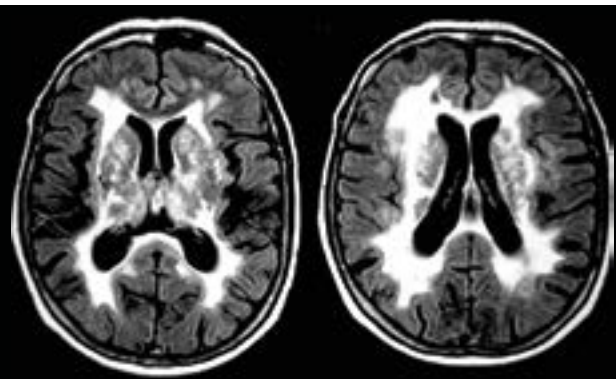


Figura 4. Demência vascular presumida. Lesões extensas confluentes da substância branca periventricular, com infartos lacunares nos núcleos da base.

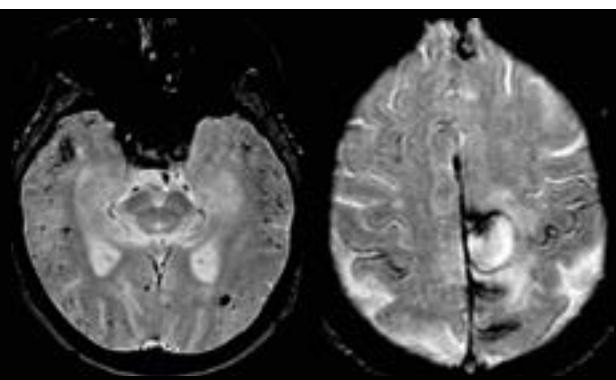


Figura 5. Angiopatia amiloide. Múltiplas lesões petequiais hemorrágicas com distribuição periférica subcortical, apresentando hemorragia frontal esquerda e sinais de siderose superficial.

DLFT, por exemplo, exibe redução do metabolismo glicolítico nos lobos frontais e temporais no exame de PET/CT e redução da perfusão nessas mesmas estruturas no SPECT.

Já a cisternocintilografia tem utilidade para pacientes com suspeita de hidrocefalia de pressão normal, uma causa reversível de demência associada a quadro de apraxia de marcha e incontinência urinária. O tratamento consiste na implantação de cateter de derivação ventriculoperitoneal para corrigir o distúrbio de drenagem líquórica. Nesse exame, o radiofármaco é administrado por via intratecal através de punção líquórica. O diagnóstico fica estabelecido quando se evidencia a persistência do radiofármaco dentro dos ventrículos laterais nas imagens de 24 horas.

ALTERAÇÕES VASCULARES

Por outro lado, os estudos de imagem são capazes de identificar comprometimento vascular, que, a depender da topografia e extensão, pode justificar as manifestações clínicas. Acredita-se que a demência vascular (DV) seja a segunda causa mais comum de demência após a DA, por vezes distinguida desta por um início mais súbito e associação com fatores de risco vasculares. Na DV, a disfunção cognitiva pode decorrer de infarto de grandes vasos nas áreas de associação parietotemporais e têmporo-occipitais do hemisfério dominante ou no território de irrigação da artéria cerebral posterior, bem como resultar de doença de pequenos vasos, em especial com múltiplas lacunas na substância branca frontal e nos núcleos da base (figura 4), lesões talâmicas bilaterais ou extenso comprometimento microangiopático da substância branca.

Por fim, destaca-se a angiopatia amiloide, condição na qual a deposição de material amiloide nas paredes dos vasos encefálicos causa fragilidade e conseqüente hemorragia, geralmente puntiforme, mas também subaracnóidea, ou hematomas lobares. A sequência de suscetibilidade magnética mostra múltiplas micro-hemorragias, tipicamente em localização periférica (figura 5), o que ajuda a diferenciá-las das micro-hemorragias hipertensivas, quase sempre centrais, nos núcleos da base e tálamos.

GENÉTICA



COMO A GENÉTICA PODE CONTRIBUIR NA AVALIAÇÃO DOS QUADROS DEMENCIAIS

Os avanços da genética molecular também vêm sendo aplicados para os quadros de demências neurodegenerativas. Painéis genéticos que utilizam a tecnologia de sequenciamento de nova geração podem estar indicados para auxiliar o diagnóstico desses quadros.

Na DA, por exemplo, embora a grande maioria dos pacientes desenvolva sintomas clínicos após os 65 anos de idade, cerca de 2% a 10% dos indivíduos acometidos apresentam um quadro de início precoce, que pode estar associado a formas raras da doença de herança autossômica dominante, causadas por mutações de alta penetrância em três principais genes: *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*.

Na DLFT, observa-se história familiar em 25% a 50% dos casos e, em cerca de 10% dos pacientes,

identifica-se um padrão de herança autossômica dominante. Nesse cenário, os estudos genéticos podem detectar alguns genes associados à forma monogênica, sendo o *MAPT*, o *GRN* e o *C9orf72* os mais frequentes.

Em muitos casos, os sintomas de demência se sobrepõem aos sinais de parkinsonismo, tornando o diagnóstico diferencial um desafio. Ademais, sabe-se que, além das formas monogênicas, outros genes podem estar associados, como causa ou fator de risco, com diferentes tipos de herança e graus de penetrância, mesmo em quadros tardios ou esporádicos. A esses fatores soma-se ainda a possibilidade de outras síndromes específicas mais raras, que se manifestam com sintomas semelhantes. É nesse contexto que entra o painel genético para pesquisa de demência e parkinsonismo, uma vez que inclui não somente os genes mais comuns associados à DA e à DLFT, como também uma gama de outros genes implicados nesse grupo de doenças.

PAINÉIS GENÉTICOS DISPONÍVEIS PARA O DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIAS

Condição	Genes pesquisados	Principais indicações
Doença de Alzheimer	<i>APP, PSEN1, PSEN2</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes sintomáticos, após avaliação neurológica completa para DA, com história familiar positiva de DA autossômica dominante ou de início precoce. Indivíduos assintomáticos com história conhecida de familiar com mutação identificada em um dos genes associados à DA de início precoce. Sugere-se avaliação neurológica e neuropsiquiátrica concomitante.
Demência frontotemporal	<i>C9orf72, FUS, GRN, MAPT, TARDBP, TBK1, VCP</i> A avaliação da expansão de hexanucleotídeos do gene <i>C9orf72</i> não é realizada neste exame.	<ul style="list-style-type: none"> Confirmação do quadro, já que a heterogeneidade clínica da DLFT pode levar a um desafio diagnóstico Casos sintomáticos suspeitos de DLFT com história familiar sugestiva. Indivíduos assintomáticos que manifestam o desejo de realizar o teste após uma mutação ter sido previamente identificada em familiar acometido.
Demência e Parkinson	<i>A2M, AAAS, ACE, APOE, APP, ATP13A2, ATP1A3, C9orf72, CSF1R, DCTN1, DNMT1, EIF4G1, FBXO7, GBA, GCH1, GRN, HTRA2, LRRK2, MAPT, MPO, PARK2, PARK7 (DJ-1), PINK1, PLA2G6, POLG, PRKRA, PRNP, PSEN1, PSEN2, SLC6A3, SNCA, SNCB, TAF1, TH, TREM2, TYROBP, UCHL1 e VPS35</i>	<ul style="list-style-type: none"> Auxílio ao diagnóstico diferencial, especialmente diante de quadros mais complexos e atípicos ou na presença de sintomas que se sobrepõem entre diversas síndromes. Confirmação diagnóstica de síndromes específicas que cursam com sintomas neurológicos, incluindo quadros demenciais e/ou sinais de parkinsonismo.

70 EXAMES GENÉTICOS

mapeiam doenças raras e hereditárias

Testes investigam o DNA do paciente e **buscam identificar alterações em genes que podem estar associadas à doenças**

M

étodos cada vez mais precisos são usados na investigação de diversas condições clínicas. Nos últimos anos, um número crescente de genes associados a uma gama de doenças hereditárias tem sido identificado, destacando a pesquisa genética como recurso laboratorial com impacto no diagnóstico, na predição de risco, no tratamento e no aconselhamento da família em enfermidades de diferentes especialidades.

Com mais de 15 anos de experiência em Genética, o Fleury foi o primeiro a oferecer exames desse tipo no Brasil. O portfólio oferece mais de 300 exames genéticos, sendo mais de 70 nas áreas de:

NEUROLOGIA | CARDIOLOGIA | IMUNOLOGIA | ENDOCRINOLOGIA

O Fleury também oferece investigação genética nas áreas de Neurofibromatose, Fibrose cística e Pancreatite crônica.

Resultado rápido, EM ATÉ 30 DIAS.

A maioria dos exames pode ser realizada a partir de uma amostra de sangue ou saliva (solicitação apenas via site), com coleta simples e indolor

CONHEÇA OS GENES ANALISADOS POR ALGUNS DOS PRINCIPAIS TESTES GENÉTICOS RELACIONADOS À NEUROLOGIA, CARDIOLOGIA, IMUNOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA:

CARDIOLOGIA

Painel genético para **arritmias hereditárias** – 35 genes analisados
 Painel genético para **cardiomiopatia hereditária** – 74 genes analisados
 Painel genético para **cardiomiopatia ventricular esquerda não compactada** – 24 genes analisados
 Painel genético para **fibrilação atrial** – 24 genes analisados
 Painel genético para **hipercolesterolemia familiar** – 10 genes analisados
 Painel genético para **síndrome de Brugada** – 15 genes analisados
 Painel genético para **síndrome de Marfan e aneurisma torácico-aórtico** – 22 genes analisados
 Painel genético para **síndromes de morte súbita** – 68 genes analisados
 Painel genético para **síndrome do QT curto** – 4 genes analisados
 Painel genético para **síndrome do QT longo** – 13 genes analisados
 Painel genético para **taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica** – 9 genes analisados

ENDOCRINOLOGIA

Painel genético para **diabetes do tipo MODY** – 13 genes analisados
 Painel genético expandido para **diabetes do tipo MODY** – 42 genes analisados
 Painel genético para **diabetes neonatal** – 47 genes analisados
 Painel genético para **hiperparatiroidismo** – 6 genes analisados

IMUNOLOGIA

Painel genético para **agamaglobulinemia / deficiências de anticorpos** – 9 genes analisados
 Painel genético para **candidíase mucocutânea crônica** – 10 genes analisados
 Painel genético para **defeitos da adesão leucocitária / motilidade dos fagócitos** – 9 genes analisados
 Painel genético para **defeitos da imunidade inata** – 18 genes analisados
 Painel genético para **defeitos dos fagócitos** – 5 genes analisados
 Painel genético para **doença inflamatória intestinal de início precoce** – 4 genes analisados
 Painel genético para **imunodeficiências** – 7 genes analisados
 Painel genético para **imunodeficiências combinadas associadas a síndromes genéticas** – 44 genes analisados
 Painel genético para **imunodeficiência combinada grave** – 52 genes analisados
 Painel genético para **interferonopatias** – 20 genes analisados
 Painel genético para **hemofagocitose linfo-histiocítica** – 20 genes analisados
 Painel genético para **hipogamaglobulinemias / deficiências de anticorpos** – 24 genes analisados
 Painel genético para **neutropenias congênitas** – 14 genes analisados
 Painel genético para **síndromes de febre periódica** – 21 genes analisados
 Painel genético para **síndrome de hiper-IgE** – 3 genes analisados
 Painel genético para **síndromes de imunodesregulação e autoimunidade sistêmica** – 30 genes analisados
 Painel genético para **síndrome linfoproliferativa autoimune** – 8 genes analisados
 Painel genético para **susceptibilidade mendeliana a infecção por micobactérias** – 11 genes analisados

NEUROLOGIA

Painel genético para **epilepsia acionável** – 23 genes analisados
 Painel genético para **angioma cavernoso** – 3 genes analisados
 Painel genético para **autismo** – 106 genes analisados
 Painel genético **completo para epilepsia** – 136 genes analisados
 Painel genético para **demência frontotemporal** – 7 genes analisados
 Painel genético para **distonias** – 34 genes analisados
 Painel genético para **doença de Alzheimer** – 3 genes analisados
 Painel genético para **doença de Charcot-Marie-Tooth** – 28 genes analisados
 Painel genético para **doença de Parkinson e demência** – 38 genes analisados
 Painel genético para **epilepsia infantil** – 209 genes analisados
 Painel genético para **erros inatos do metabolismo** – 114 genes analisados
 Painel genético para **esclerose lateral amiotrófica** – 44 genes analisados
 Painel genético para **doença de Charcot-Marie-Tooth** – 28 genes analisados
 Painel genético **estendido para doença de Charcot-Marie-Tooth** – 59 genes analisados
 Painel genético para **hemiplegia hereditária** – 9 genes analisados
 Painel genético para **neuropatia distal motora hereditária** – 15 genes analisados
 Painel genético para **neuropatia sensitiva hereditária** – 11 genes analisados
 Painel genético para **outras neuropatias hereditárias, incluindo amiloidose familiar** – 11 genes analisados
 Painel genético para **paraplegia espástica familiar** – 26 genes analisados
 Painel genético para **síndromes de neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro** – 13 genes analisados
 Painel genético para **susceptibilidade à doença cerebrovascular** – 10 genes analisados
 Teste molecular para **adrenoleucodistrofia** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **amiloidose familiar** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **Cadasil** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **doença de Fabry** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **doença de Gaucher** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **mucopolissacaridose tipo I** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **doença de Pompe** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **doença de Rett** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **doença de Wilson** – 1 gene analisado

OUTROS

Painel genético para **neurofibromatose** – 3 genes analisados
 Painel genético para **pancreatite crônica** – 5 genes analisados
 Painel genético para **síndrome de Noonan** – 15 genes analisados
 Teste molecular do colágeno tipo II (**displasias esqueléticas**) – 1 gene analisado
 Teste molecular para **deficiência de alfa-1-antitripsina** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **displasia campomélica** – 1 gene analisado
 Teste molecular para **fibrose cística** – 1 gene analisado

No site Fleury Genômica você encontra todos os detalhes sobre cada um desses exames e genes analisados. ■



QUER SABER MAIS?

f | Genômica

AVALIAÇÃO

CARDIO
VASCULAR*Check-up do coração*

A partir da menopausa, o sexo feminino praticamente se iguala ao masculino em risco cardiovascular.

Confira os principais métodos envolvidos na avaliação cardiovascular da mulher.



Estudos vêm demonstrando que **existem diferenças entre homens e mulheres na história natural da DAC**

A doença cardiovascular (DCV), incluindo uma de suas principais formas de apresentação, a doença arterial coronariana (DAC), permanece como uma das principais afecções do século 21, por sua elevada morbidade e mortalidade.

Apesar de ser mais comum entre homens, tem havido uma crescente incidência de aterosclerose em mulheres, decorrente de sua maior exposição aos fatores de risco para DCV, ao envelhecimento populacional e às mudanças de estilo de vida.

Constituem fatores de risco modificáveis para as DCV o tabagismo, o sedentarismo, a obesidade abdominal, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus, os níveis elevados de LDL-colesterol e os níveis reduzidos de HDL-colesterol, entre outros. A agregação desses fatores tem um efeito multiplicativo no aumento de risco em ambos os sexos.

Ao ultrapassar mais frequentemente a barreira dos 65 anos, as mulheres vivem mais tempo sem a proteção promovida pelos hormônios presentes durante a fase reprodutiva, o que aumenta o risco de comprometimento ateromatoso nesse gênero. É interessante notar que, no sexo feminino, as manifestações clínicas (angina, infarto do miocárdio) aparecem em geral de 10 a 15 anos mais tarde que no sexo masculino, porém fica mais claro com o passar do tempo que a mulher com acometimento cardiovascular é cada vez mais jovem, ou seja, ainda em idade fértil ou logo no início do climatério.

Nos países ocidentais, incluindo o Brasil, houve declínio das taxas de mortalidade por DCV (cardíaca e cerebrovascular) nas últimas décadas. Contudo, esse declínio foi mais pronunciado na população masculina do que na feminina.

Também já têm sido reconhecidos alguns marcadores de maior risco de doenças cardiovasculares no sexo feminino: o diabetes gestacional e a hipertensão associada à gravidez. Apesar de serem transitórios durante a gestação, ambos estão associados a um risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular no seguimento de longo prazo, razão pela qual mulheres que os apresentam devem receber um acompanhamento mais cuidadoso. Da mesma forma, a síndrome dos ovários policísticos é uma afecção endócrina de mulheres em idade reprodutiva caracterizada por desequilíbrio hormonal. Hoje se aceita que essa condição também está associada a fatores de risco cardiovascular e acelera o processo aterosclerótico.

Estudos vêm demonstrando que existem diferenças entre homens e mulheres na história natural da DAC e em sua apresentação clínica, diagnóstico e prognóstico após um evento coronariano agudo.

No sexo feminino, a doença isquêmica é, em parte, consequência de placas que obstruem as artérias coronárias, mas também secundária à presença de doença arterial não obs- ▶

trutiva, como a doença microvascular. Independentemente da causa, no entanto, o risco de eventos é elevado.

As mulheres têm menos DAC com obstrução anatômica e função ventricular esquerda relativamente mais preservada, apesar de maiores taxas de isquemia miocárdica e de mortalidade em comparação aos homens, mesmo quando a comparação se ajusta pela idade. Dados do estudo *Women's Ischemia Syndrome Evaluation (Wise)* sugerem que reatividade coronariana adversa, disfunção endotelial, disfunção microvascular, erosão da placa e microembolização distal contribuem para a fisiopatologia da isquemia no sexo feminino. Por tudo isso, o termo 'doença isquêmica do coração' é mais útil quando se discute a doença cardiológica em mulheres.

Tão importante quanto identificar portadoras de obstruções das artérias coronárias que promovam estenoses significativas é avaliar o risco de eventos cardiovasculares, o que, certamente, deve guiar a escolha terapêutica.

A seguir, confira os principais métodos envolvidos na avaliação cardiovascular da mulher.

ESCORE DE CÁLCIO DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS



Trata-se de um método que vem apresentando crescimento em seu uso na avaliação de aterosclerose na fase subclínica.

A medida do grau de calcificação arterial coronariana permite a realização de adequada estimativa da carga de aterosclerose que compromete aquele território arterial. Placas de ateroma contêm cálcio em seu interior, o qual pode ser facilmente identificado por técnicas de tomografia, mesmo as que utilizam doses muito reduzidas de radiação.

O exame ganhou rápida e ampla aceitação, com o apoio de estudos com milhares de pacientes que determinaram que o escore de cálcio coronariano configura um importante preditor de eventos adversos. Sua contribuição é mais expressiva em indivíduos com risco estimado como intermediário ou baixo a intermediário pelos crité-

rios determinados pelo escore de Framingham ou de Duke.

Entretanto, para que a contribuição desse método seja válida, a população avaliada deve ser assintomática (fase subclínica), não ter doença arterial coronariana conhecida e não apresentar alterações em outros exames cardiológicos diagnósticos.

Dentro dessas condições ideais, existe relação direta entre o índice de calcificação coronariana e o prognóstico de pacientes seguidos em períodos de cinco a dez anos de evolução. Dados confirmam que, em assintomáticos na faixa de risco intermediária, há até seis vezes mais eventos, na dependência do escore de cálcio encontrado. Por outro lado, quando a calcificação não está presente, o risco de eventos coronarianos adversos é muito baixo.

O impacto da informação advinda do escore de cálcio varia de acordo com a etnia, a idade e o sexo dos indivíduos avaliados. Por exemplo, em mulheres na fase de pré-menopausa, os valores de escore de cálcio devem ser menores quando comparados aos dos homens. Há evidências suficientes de que, diante de escore de cálcio elevado, em especial acima de 100, ou de situações em que o indivíduo fica acima do percentil 75 após ajuste para sexo e idade, o paciente seja considerado de maior risco e que a investigação prossiga com a realização de testes adicionais.

A presença de cálcio coronariano traduz a existência de doença coronariana, que deve ser abordada de forma mais incisiva com o objetivo de prevenir, impedir ou, ao menos, retardar a progressão da doença – e, dessa forma, tentar alterar seu prognóstico.

ECOCARDIOGRAFIA



A ecocardiografia possibilita a avaliação dos segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo, permitindo a detecção de alterações da contração segmentar em tempo real, tanto em repouso como durante o estresse. Essas alterações ocorrem segundos após a oclusão coronariana e persistem durante todo o processo isquêmico do miocárdio, sendo, dessa forma, um marcador específico de coronariopatia.

Assim, a ecocardiografia representa um excelente método de triagem em indivíduos com suspeita de DAC, bem como de estratificação de risco nos pacientes com a doença já diagnosticada, na análise do impacto de terapias de revascularização, na detecção de viabilidade miocárdica e no auxílio às decisões terapêuticas.

Além de afastar outras causas de dor precordial, como dissecção de aorta, pericardite e embolia pulmonar, o método fornece uma série de informações sobre a função ventricular esquerda e a viabilidade miocárdica, com importantes implicações terapêuticas e prognósticas em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).

ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE



O estresse cardiovascular causa isquemia miocárdica em regiões supridas por uma artéria com grau significativo de estenose e obedece a uma sequência de eventos conhecidos por cascata isquêmica, na qual ocorrem inicialmente fenômenos metabólicos, perfusionais, alterações da contração segmentar e, finalmente, alterações eletrocardiográficas e dor precordial. Os métodos disponíveis para a indução do estresse incluem o esforço físico (esteira ou bicicleta ergométrica), a estimulação atrial transesofágica e o uso de drogas vasodilatadoras (dipiridamol e adenosina) ou de estimulantes adrenérgicos (dobutamina).

Quando comparado ao teste ergométrico, o exame tem maiores sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC e apresenta valor clínico adicional na identificação e na localização da isquemia miocárdica, sem emitir radiação iônica.

O teste de esforço isolado, ou associado à cintilografia miocárdica ou à ecocardiografia, permanece como uma ferramenta útil para a avaliação das mulheres que conseguem realizar um bom nível de esforço. Entretanto, idosas são menos capazes de atingir um nível de esforço suficiente para uma adequada avaliação diagnóstica por apresentarem condições que frequentemente acarretam limitação física. Para essas mulheres, o estresse farmacológico com dobutamina e adenosina representa uma boa alternativa ou, ainda, com dipiridamol, ainda que este apresente uma acurácia um pouco menor.

A **figura 1** traz o exemplo de uma paciente com lesão grave da artéria descendente anterior e isquemia induzida pelo estresse com dobutamina. Como ocorre com outros métodos não invasivos, a sensibilidade da ecocardiografia sob estresse é maior em pacientes com doença multiarterial do que uniarterial, em indivíduos com infarto miocárdico prévio e naqueles com lesões >70% de obstrução. ▶

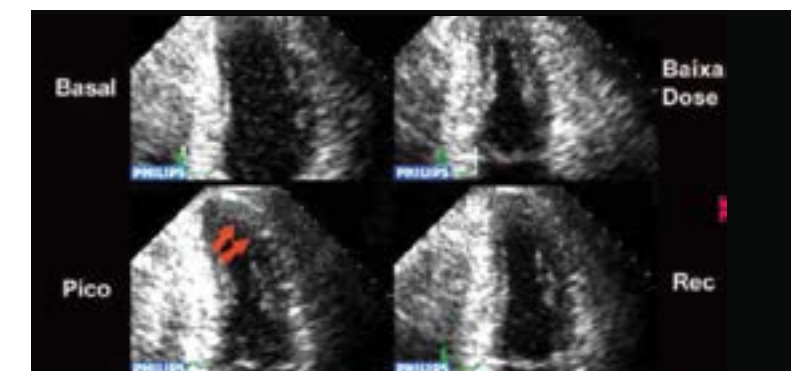


Figura 1. Exemplo de disposição da ecocardiografia em tela quádrupla, comparando as imagens no plano apical de duas câmaras, adquiridas no repouso no quadrante superior esquerdo, com baixa dose de dobutamina no quadrante superior direito, no pico do estresse no quadrante inferior esquerdo e na recuperação no quadrante inferior direito. Neste caso, a paciente apresentava motilidade segmentar normal em repouso, resposta hipercontrátil com baixa dose de dobutamina, presença de acinesia no segmento apical da parede anterior no pico do estresse (setas) e melhora da discinesia na recuperação, exemplificando um teste positivo para isquemia miocárdica.

Em pessoas com DAC, a função ventricular esquerda determinada pela ecocardiografia em repouso configura um excelente marcador de prognóstico de morte cardíaca, enquanto a isquemia induzida durante o estresse prediz efetivamente a recorrência de angina e de morte, de forma adicional à simples avaliação da função em repouso. Um estudo negativo de ecocardiografia sob estresse em pacientes com função ventricular esquerda normal ou levemente deprimida tem excelente valor preditivo negativo para morte e IAM, porém um teste positivo em indivíduos com disfunção em repouso confere risco de morte em um ano superior a 10%.

As variáveis obtidas pela ecocardiografia sob esforço, especialmente a mudança no volume sistólico final e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, apresentaram valor adicional como preditores de morte e IAM, confirmando o valor do método na avaliação prognóstica. Mulheres com testes positivos apresentaram 16,7 vezes mais chance de ter eventos isquêmicos do que aquelas com testes negativos.



As diretrizes mais recentes recomendam que pacientes capazes de realizar exercício adequado, devem iniciar investigação pelo teste ergométrico

TESTE ERGOMÉTRICO



Como exame inicial na avaliação não invasiva no diagnóstico da doença coronariana, o teste ergométrico apresenta a melhor relação custo-efetividade, tanto para o sexo feminino como para o masculino. Entretanto, o valor preditivo do exame está diretamente relacionado à prevalência da doença na população estudada. O teste tem alta frequência de resultados considerados "falso-positivos" para doença coronária obstrutiva no sexo feminino, variando de 38% a 67%, ante uma faixa de 7% a 44% no sexo masculino. A diferença encontrada no valor preditivo entre os sexos pode ser decorrente da menor prevalência da doença coronariana obstrutiva nas mulheres, na comparação com homens da mesma idade. Some-se a isso a menor capacidade funcional ao exercício, observada na ala feminina, principalmente em idosas, bem como à maior prevalência de doença não obstrutiva e de doenças de microcirculação. Vale salientar que prolapso da valva mitral, hipertrofia ventricular esquerda e variações hormonais são outras causas de testes sugestivos de isquemia na ausência de obstrução significativa nas coronárias. Por outro lado, o teste ergométrico apresenta baixa incidência de exames falso-negativos (de 12% a 22%) nas mulheres, em comparação com os resultados dos homens (de 12% a 40%).

A análise de outros dados obtidos no teste ergométrico, como a capacidade física ao exercício, as manifestações clínicas induzidas pelo esforço e os parâmetros hemodinâmicos, a exemplo de resposta cronotrópica, recuperação de frequência cardíaca na recuperação e resposta pressórica ao esforço, ajuda o clínico na avaliação diagnóstica e prognóstica da doença coronariana e pode ter significado importante na redução de falso-negativos encontrados no sexo feminino.

O escore de Duke incorpora três variáveis do exame para o cálculo do risco (magnitude do desnível do segmento ST, capacidade funcional e angina induzida ao esforço), sendo uma ferramenta importante na avaliação diagnóstica e prognóstica, sobretudo nas mulheres. A capacidade ao exercício durante o teste ergométrico constitui o parâmetro de maior valor prognóstico, tanto no sexo masculino como no feminino. Sabe-se que a tolerância ao exercício é menor nas mulheres do que

nos homens, notadamente na menopausa. Na análise de 5.721 pacientes assintomáticas submetidas a testes ergométricos limitados por sintomas, verificou-se que o risco de morte para as que não atingiram 85% da capacidade funcional em METS previstos para a idade dobrou em relação às que atingiram ou ultrapassaram o valor estabelecido.

As diretrizes mais recentes de investigação de doença cardiovascular na mulher recomendam que pacientes com eletrocardiograma basal normal, capazes de realizar exercício adequado, devem iniciar a investigação diagnóstica pelo teste ergométrico ou, na impossibilidade de seguir essa diretriz, por um método de imagem. O estudo Women demonstrou que, em mulheres consideradas de baixo risco, não há benefício em iniciar a investigação por exames de imagem em detrimento do teste ergométrico.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA



O exame emprega campos magnéticos que interagem com os átomos de hidrogênio presentes nas diferentes moléculas dos tecidos orgânicos para reproduzir a anatomia e a função das diferentes estruturas do corpo humano, como o coração.

Essa tecnologia não implica a exposição dos pacientes à radiação ionizante, o que a torna mais segura. Ademais, o meio de contraste utilizado não contém iodo em sua composição, facultando sua realização mesmo em pacientes com alergia a essa substância, e ainda diminui seu grau de toxicidade renal, embora não deva ser usado nos pacientes com insuficiência renal grave, caracterizada por clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min/1,73 m² – nesses casos, em especial se o indivíduo estiver sendo submetido à diálise, há possibilidade de desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica, doença com mau prognóstico, com alta taxa de letalidade e sem tratamento efetivo conhecido.

Nas demais situações, porém, a ressonância magnética cardíaca (RMC) oferece elevada segurança e a vantagem adicional de possibilitar a caracterização adequada do músculo cardíaco. Isso ocorre porque o meio de kontras-

te utilizado marca, com precisão, áreas de fibrose e necrose, notadamente nos casos pós-infarto, o que aumenta a contribuição do método para a pesquisa de doença coronariana.

A tecnologia atualmente disponível também permite a quantificação da velocidade e da intensidade de fluxo no sistema venoso e arterial, sendo uma excelente opção para a quantificação não invasiva precisa do débito cardíaco. Por todas essas características, a RMC vem ganhando grande destaque na pesquisa de doença coronariana dentro da prática clínica.

O diagnóstico de isquemia miocárdica pela RMC é feito com o uso de estresse farmacológico, por meio de agentes que elevam o trabalho cardíaco, como a dobutamina ou medicamentos que tenham efeito sobre o fluxo coronariano, tais como o dipiridamol e a adenosina.

Usa-se a dobutamina em doses com incrementos a cada três minutos, iniciando-se com 5 mcg/kg/min até um máximo de 40 mcg/kg/min. Seu efeito pode ser potencializado com a adição de atropina e metoprolol. Em tais casos, identifica-se a isquemia pela indução de defeitos da contratilidade, abordagem que, na literatura, mostra sensibilidade entre 78% e 91% e especificidade entre 62% e 100%. Alguns autores sugerem a injeção de gadolínio na etapa final, o que daria também a possibilidade de analisar a perfusão miocárdica e poderia aumentar a acurácia do exame.

A maior parte dos serviços, porém, opta por avaliar a perfusão com o uso de agentes que atuam sobre a circulação coronariana, uma vez que seu manejo é mais simples, e também porque existe um grande volume de dados comprovando a eficácia de tal estratégia. O exame inclui o registro de imagens sob a realização de estresse, que é atingido com a administração de 0,56 mcg/kg/min de dipiridamol, por quatro minutos, ou de 140 mcg/kg de adenosina, em seis minutos. Após a reversão do ▶

estímulo, podem-se registrar as imagens das fases de repouso e, então, é possível buscar a presença de déficits de perfusão transitórios ou persistentes.

Uma metanálise publicada em 2007, incluindo 37 estudos, apontou sensibilidade de 83%, por segmento, e 91%, por paciente, enquanto a especificidade era de 86%, por segmento, e de 81%, por paciente.

Além de permitir o diagnóstico, a RMC torna factível a quantificação da extensão da isquemia, que é classificada de forma semelhante aos demais métodos. Seu resultado ainda tem impacto prognóstico, uma vez que a sobrevivência livre de eventos é significativamente maior nos casos em que não há sinais de isquemia ou necrose, quando comparados aos casos em que a RMC mostra anormalidades.

Recentes estudos comparativos da RMC sob estresse farmacológico com a CM sob estresse farmacológico mostraram que se trata de estratégias de eficácia semelhante.

Os resultados disponíveis até o momento demonstram que a RMC apresenta equivalência dos resultados em homens e mulheres, o que é considerado um ponto favorável do método.



Os resultados da TC podem identificar subgrupos de maior risco

TOMOGRAFIA DE ARTÉRIAS CORONÁRIAS

Habitualmente, o estudo tomográfico é empregado para afastar ou documentar a presença de obstruções ou para elucidar situações que provoquem dúvida do ponto de vista clínico, tal como ocorre em indivíduos com dor torácica atípica na sala de emergência e também no confronto entre os resultados de exames não invasivos. Alguns autores postularam que os resultados da tomografia de coronárias (TC) poderiam ser menos favoráveis no sexo feminino, em virtude da diminuição de sua precisão, decorrente do fato de a mulher ter artérias mais finas.

Hoje, contudo, existem evidências disponíveis de que, nas mulheres acima de 60 anos, o poder preditivo negativo e a acurácia do exame seriam superponíveis aos resultados encontrados nos homens. Diversos trabalhos, por sua vez, citam que os cuidados com a redução da dose de radiação devem ser particularmente rigorosos no gênero feminino, especialmente nas jovens, nas quais o efeito deletério da radiação poderia ser mais acentuado. Isso ressalta a necessidade de fazer os exames com critérios de indicação, preparo adequado das pacientes e utilização de todos os recursos tecnológicos disponíveis.

Considerando os fatos relativos ao risco potencial da radiação e os resultados disponíveis na literatura, o consenso americano sobre o uso de métodos de imagem para o diagnóstico de doença coronariana em mulheres afirma que os resultados da TC podem identificar subgrupos de maior risco e que a ausência de obstrução ao estudo tomográfico implicou mortalidade de apenas 0,15 a 0,4% ao ano. Esse documento ainda destaca que obstruções graves, em especial nas mulheres com mais de 65 anos, predizem risco nos casos de maior extensão de doença.

PRINCIPAIS INDICAÇÕES DA RMC EM MULHERES

- Pacientes sintomáticas, com risco pré-teste intermediário a alto, que apresentem alterações do segmento ST no ECG de repouso e alterações no ECG de repouso ou que apresentem incapacidade funcional, que não sejam capazes de realizar atividades físicas corriqueiras.
- Pacientes sintomáticas com risco pré-teste indeterminado.
- Mulheres na pré-menopausa com incapacidade de realizar atividade física.

PRINCIPAIS INDICAÇÕES DA TOMOGRAFIA EM MULHERES

- Diante de resultados conflitantes de exames funcionais, tal como ocorre quando há discordância entre os resultados do teste ergométrico e da cintilografia de perfusão, ou se um desses exames mostrar acentuada discrepância em relação ao quadro clínico.
- Para investigação de doença coronariana em pacientes de risco baixo e intermediário que se apresentam com dor torácica na sala de emergência e ainda para a pesquisa da causa e insuficiência cardíaca de início recente.
- Na avaliação de sintomas em pacientes na fase tardia após procedimentos de revascularização do miocárdio.
- Na suspeita de origem anômala das artérias coronárias.

O PAPEL DA MEDICINA NUCLEAR NA AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DA MULHER

Para a escolha do método diagnóstico apropriado na investigação de DAC na mulher, o primeiro passo é a estratificação de risco cardiovascular, a chamada avaliação da probabilidade pré-teste, que deve guiar a estratégia diagnóstica. Além da faixa etária e dos fatores de risco, a presença de dor no peito ou de outro equivalente isquêmico, como dispneia, que não tenha origem pulmonar, aumenta a possibilidade de eventos.

Após a estratificação de risco, a escolha da estratégia diagnóstica sugerida por diretrizes sugere que mulheres consideradas de baixo risco não são geralmente candidatas para testes diagnósticos, exceto no início de prática de atividade física regular. Quando o risco se eleva para baixo a intermediário ou intermediário, tornam-se candidatas para a realização de um teste de esforço, desde que tenham boa capacidade funcional e tenham eletrocardiograma (ECG) basal normal e interpretável.

Mulheres consideradas de risco intermediário a alto ou alto e com ECG basal anormal (por alterações da repolarização ventricular) ou não interpretável (bloqueio de ramo esquerdo, ritmo de marca-passo, síndromes de pré-excitação e fibrilação atrial) são candidatas a exames de imagem que avaliem a perfusão miocárdica ao estresse, como a cintilografia de perfusão miocárdica (CM), a ecocardiografia de estresse, a ressonância magnética cardíaca de estresse e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), esta última ainda pouco empregada em nosso meio na prática cardiológica.

Dentre as técnicas da Medicina Nuclear que podem ser utilizadas para a avaliação de isquemia miocárdica e da função ventricular esquerda, destaca-se a cintilografia de perfusão miocárdica sob estresse físico ou farmacológico com sestamibi-tecnécio-99m, um radiofármaco que emite radiação gama.

CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA POR TÉCNICA TOMOGRÁFICA (SPECT)



O valor da cintilografia não invasiva na avaliação diagnóstica da mulher já foi muito bem estudado. A sincronização do ECG ao estudo da perfusão (gated-Spect) oferece informações em conjunto sobre a perfusão miocárdica e a função ventricular esquerda, melhorando consideravelmente a acurácia diagnóstica do método. Como é o caso de outras modalidades de imagem associadas ao estresse, a acurácia global da CM com exercício supera a do teste ergométrico na detecção de DAC obstrutiva, notadamente em mulheres.

O uso de programas de correção de atenuação trouxe ainda alguns ganhos na melhor diferenciação entre áreas de menor perfusão e artefatos técnicos causados por atenuação mamária, o que é considerado um dos desafios da técnica em mulheres. Assim, deve-se sempre iniciar a análise das imagens pela raw data antes da avaliação dos cortes tomográficos, pois, dessa forma, é possível verificar a sombra das mamas atenuando a área cardíaca.

A aquisição das imagens em decúbitos dorsal e ventral ou com posicionamentos diferentes das mamas (com e sem mamas "rebatidas"), bem como a análise em conjunto com as informações clínico-epidemiológicas e da prova funcional, pode ser de grande auxílio.

Outro motivo de menor acurácia diagnóstica é a injeção do radiofármaco em frequência cardíaca baixa, bem inferior à predita para a idade ao esforço. Mulheres incapazes de realizar um bom nível de exercício por falta de condicionamento ou por outras limitações do sistema musculoesquelético podem ser submetidas ao método com o uso de substâncias farmacológicas com efeito vasodilatador (dipiridamol, adenosina) e inotrópicas (dobutamina), como agentes indutores de isquemia.

O valor diagnóstico para a cintilografia sob estresse farmacológico mostrou-se elevado na detecção de obstrução significativa das coronárias femininas, com sensibilidade e especificidade iguais a 91% e 86%, respectivamente.

Ademais, pelo fato de os métodos funcionais, como a cintilografia, terem a cinecoronariografia invasiva como técnica padrão-ouro, que traz informações anatômicas, somando-se à menor realização de estudos invasivos em pacientes de baixo risco, observa-se uma maior sensibilidade e uma menor especificidade na maioria dos estudos publicados.

Certamente, os exames de mulheres com sintomas típicos ou com isquemia comprovada por prova funcional não devem ser chamados de falso-positivos, já que há isquemia, apenas não ocasionada por estenoses em artérias coronárias epicárdicas.

Diversos estudos comprovaram o valor prognóstico da CM na estratificação de risco de eventos cardiovasculares, muitas vezes permitindo a reclassificação de risco em até 36% em relação ao escore de Duke, principalmente no risco intermediário, obtido por variáveis provenientes do teste ergométrico. Isso sugere que as informações adicionais da CM podem reorientar o manejo clínico em quase uma em cada três mulheres.

Algumas variáveis da CM auxiliam a estratificação de risco de eventos como a determinação da magnitude das alterações perfusionais – transitórias, para eventos isquêmicos, e persistentes, para morte cardiovascular – nas alterações da contratilidade ventricular esquerda global e regional, quando presentes, nos valores da FEVE em repouso e após o estresse, bem como na presença de queda maior que 5% após o estresse em relação ao basal. Esses achados, porém, devem ser analisados com cautela, pois podem ser influenciados por artefatos técnicos.

Outra variável que acrescenta risco é a presença de dilatação da cavidade do VE após o estresse – Transient Ischemic Dilation (TID) –, podendo sugerir isquemia subendocárdica, sem afastar doença multiarterial.

A magnitude das alterações da perfusão pode ser estimada de forma qualitativa, por atribuições de intensidade e extensão dos defeitos perfusionais, ou

de forma quantitativa, por escores nas fases basal, após o estresse e, ainda, do diferencial entre as fases, ou por estimativas sobre a percentagem da área miocárdica acometida, como a determinação da carga isquêmica, em cada fase também vêm sendo muito empregadas para estratificar o risco de eventos.

Sabe-se que uma área acometida após o estresse $\geq 10\%$ ou o diferencial da área acometida entre a fase de estresse em relação à basal $\geq 10\%$ refletem defeitos perfusionais importantes e que necessitam de mudanças na estratégia terapêutica ou, ao menos, otimização.

A **figura 2** ilustra achados perfusionais após a fase de estresse em mulher diabética com 62 anos e dor torácica aos médios esforços.

Um estudo prévio publicado com 7 mil mulheres que realizaram CM mostrou que, quando o exame era normal ou considerado de baixo risco, o risco anual de morte ou infarto não fatal ficava abaixo de 1%, em contraste com uma taxa de eventos muito maior, de 5% ao ano, naquelas em que a perfusão miocárdica se mostrava anormal ou, ainda, superior, em mulheres diabéticas.

Mulheres com diabetes, mesmo com perfusão normal, têm maior mortalidade quando comparadas aos homens com a doença em geral, 1,6% versus 0,8%, respectivamente. As diabéticas com alterações perfusionais consideradas acentuadas apresentaram taxa de mortalidade anual de 8,5%, ante 6,1% nas não diabéticas. O risco é ainda maior nas pacientes dependentes de insulina.

TOMOGRÁFICA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)



O estudo da perfusão miocárdica com PET é uma técnica de imagem em Medicina Nuclear mais recente, que, com sua elevada resolução espacial, melhora a qualidade da imagem e a acurácia para a detecção de doença coronariana epicárdica em mulheres, em especial nas obesas.

Ao mudar o foco de detecção de estenoses nas artérias coronárias para avaliação de limitações do fluxo sanguíneo, técnicas de imagem cardíaca com PET estão emergindo para investigar os fatores envolvidos no espectro da doença isquêmica cardíaca em mulheres.

A capacidade de medir o fluxo sanguíneo em cada região do miocárdio, de acordo com o território de irrigação coronariana, torna esse método muito útil para portadoras de doença multiarterial. A técnica permite verificar o movimento das paredes ventriculares no pico de hiperemia sob estresse por vasodilatador e avaliar a reserva de fluxo na coronária, verificando, assim, a microcirculação local e a função do endotélio.

O estudo Wise evidenciou que diversos mecanismos contribuem para a manutenção dos sintomas e uma pior evolução em mulheres sem evidência de lesões obstrutivas nas artérias coronárias epicárdicas. A disfunção microvascular da árvore coronariana, em parte, é responsável pelos achados paradoxais de muitos sintomas e pela alta mortalidade na ausência de obstruções significativas arteriais.

Apesar de homens e mulheres terem quantidade de placas coronarianas semelhantes, estudos com ultrassom intravascular e análise patológica demonstraram a limitação dos testes tradicionais na avaliação do risco no sexo feminino. Isso ocorre por conta de maior prevalência de alterações no remodelamento das artérias coronárias femininas, mais disfunção endotelial, com incapacidade de as artérias e ▶

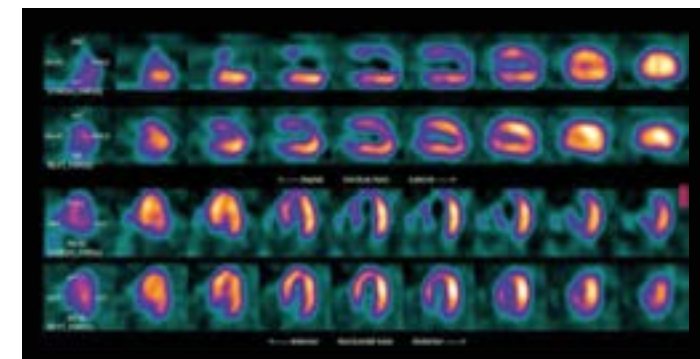


Figura 2. Presença de hipocaptção reversível do radiofármaco nas paredes anterior e anteroseptal do VE, de grande extensão e intensidade (35% de carga isquêmica), com dilatação da cavidade na fase após o estresse e importante queda da FEVE (de 67% para 47%).

RECOMENDAÇÕES PARA INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR NA MULHER*

- Para as mulheres sintomáticas com risco intermediário a alto de doença isquêmica cardíaca e com alterações do segmento ST no ECG basal, incapacidade funcional ou teste ergométrico com resultado indeterminado ou considerado de risco intermediário, o estudo da perfusão miocárdica sob estresse com Spect ou PET é recomendado para a identificação de DAC obstrutiva e estimativa de prognóstico (classe I; nível de evidência B).
- Devem-se utilizar, sempre que possível, técnicas com redução da dose de radiação em todas as mulheres que se submetem ao estudo da perfusão miocárdica sob estresse por razões clínicas, conforme indicação pelos critérios de uso apropriado (classe I; nível de evidência C).
- De acordo com estudos prévios, marcadores indicativos de elevado risco de eventos, quando presentes no estudo da perfusão miocárdica, devem ser descritos no laudo (classe I; nível de evidência C).

Ref.: Consenso de junho de 2014.



O estudo com PET melhora a qualidade da imagem e acurácia para a detecção de doença coronariana.

arteríolas se dilatam em resposta à produção limitada de óxido nítrico pelo endotélio, e menor tamanho de artérias coronárias das mulheres por superfície corporal, em comparação aos homens, o que, posteriormente, promove mais sintomas secundários a estenoses ou à disfunção endotelial.

Com a mudança de foco na detecção de obstruções fluxo-limitantes para a investigação de disfunção endotelial, alterações na reserva de fluxo das coronárias e alterações microvasculares, o exame de PET passa a ter papel importante na avaliação da doença isquêmica cardíaca na mulher, estimando o fluxo absoluto em repouso e ao estresse, além de determinar medidas de reserva de fluxo miocárdico.

Uma evidência de diminuição da reserva de fluxo (definida como <1,9-2,0) sugere disfunção microvascular, o que tem particular utilidade no manejo clínico de mulheres com sintomas e alterações nas provas funcionais sugestivas de isquemia e sem doença coronariana obstrutiva.

Além disso, a técnica tem a habilidade intrínseca de correção de artefatos por atenuação mamária ou de partes moles, comumente observadas em mulheres obesas. Estudos previamente publicados descrevem sensibilidade e especificidade elevadas, com acurácia diagnóstica geral de 90%, quando o método é empregado na doença multiarterial e, especialmente, em pacientes do sexo feminino com sobrepeso.

Tal como acontece com a Spect, porém com menos trabalhos publicados, o método tem valor prognóstico semelhante e está associado a eventos cardiovasculares na evolução.

Na presença de alteração perfusional considerada moderada/ acentuada, o risco de eventos aumenta, chegando a 11,5%.

OUTRAS APLICAÇÕES DA MEDICINA NUCLEAR NA AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA DE MULHERES

A miocardiopatia "em ampulheta", também chamada de miocardiopatia de Takotsubo ou síndrome do coração partido, é uma condição que pode acometer mulheres após a menopausa e está associada a estresse súbito, emocional ou físico. Em 80-100% dos casos, ocorre em mulheres de 61-76 anos e geralmente relaciona-se com a deficiência estrogênica.

As pacientes apresentam sinais e sintomas de IAM, mas sem obstrução de artéria coronária epicárdica demonstrável. A característica mais frequente dessa cardiomiopatia de estresse é a disfunção ventricular esquerda, muitas vezes grave, com o clássico balonismo apical, que se assemelha a um instrumento de pesca japonesa (Takotsubo), usado como armadilha de polvos – daí o nome da síndrome.

O diagnóstico inclui hipocinesia, acinesia ou discinesia nos segmentos médios do ventrículo esquerdo, com ou sem envolvimento apical, anormalidades da contração regional, que podem se estender além de um território de distribuição vascular, e, com frequência, ausência de doença coronariana obstrutiva ou de evidência angiográfica de ruptura aguda de placa. Podem-se observar ainda alterações de ECG (por exemplo, elevação do segmento ST e inversão da onda T) e/ou discreta elevação de troponinas. Caracteristicamente, esses achados contráteis são transitórios, revertendo-se em dias ou em poucas semanas.

COMO A MEDICINA NUCLEAR CONTRIBUI COM A INVESTIGAÇÃO DA CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO

Cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123 (I-123-MIBG), um análogo estrutural da norepinefrina, que permite avaliar a função neuronal adrenérgica cardíaca de forma não invasiva. Um estudo prévio associou a predisautonomia adrenérgica como possível mecanismo responsável por essa cardiomiopatia.

PET com 18-fluordesoxiglicose (FDG) é outra técnica útil e que mostra discrepância entre a perfusão preservada e a re-

dução na utilização de glicose na cardiomiopatia de Takotsubo, comumente conhecida como mismatch inverso de fluxo-metabolismo. Isso pode sugerir que a alteração apical com padrão de ampulheta represente uma condição metabólica transitória do metabolismo da glicose em nível celular, muito mais do que uma alteração da contratilidade por doença estrutural do miocárdio. Essa condição possivelmente se associa a uma diminuição da glicose metabólica por deficiência da microcirculação coronariana, seguida de atordamento miocárdico prolongado.

AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE DAS DROGAS UTILIZADAS EM TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS

No sexo feminino, vem-se observando expressivo aumento no número de pacientes portadoras de neoplasias mamárias. Novos agentes antitumorais resultaram em significativos benefícios de sobrevida para essas pacientes. No entanto, vários medicamentos podem ter graves efeitos colaterais cardiovasculares.

A ventriculografia radioisotópica, técnica de Medicina Nuclear também conhecida como estudo da função ventricular com radionúcleos, realizada de forma seriada, tem sido muito utilizada nesse contexto, pois estima a FEVE com alta reprodutibilidade e baixa variabilidade entre observadores. A diminuição da FEVE, contudo, é uma manifestação relativamente tardia da lesão miocárdica.

A cintilografia cardíaca com I-123-MIBG vem sendo considerada como técnica que permite abordagem precoce. Com boas reprodutibilidade e sensibilidade, esse método detecta anormalidades da inervação adrenérgica do miocárdio antes de a função ventricular esquerda diminuir. ■

Na era da Genômica

Mais de 200 exames genéticos nas áreas de Oncologia, Cardiologia, Neurologia, Pré e Neonatal, Hematologia, Genética Médica, Endocrinologia e Psiquiatria

- Maioria dos exames realizados a partir de amostra de sangue ou saliva
- Exames realizados onde desejar através do serviço de Atendimento Móvel
- Consultas genéticas com especialistas através do nosso Cuidar Digital
- Assessoria médica para discussão de casos clínicos
- Plataforma exclusiva com palestras, atualizações e webmeetings sobre Genética
- Novos credenciamentos com cobertura pelos principais convênios nacionais



Para saber mais, acesse:

<https://www.fleurygenomica.com.br/exames/Genetica-medica>

ou aproxime a câmera do seu celular no QR code.

Novidades na Genômica

Novos exames para triagem neo natal e avaliação da infertilidade já estão disponíveis em nossa plataforma e unidades do Grupo Fleury.

Triagem neonatal molecular (DNA Bebê)

Painel Genético para *NewBorn Screening* ou Triagem Neonatal realiza o teste mais de 400 genes diferentes e permite o diagnóstico de mais de 350 doenças genéticas que podem aparecer nos primeiros anos de vida.

Saiba mais:



Painel Genético para Portador de Doenças Recessivas

Painel Genético para Portador de Doenças Recessivas é realizado o sequenciamento genético de 330 genes de doenças de herança Autossômicas Recessivas ligada ao cromossomo X.

Saiba mais:



Paixão pelas pessoas, e pelo que fazemos.



A evolução do diagnóstico dos

ERROS INATOS DO METABOLISMO

Avanço das metodologias e advento da genética **ampliaram as respostas para esses casos**

No início do século passado, o médico inglês Sir Archibald Garrod atendeu um bebê que apresentava urina escura. Investigando o quadro em outras famílias, ele descobriu a via metabólica associada à alcaptonúria e sua relação com uma herança mendeliana. Já em 1934, uma mãe procurou o médico Asbjörn Fölling porque seus dois filhos apresentavam um odor estranho e deficiência intelectual, o que culminou na primeira descrição da fenilcetonúria. Duas décadas depois, Bickel e sua equipe introduziram, para esses pacientes, a restrição da fenilalanina na alimentação, que se mostrou um tratamento eficaz.

O conhecimento de que uma deficiência intelectual poderia ser prevenida por um diagnóstico precoce e pelo tratamento dietético levou ao desenvolvimento do primeiro programa de triagem neonatal, em 1960, pelo biólogo Robert Guthrie. A partir de então, o projeto se expandiu ao redor do mundo até um ponto em que, com o uso de tecnologias cada vez mais modernas, é possível triar precocemente um grande número de doenças raras (1:1.500 nascimentos), conhecidas como erros inatos do metabolismo (EIM).

De etiologia genética, os EIM associam-se à deficiência de componentes intracelulares importantes para diversas vias metabólicas, como enzimas, cofatores e transportadores, o que pode ocasionar o acúmulo de uma substância tóxica ou a redução da capacidade de síntese de compostos essenciais ou da produção de energia.

Essas condições exibem amplo espectro clínico e geralmente afetam múltiplos sistemas. Embora os sintomas possam se iniciar em qualquer idade – desde intraútero até a fase adulta –, cerca de 80% dos casos se manifestam nos dois primeiros anos de vida.

As alterações neurológicas, incluindo crises epiléticas, distúrbios do movimento, deficiência intelectual e hipotonia, entre outras, são sinais comuns encontrados nos pacientes. Tanto é assim que os EIM respondem por cerca de 5 a 10% dos casos de distúrbios do desenvolvimento intelectual de etiologia genética. Já outras manifestações sistêmicas ocorrem em cerca de 70% dos quadros, tendo as disfunções hepática e renal, os distúrbios do crescimento, as alterações hematológicas e as manifestações cardíacas, cutâneas e osteoarticulares como os principais sintomas.

PERÍODO PRÉ-NATAL

Algumas anormalidades detectadas na ultrassonografia obstétrica podem indicar a possibilidade de um EIM ainda na gestação. A hidropsia fetal, por exemplo, pode ser identificada em fetos com doenças do depósito lisossômico, como as mucopolissacaridoses, a doença de Gaucher e a gangliosidose GM1. Para toda suspeita de doença genética no pré-natal, recomenda-se a confirmação por amniocentese ou biópsia de vilos coriais.

RECÉM-NASCIDOS

Muitos EIM se manifestam ainda no primeiro mês de vida. Contudo, a maioria dos neonatos acometidos aparentam ser saudáveis ao nascimento, pois os metabólitos decorrentes do quadro podem ser depurados pela circulação placentária durante o período intrauterino. O acúmulo dessas substâncias começa apenas após o nascimento, com um período assintomático de duração variável.

Os sintomas nos recém-nascidos são inespecíficos e incluem letargia, sucção débil, vômitos, respiração anormal, hipotonia e crises epiléticas, só para citar alguns. Tais sinais se confundem com os de um quadro infeccioso nessa faixa etária. Assim, devem levantar a suspeita de uma doença metabólica especialmente se associados a condições como hipoglicemia inexplicada, alterações da função hepática, acidose metabólica e encefalopatia ou, então, a uma má resposta ao tratamento antibiótico. Nesses casos, a hipótese de EIM tem de ser aventada mesmo em um bebê com resultados normais na triagem neonatal. ▶



CRIANÇAS

A maioria das doenças apresentadas no período neonatal costuma se manifestar de forma similar ou com menor gravidade durante a infância. Nessa fase, podem ser notadas características dismórficas associadas ao quadro, que não são de fácil identificação ou que não estavam presentes ao nascimento. O atraso global do desenvolvimento ou a regressão de habilidades já adquiridas configuram sinais importantes nesse grupo etário.

ADOLESCENTES E ADULTOS

Ocasionalmente, um EIM pode se manifestar apenas na adolescência ou na fase adulta, como as doenças de depósito lisossômico de origem no adulto. Tais pacientes podem ter uma atividade enzimática residual que possibilita um acúmulo muito lento de metabólitos tóxicos, com sintomas mais tardios.



Muitos EIM se manifestam ainda no primeiro mês de vida.

Contudo, a maioria dos neonatos acometidos aparentam ser saudáveis ao nascimento, pois os metabólitos decorrentes do quadro podem ser depurados pela circulação placentária durante o período intrauterino

DIAGNÓSTICO DESAFIADOR

O diagnóstico dos EIM constitui um desafio na prática clínica devido ao número e à variedade das doenças desse grupo, que têm fenótipo amplo e inespecífico, mimetizando até mesmo condições mais comuns.

Assim, o primeiro passo para direcionar a solicitação de exames laboratoriais é determinar se a enfermidade está associada a defeitos no metabolismo de pequenas moléculas ou de organelas. Pacientes com doenças de pequenas moléculas costumam apresentar quadro agudo, precisando de intervenções de emergência. Já aqueles com alteração do metabolismo de organelas comumente cursam com manifestações neurológicas ou neuromusculares progressivas, organomegalias e disfunções hepáticas, relacionadas ou não a distormorfismos. Contudo, estas últimas também podem, eventualmente, levar a crises metabólicas, sendo a hipoglicemia e a acidose as descompensações mais frequentes.

Muitos exames laboratoriais são úteis como marcadores de estresse metabólico e, portanto, devem ser solicitados, no início, para todos os pacientes na suspeita de um possível EIM. Os resultados desses testes auxiliam o raciocínio clínico, a identificação de uma categoria de doenças e o direcionamento para a escolha de outros métodos diagnósticos mais específicos (tabela 1). Nesse sentido, as pesquisas de aminoácidos no plasma e de ácidos orgânicos na urina e o perfil de acilcarnitinas (tabela 2), assim como a pesquisa de ácidos graxos de cadeia muito longa e a dosagem de carnitina, são os testes de maior utilidade.

Em casos particulares, a medida de atividades enzimáticas, a análise histopatológica, a avaliação do líquido cefalorraquidiano e os estudos de Neuroimagem, com destaque para a ressonância magnética (RM) e para a RM com espectroscopia, podem ser necessários para alcançar o diagnóstico específico.

Tabela 1. Exames úteis para investigação inicial na suspeita de um EIM

	SANGUE
Hemograma	Mostra alterações presentes em alguns EIM, sobretudo em defeitos no metabolismo de organelas. Uma pancitopenia, por exemplo, fala a favor de doença de Gaucher.
Função hepática, incluindo coagulograma	Sugere alterações presentes em diversos quadros, como defeitos de oxidação de ácidos graxos, tirosinemia tipo 1 e intolerância hereditária à frutose.
Função renal, eletrólitos e gasometria (equilíbrio ácido-básico)	A presença de um quadro de acidose metabólica com aumento do <i>ânion gap</i> pode estar relacionada com o acúmulo de ácidos orgânicos. O achado deve ser avaliado em conjunto com outros parâmetros metabólicos, como glicemia, cetose, lactatemia e amonemia. As acidemias orgânicas são o principal grupo de doenças que cursam com acidose metabólica e cetose, enquanto a presença de acidose e hipoglicemia sem cetose pode ser encontrada nos defeitos de oxidação dos ácidos graxos mitocondriais.
Glicose	Muitas doenças metabólicas cursam com hipoglicemia grave, desde os quadros mais característicos que afetam o metabolismo dos carboidratos, como as doenças de depósito do glicogênio, os defeitos de gliconeogênese e os de oxidação mitocondrial de ácidos graxos, até as acidúrias orgânicas e algumas aminoacidopatias. Na avaliação desses casos, deve-se considerar se há cetose associada ao quadro. Ademais, obter a história do tempo decorrido entre a alimentação e a evolução para hipoglicemia pode auxiliar o raciocínio diagnóstico – uma hipoglicemia pós-prandial ou após curto período de jejum está geralmente associada à superutilização da glicose, como ocorre no hiperinsulinismo, enquanto hipoglicemia após jejum prolongado (acima de 8h) sugere defeito de oxidação dos ácidos graxos. Uma queda dos níveis glicêmicos em um período intermediário (4-8 horas de jejum), por sua vez, é mais característica de uma glicogenose ou de uma doença que afeta a gliconeogênese.
Amônia	O nível plasmático de amônia deve ser dosado em todo paciente com alteração do nível de consciência ou encefalopatia, em especial crianças. A hiperamonemia pode ser causada por muitas condições não metabólicas, incluindo doença hepática, <i>shunt</i> porto-cava e intoxicação por ácido valproico, entre outras. Contudo, uma elevação importante, de 10 a 100 vezes o limite superior de normalidade, pode se associar a defeitos do ciclo da ureia. Outros EIM, como as acidemias orgânicas e os defeitos mitocondriais de oxidação dos ácidos graxos, também resultam em hiperamonemia, mas, em geral, menos significativa.
Lactato	O equilíbrio fisiológico do ácido láctico circulante pode ser perturbado por condições metabólicas e não metabólicas. A acidose láctica é mais frequentemente provocada por hipóxia tecidual devido a um suprimento inadequado de oxigênio, que pode ocorrer por causas diversas, como choque hipovolêmico ou cardiogênico. Tais quadros não costumam ser acompanhados de cetose. Uma vez excluídas etiologias não metabólicas de hiperlactatemia, as causas mais comuns são os defeitos de oxidação dos ácidos graxos, as acidemias orgânicas e, mais raramente, os defeitos do ciclo da ureia. Outros quadros relacionados a uma elevação persistente de lactato são as doenças que afetam a gliconeogênese ou o armazenamento do glicogênio, o ciclo de Krebs ou o metabolismo do ácido pirúvico.
Creatinoquinase (CK total)	Associa-se à cardiomiopatia e pode estar elevada em condições metabólicas como defeitos de oxidação dos ácidos graxos, acidemias orgânicas e doenças de armazenamento do glicogênio, entre outras.
	URINA
Cetonas	A cetonúria, um aumento da excreção urinária de cetonas, pode ser encontrada de forma fisiológica na infância e na adolescência, quando não se acompanha de marcadores de estresse metabólico, como a acidose metabólica, a hiperlactatemia ou a hipoglicemia. Contudo, cetonúrias graves, com acidose associada, devem levantar a suspeita de um EIM. Já em recém-nascidos, a cetonúria não deve ser considerada um achado normal.

Tabela 2. Investigação bioquímica avançada para EIM

	MÉTODO	EXEMPLOS DE EIM COM ALTERAÇÃO NO TESTE
Pesquisa de aminoácidos no plasma	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem	Doença da urina do xarope de bordo, fenilcetonúria, tirosinemia tipo 1, algumas doenças do ciclo da ureia, acidemias orgânicas
Pesquisa de ácidos orgânicos na urina	Cromatografia gasosa, tendo, como detector, o espectrômetro de massa (GC/MS)	Aminoacidopatias, acidemias orgânicas, distúrbios de oxidação dos ácidos graxos
Perfil de acilcarnitinas	Análise por injeção de fluxo, acoplada à espectrometria de massas em tandem (FIA-MS/MS)	Acidemias orgânicas e distúrbios de oxidação dos ácidos graxos

TRIAGEM NEONATAL DIAGNOSTICA PRECOCEMENTE PARA TRATAR DE FORMA MAIS EFETIVA

A triagem neonatal, também conhecida como teste do pezinho, tem a finalidade de detectar, em recém-nascidos pré-sintomáticos, anormalidades laboratoriais que permitem diagnosticar diversas doenças, incluindo muitos EIM.

Nos últimos anos, com os avanços nas técnicas laboratoriais, como o advento da espectrometria de massas em tandem, que possibilita a identificação de vários compostos em uma única análise realizada em poucos minutos, o número de doenças

possíveis de serem rastreadas foi significativamente ampliado. Ademais, com a utilização de técnicas de análise do DNA, alguns resultados bioquímicos anormais podem ser confirmados pela pesquisa molecular associada.

No Grupo Fleury, o teste de triagem neonatal ampliada é útil no diagnóstico de mais de 30 doenças tratáveis ou que podem ter sua evolução modificada com a detecção precoce. Está indicado para todos os recém-nascidos, independentemente de seu estado de saúde,

devendo ser realizado a partir do segundo dia de nascimento e, preferencialmente, antes do quinto dia de vida.

Os recursos empregados conferem elevada sensibilidade e especificidade ao método, com redução do número de resultados falsamente anormais. Contudo, uma triagem neonatal normal não exclui completamente a presença de uma doença metabólica e, diante da suspeita clínica, a investigação laboratorial deve se impor.

Em cerca de 0,5% dos casos, pode haver necessidade de coleta de nova amostra para a complementação do estudo ou para a confirmação de resultados.



Doenças pesquisadas pela triagem neonatal ampliada no Grupo Fleury:

Aminoacidopatias:

- Hiperfenilalaninemias
- Leucinose
- Hipermetioninemia
- Homocistinúria
- Hiperornitinemia
- Citrulinemia
- Tirosinemia

Acidemias orgânicas:

- Acidemias metilmalônicas e defeitos de síntese de cobalamina
- Acidemias propiônicas
- Acidemia glutárica tipo I
- Deficiência de múltiplas desidrogenases (MADD ou acidemia glutárica II)
- Acidemia 2-hidroxibutírica
- Acidemia isovalérica
- Acidemia arginossuccínica
- Deficiência de metilcrotonil-CoA carboxilase
- Acidemia metilglutacônica

Galactosemias:

- Deficiência de galactose-1-fosfato uridil transferase e variantes
- Deficiência de galactokinase
- Deficiência de galactoeptimerase

Defeitos da betaoxidação de ácidos graxos:

- Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia média (MCAD)
- Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia curta (SCAD)
- Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia longa (VLCAD)
- Deficiência da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCHAD/SCHAD)
- Deficiência da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD)
- Deficiência de proteína trifuncional (TPD)
- Deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase
- Deficiência de carnitina palmitoil transferase tipo 1 (CPT1)
- Deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase

Doenças hematológicas:

- Hemoglobinopatias S (anemia falciforme), C e E
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

Doenças endocrinológicas:

- Hipotireoidismo
- Deficiência de 21-hidroxilase (hiperplasia adrenal congênita)

Outras doenças:

- Deficiência de biotinidase
- Fibrose cística ou mucoviscidose
- Imunodeficiência combinada grave (SCID)

O PAPEL DAS TÉCNICAS GENÉTICO-MOLECULARES

Os avanços em genética nos últimos anos tiveram grande impacto na compreensão dos EIM e na classificação dessas doenças. Devido à vasta heterogeneidade clínica e à complexidade da abordagem tradicional para a investigação desses quadros, a tecnologia do sequenciamento de nova geração (NGS) mudou o paradigma no diagnóstico de tais condições, que se beneficiaram com o advento dessa metodologia.

Para muitos EIM, não há um marcador específico ou, quando existe, pode estar associado a uma investigação invasiva, cara ou de pouca disponibilidade na rotina. Nesse contexto, os testes genéticos têm se mostrado frequentemente de grande utilidade para aumentar a acurácia diagnóstica, auxiliar a determinação prognóstica e permitir aconselhamento genético da família do indivíduo acometido. Ademais, na era da medicina personalizada, tal método pode contribuir para o advento de terapias genótipo-específicas.

No Fleury Genômica (Grupo Fleury), o painel genético para EIM contempla a análise dos genes associados às principais doenças deste grupo, visando ao diagnóstico e à instituição de tratamento precoces. Pode ser indicado como recurso inicial para a pesquisa genética em pacientes com essas suspeitas. Quando o painel genético específico não encontra uma variante patogênica que permita a conclusão diagnóstica, o sequenciamento do exoma, ou seja, de todos os éxons do genoma humano, constitui ainda um recurso importante na avaliação diagnóstica dos EIM. Vale lembrar que o exoma, realizado também por NGS, inclui a análise de SNV, indel e CNV, além da técnica de Sanger que, quando aplicável, tem o objetivo de confirmar a presença e avaliar a segregação das variantes encontradas, utilizando uma análise em conjunto dos resultados das amostras do paciente e dos seus genitores, se disponíveis. ▶

Ficha técnica

PAINEL GENÉTICO PARA EIM

Metodologia: NGS, que permite a identificação de variantes de nucleotídeo único (SNV), pequenas inserções e deleções (indel), bem como variações no número de cópias (CNV) que compreendam dois ou mais éxons dos genes estudados. Não inclui análise por MLPA.

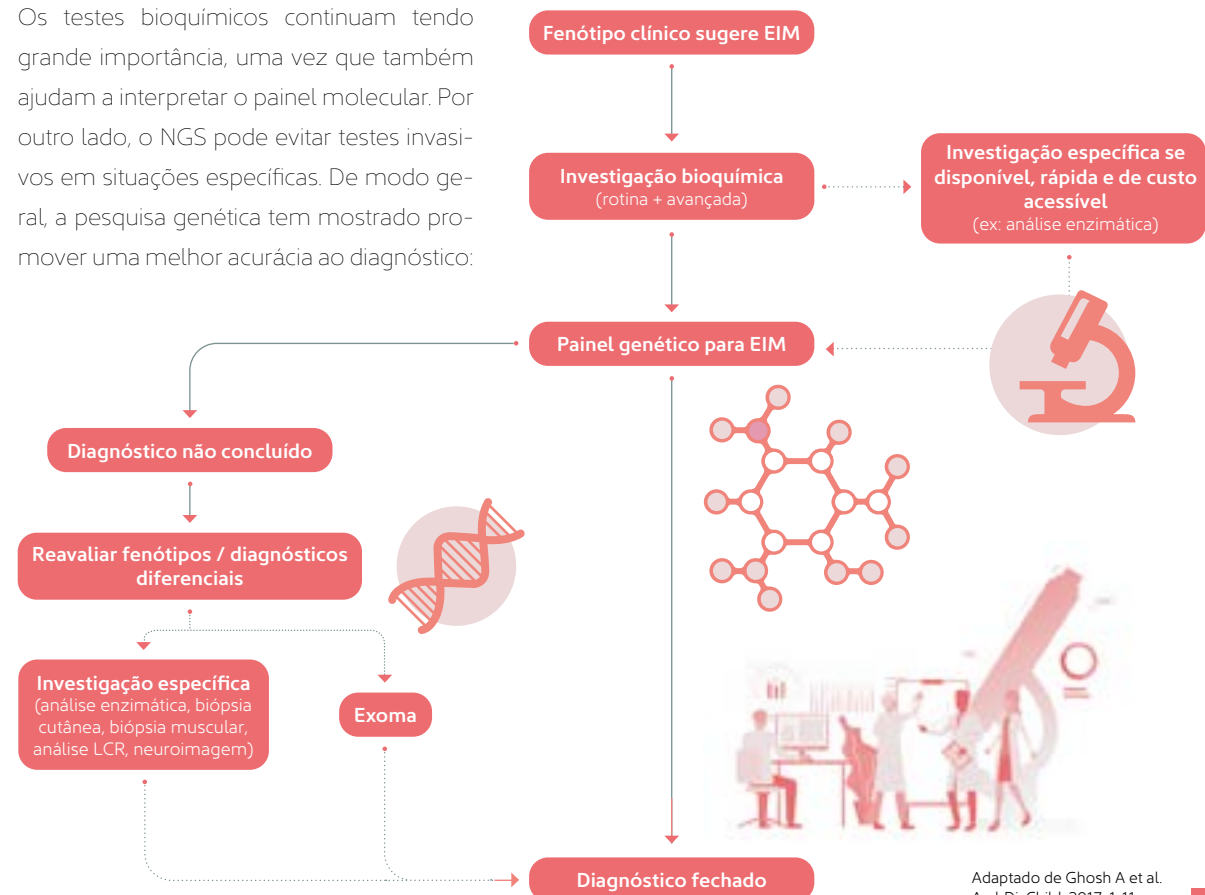
Amostra: SANGUE OU SALIVA

Genes avaliados: ABCC8; ABCD1; ACADM; ACADVL; ACAT1; AGL; ALDH7A1; ALDOB; ARG1; ARSA; ARSB; ASL; ASS1; ATP7A; ATP7B; BCKDHA; BCKDHB; BCKDK; BTD; CBS; CPS1; CPT1A; CPT2; CTNS; CYP11B1; CYP21A2; CYP27A1; DBT; DLD; ETFA; ETFB; ETFDH; ETHE1; FAH; FBPI; FOLR1; G6PC; G6PD; GAA; GALE; GALK1; GALT; GAMT; GATM; GBA; GBE1; GCDH; GCK; GLA; GLB1; GUSB; GYS2; HADH; HADHA; HADHB; HLCS; HMGCL; HMGCS2; HPD; IDS; IDUA; INSR; IVD; KCNJ11; LIPA; LMBRD1; MMAA; MMAB; MMACHC; MMADHC; MOCOS1; MPI; MTHFR; MTR; MTRR; MUT; NAGLU; NAGS; NPC1; NPC2; OTC; OXCT1; PAH; PCBD1; PCCA; PCCB; PGM1; PHGDH; PHKA2; PSAT1; PSPH; PTS; PYGL; QDPR; SGSH; SI; SLC16A1; SLC19A2; SLC19A3; SLC22A5; SLC25A13; SLC25A15; SLC25A20; SLC2A1; SLC2A2; SLC37A4; SLC46A1; SLC52A2; SLC52A3; SLC7A9; SMPD1; TAT; TCN2; TPP1.

Prazo de resultados: em até 30 dias

COMO O NGS PODE SER INCORPORADO AO ALGORITMO DIAGNÓSTICO DOS EIM:

Os testes bioquímicos continuam tendo grande importância, uma vez que também ajudam a interpretar o painel molecular. Por outro lado, o NGS pode evitar testes invasivos em situações específicas. De modo geral, a pesquisa genética tem mostrado promover uma melhor acurácia ao diagnóstico:



Adaptado de Ghosh A et al. ArchDisChild. 2017; 1-11.

Tele**Medicina**



Consultas Genéticas Online

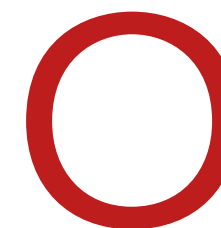
Por meio da nossa plataforma de telemedicina **Cuidar Digital**, é possível o Aconselhamento Genético, preservando o conforto e a segurança dos seus pacientes.

- ▣ Total interação com o médico geneticista
- ▣ Assessoria médica para discussão do caso
- ▣ Flexibilidade de horários das consultas
- ▣ Exames realizados pelo nosso serviço de atendimento domiciliar

Um cuidado a mais do Fleury Genômica com seus pacientes

A VOLTA DO SARAMPO

Depois de anos de combate ao sarampo, o *Measles morbillivirus* voltou a circular no Brasil, desafiando médicos e autoridades sanitárias a **buscarem novas ações e ferramentas diagnósticas para suplantar os riscos da doença**



sarampo, uma das doenças mais contagiosas de que se tem conhecimento, exige uma estratégia bélica para ser combatido. Afinal, numa população 100% suscetível, um caso produz de 12 a 18 novos casos. Durante muitos séculos, a doença apresentou comportamento endêmico em todo o mundo e foi causa de grande morbimortalidade, principalmente entre crianças. A partir dos anos 60, entretanto, com a introdução da vacina antissarampo, o número de ocorrências caiu drasticamente nas décadas seguintes.

No Brasil, a imunização atingiu uma extensão territorial a partir de 1973, com a instituição do Programa Nacional de Imuniza-

ções que, contudo, ainda apresentava dificuldades em obter coberturas adequadas, tanto que a década de 1980 foi marcada por epidemias. Dessa forma, novas estratégias de vacinação foram colocadas em prática, incluindo o desenvolvimento do Plano Nacional de Eliminação do

Sarampo, em 1992, e, posteriormente, em 1999, de um plano emergencial para a erradicação da doença.

Como resultado de tais ações, em novembro de 2000, o Brasil registrou o último caso autóctone de sarampo. A partir de então, todos os surtos registrados no Brasil se relacionaram a casos do exterior, de pequena magnitude e prontamente controlados ▶



O sarampo é uma das doenças **mais contagiosas de que se tem conhecimento.**



Durante muitos séculos, a doença apresentou comportamento endêmico em todo o mundo e foi causa de grande morbimortalidade, principalmente entre crianças.

com as medidas adotadas. O último caso foi notificado em julho de 2015, no Ceará, e, em 27 de setembro de 2016, o Brasil recebeu o certificado de eliminação do sarampo da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), uma notícia comemorada depois de toda essa longa luta.

A sensação de vitória, no entanto, durou pouco. O vírus voltou a circular intensamente no Amazonas e em Roraima no início de 2018, tendo sido introduzido a partir da Venezuela. No fim daquele ano, foram confirmados mais de 10 mil casos de sarampo no Brasil, 95,9% deles no Amazonas, 3,4% em Roraima e os demais distribuídos em outras nove unidades da Federação, todos – com exceção de dois – relacionados aos surtos naqueles Estados e causados pelo genótipo D8, geneticamente idêntico ao que circula na Venezuela.

Em 2019, um novo surto veio atingir principalmente o Estado de São Paulo. O genótipo identificado dessa vez, embora também D8, apresenta linhagem idêntica ao que esteve recentemente em circulação em Israel, o que demonstrou nova cadeia de transmissão do vírus.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O sarampo é uma doença aguda iniciada com uma fase prodrômica, que dura entre dois e quatro dias e cursa com febre e, pelo menos, um dos seguintes sinais: tosse, coriza e conjuntivite, de modo semelhante a qualquer infecção viral das vias aéreas superiores. O exantema maculopapular característico aparece de dois a quatro dias depois do início da febre, começando pela face e estendendo-se, a seguir, para o tronco e os membros, à medida que se torna progressivamente confluyente. Seu desaparecimento se dá na mesma ordem em que surgiu, de modo que a recuperação completa ocorre em torno de sete dias após o início da doença nos casos não complicados. As famosas manchas de Koplik estão presentes em 70% dos casos e são patognomônicas de sarampo.

As complicações, embora afetem menos de 10% dos infectados, podem ser graves e, evidentemente, costumam surgir mais na vigência de grandes surtos. Entre as mais comuns, destacam-se otite média, diarreia e pneumonia, em ordem decrescente de incidência. A encefalite pós-infecciosa é observada em 1:1000 casos, além da temida pan-encefalite subaguda esclerosante, doença neurológica degenerativa progressiva, que se estabelece de cinco a dez anos após a doença aguda, em 1:10.000 casos.

Em geral, registra-se um óbito em cada mil casos de sarampo, mas essa proporção pode ser maior em grandes epidemias e em populações mais vulneráveis, como crianças, gestantes, pessoas desnutridas e imunossuprimidos.



O exantema maculopapular característico aparece de dois a quatro dias depois do início da febre.

O combate ao sarampo na História

Até meados do século XX

Doença endêmica, com alto índice de morbimortalidade.

Década de 1960

Introdução da vacina monovalente contra o sarampo (no Brasil, apenas uma dose em crianças entre 6 e 7 meses), com queda importante no número de casos em nível mundial, apesar da persistência de surtos periódicos.

A partir de 1973

Obtenção da extensão territorial da cobertura pela vacina antissarampo com o Programa Nacional de Imunizações (PNI), mas as taxas de incidência permanecem elevadas.

Década de 1980

Ocorrência de epidemias a cada dois ou três anos, com realização de campanhas de vacinação em massa.



1982

Mudança da idade de início da vacinação das crianças, que passa a ser feita a partir dos 9 meses, ainda em dose única.

Entre 1986 e 1990

Queda na taxa de incidência da doença, de 97,7 para 42 em cada 100 mil brasileiros.

Década de 1990

1992

Instituição do Plano Nacional de Eliminação do Sarampo, que reduz o número de casos em 81%.

Inclusão de uma segunda dose da vacina monovalente, a partir dos 12 meses de idade, no calendário infantil de vacinação.

1993

Introdução da tríplice viral para maiores de 12 meses, inicialmente em São Paulo e posteriormente nos demais Estados ao longo da década de 1990.

1995

Aprovação do Plano de Ação para Erradicação do Sarampo até o ano 2000 por ministros da Saúde dos países das Américas.

1997

Ocorrência de uma importante epidemia, em quase todos os Estados brasileiros, com mais de 53 mil casos confirmados.



1999

Criação de plano emergencial para a erradicação do sarampo, com meta ambiciosa de alcançar a cobertura vacinal de 95% em crianças até 5 anos de idade

Anos 2000

2000

Deteção do último caso autóctone, em Mato Grosso do Sul.

2002

Anúncio da interrupção da circulação endêmica do vírus do sarampo nas Américas.



O diagnóstico de sarampo pode ser **desafiador**

EXAMES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Embora o quadro clínico seja característico, o diagnóstico de sarampo pode ser desafiador, seja pela inexperiência dos clínicos em países em que a doença pouco circulava nas últimas décadas, seja por manifestações clínicas frustras em pessoas parcialmente imunizadas, que têm maior probabilidade de adquirir a doença durante a intensa circulação viral que caracteriza os surtos. Ademais, no período prodrômico, o sarampo se assemelha muito aos quadros de infecções das vias aéreas superiores causadas por vírus respiratórios comuns. Após o surgimento do exantema, os diagnósticos diferenciais incluem rubéola, dengue, exantema súbito e eritema infeccioso, entre outras doenças. A combinação de febre, exantema maculopapular e um dos sintomas prodrômicos (tosse, coriza e conjuntivite) tem sensibilidade superior a 75%, porém baixa especificidade, o que indica a necessidade de confirmação laboratorial, especialmente nos primeiros casos suspeitos em uma região em que o vírus do sarampo não costumava circular.

Testes sorológicos: o diagnóstico laboratorial habitualmente se baseia na pesquisa de anticorpos

específicos contra o vírus do sarampo. A presença de IgM corresponde à infecção aguda, enquanto o encontro de IgG isoladamente indica infecção ou vacinação pregressa. Pacientes imunizados nos últimos 30 dias também podem apresentar IgM positiva, uma vez que a vacina antissarampo se compõe de vírus vivos atenuados, que induzem resposta humoral semelhante à infecção natural, embora a duração de IgM detectável seja mais fugaz.

Em relação à doença aguda em indivíduos com quadro exantemático, a pesquisa de IgM tem cerca de 85% de sensibilidade e acima de 95% de especificidade e, na maior parte desses pacientes, costuma estar presente após o quarto dia de exantema.

Teste molecular: o diagnóstico pode ser obtido, antes de quatro dias, pela detecção do RNA viral por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras de raspado de nasofaringe ou urina, com sensibilidade de 95% e especificidade de 99%. O exame está indicado até cerca de sete dias após o surgimento do exantema, quando sua sensibilidade começa a diminuir. A PCR ainda serve para o diagnóstico de sa-

rampo em indivíduos parcialmente imunizados, que podem apresentar a doença com sintomatologia clássica ou frustra, mas ter resultado positivo para IgG e ausência de IgM em amostras colhidas nos primeiros dias de exantema. Nesses casos, além da solicitação da PCR, repetir a sorologia constitui uma alternativa útil, desde que a amostra seja colhida sete dias após a primeira, para verificar o aumento dos títulos de IgG e/ou, eventualmente, o surgimento tardio de IgM. Em tais circunstâncias, recomenda-se que as amostras pareadas sejam analisadas pela mesma técnica laboratorial, preferencialmente no mesmo laboratório, porque a expressão de valores quantitativos não é comparável entre técnicas e conjuntos diagnósticos diferentes.



A vacinação é a **principal estratégia no combate à disseminação do vírus.**

ESTRATÉGIA ATUAL DE IMUNIZAÇÃO

As campanhas de vacinação são armas poderosas no combate à disseminação do vírus. Em 2019, o calendário vacinal sofreu uma alteração, com a inclusão de uma dose adicional da tríplice viral para bebês entre 6 e 12 meses, sendo mantidas, porém, as doses habituais aos 12 e 15 meses.

Para aqueles que não apresentam esquema vacinal completo comprovado, hoje se recomenda a imunização com duas doses, em pessoas entre 1 e 29 anos, e com uma dose, naquelas com idade entre 30 e 59 anos. Acima de 60 anos, a indicação da vacina depende do risco epidemiológico e da situação individual de suscetibilidade. ■

2003

Substituição da vacina monovalente pela tríplice viral no calendário infantil de vacinação.

2006

Ocorrência de um surto na Bahia, com 57 casos e a identificação do vírus D4, proveniente de países europeus.

Até 2009

Confirmação de 67 casos no País, entre 2001 e 2009, todos importados.

Últimos anos

2015

Ocorrência do último caso importado, no Ceará.

2016

Certificação do Brasil pela OPAS como área livre de circulação da doença.

2017

Início de surto de sarampo na Venezuela.

2018

Retorno da circulação do vírus ao Brasil, do mesmo genótipo encontrado entre venezuelanos, com 10,2 mil casos confirmados, a maioria no Amazonas.

2019

Ocorrência de um novo surto, por genótipo de provável origem israelense, concentrado no Estado de São Paulo.

2020

O Brasil registrou casos de sarampo em 21 unidades federadas. Destas, até setembro, 16 interromperam a cadeia de transmissão do vírus e 5 mantêm ainda surto ativo: Pará, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Amapá*.

*Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde/Setembro 2020

Avaliação da PLACENTA

Ressonância magnética e ultrassonografia auxiliam no diagnóstico de placenta prévia e acretismo placentário

Complicações da gestação provocadas pelo posicionamento da placenta dentro do útero, a placenta prévia e o acretismo placentário são preocupantes e devem ser acompanhados até o final da gravidez. Em alguns casos, exames de imagem auxiliam na identificação e acompanhamento dessas condições.

A seguir, confira as respostas para as dúvidas mais frequentes sobre o papel da ressonância magnética e da ultrassonografia no diagnóstico de placenta prévia e acretismo placentário.



O QUE É PLACENTA PRÉVIA?

É a presença de tecido placentário no segmento inferior do útero, localizando-se muito próxima ou até recobrimdo de maneira total ou parcial o orifício interno do colo do útero. Apresenta incidência estimada de um caso para 200 gestações.

A PARTIR DE QUE IDADE GESTACIONAL PODE-SE SUSPEITAR DESSA CONDIÇÃO NA ULTRASSONOGRAFIA?



Em qualquer idade gestacional. No entanto, na maioria dos casos em que existe essa suspeita antes de 20 semanas, não se observa a persistência de placenta de inserção baixa (borda inferior da placenta até 20 mm do orifício interno do colo) ou de placenta prévia (atinge o orifício interno do colo, podendo recobri-lo total ou parcialmente) no termo da gestação. Assim, sempre que houver tais suspeitas, recomenda-se repetir a ultrassonografia transvaginal com 32 semanas de gestação. A via transvaginal é um método seguro e tem melhor acurácia diagnóstica que a ultrassonografia abdominal.

QUAIS OS FATORES DE RISCO PARA PLACENTA PRÉVIA E ACRETISMO PLACENTÁRIO?



Fatores de risco para placenta prévia:

- Placenta prévia em gestação anterior;
- Cesárea anterior – o risco relativo de placenta prévia aumenta conforme o número de cesáreas anteriores (risco relativo de 4,5 para uma cesárea anterior, 7,4 para duas, 6,5 para três e 44,9 para quatro ou mais);
- Técnicas de reprodução assistida;
- História materna de tabagismo (aumenta o risco em 42%);
- Idade materna avançada;
- Multiparidade;
- Gemelidade.

Fatores de risco para acretismo placentário:

- Cesárea anterior, com placenta prévia recobrimdo a cicatriz uterina. O risco de acretismo nos casos de placenta prévia aumenta conforme o número de cesáreas anteriores (risco de 3% para casos de primeira cesárea, 11% para casos de segunda, 40% para casos de terceira, 61% para os de quarta e 67% para os de quinta ou mais cesáreas anteriores);
- Idade materna avançada;
- Multiparidade;
- Placenta acreta em gestação anterior;
- Cirurgias uterinas prévias (curetagens, miomectomia, ablação endometrial, etc.)



Figura 1: Imagem ultrassonográfica Placenta de inserção baixa. Borda inferior da placenta dista 14,9mm do orifício interno do colo uterino



Figura 2: Imagem ultrassonográfica Placenta prévia. Borda inferior da placenta ultrapassa 22 mm o orifício interno do colo uterino

COMO SÃO DEFINIDOS OS TIPOS DE ACRETISMO PLACENTÁRIO?



A definição varia de acordo com a profundidade de penetração da placenta.

- Placenta acreta: quando as vilosidades coriônicas se aderem ao miométrio, sem invadi-lo.
- Placenta increta: quando as vilosidades coriônicas invadem o miométrio.
- Placenta percreta: quando as vilosidades coriônicas invadem toda a espessura do miométrio até a serosa, podendo chegar a órgãos adjacentes.

QUAIS OS CRITÉRIOS ULTRASSONOGRÁFICOS DE ACRETISMO PLACENTÁRIO?



A associação ultrassonográfica mais importante do acretismo placentário no segundo e terceiro trimestres é a presença de placenta prévia em gestantes com cesárea anterior. Os achados incluem:

- Múltiplas lacunas irregulares na espessura placentária.
- Perda da zona hipoecoica normal entre a placenta e o miométrio.
- Diminuição da espessura miometrial retroplacentária (< 1mm).
- Irregularidades na interface entre bexiga e serosa uterina.
- Extensão da placenta para o miométrio, serosa ou bexiga

O uso do Doppler colorido pode facilitar o diagnóstico. Como achado mais comum, observa-se o fluxo sanguíneo lacunar turbulento. Entre outros achados estão aumento da vascularização subplacentária, lacunas no fluxo sanguíneo miometrial e vasos ligando a placenta à parede uterina. A ultrassonografia apresenta elevadas sensibilidade e especificidade (>90%), mas a ausência de alterações não descarta o diagnóstico de acretismo placentário, especialmente na presença de fatores de risco preditores.

QUANDO ESTÁ INDICADA A AVALIAÇÃO DA LOCALIZAÇÃO DA PLACENTA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA?

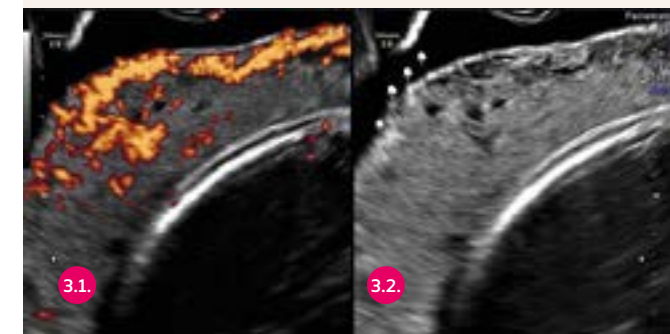


O método pode ser utilizado para complementar a ultrassonografia em casos difíceis, para avaliação da profundidade de invasão e extensão lateral da invasão do miométrio na placenta acreta, sobretudo nos casos com placenta posterior. A sensibilidade e a especificidade da ressonância magnética são comparáveis às da ultrassonografia, mas o exame não deve ser o inicial para a investigação de suspeita de acretismo placentário.

EM RELAÇÃO AOS ASPECTOS TÉCNICOS DA RESSONÂNCIA, HÁ NECESSIDADE DE REALIZAR SEDAÇÃO MATERNA OU FETAL OU, AINDA, UTILIZAR CONTRASTE INTRAVENOSO? QUAL É O TEMPO MÉDIO DO EXAME?



Embora a técnica para ressonância seja semelhante à usada na população não gestante, podem ser empregados alguns recursos para minimizar o desconforto materno, como oxigênio nasal, que aumenta a capacidade de apneia da mãe e ainda reduz os movimentos fetais e os artefatos decorrentes destes, e a posição materna em decúbito lateral esquerdo ao longo do exame, se mais confortável para a paciente. O acompanhamento do estudo por um radiologista treinado é essencial para orientar a aquisição de imagens e encurtar o tempo de execução da ressonância, que, em geral, dura de 20 a 30 minutos. O exame dispensa sedação materna ou fetal. Por sua vez, o uso de contraste intravenoso (gadolinio) é controverso, já que alguns estudos demonstraram que pode aumentar a acurácia do método para o diagnóstico das formas invasivas de acretismo placentário, enquanto outros não evidenciaram um incremento significativo. Como as evidências de segurança fetal em longo prazo são limitadas, o Grupo Fleury não usa o gadolinio em gestantes.



Figuras 3.1. e 3.2: Imagens ultrassonográficas Placenta com sinais de acretismo placentário

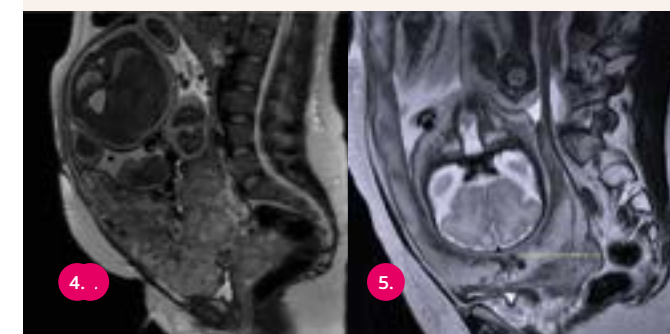


Figura 4: Imagem de ressonância magnética Paciente de 38 anos, com antecedente de 2 cesáreas. IG: 35 semanas e 2 dias. A ultrassonografia demonstrou placenta prévia e sinais de acretismo. A ressonância magnética foi solicitada para avaliação do grau de profundidade da invasão, demonstrando infiltração da cúpula vesical que foi confirmada na cirurgia

Figura 5: Imagem de ressonância magnética Paciente de 42 anos, com 1 cesárea pregressa e IG: 36 semanas e 3 dias. Realizada ultrassonografia que demonstrou placenta prévia e suspeita para acretismo, ambas confirmadas na ressonância magnética. Notar a presença de banda de baixo sinal em T2 associada a retração placentária, sinal que tem 100% de especificidade para o diagnóstico de acretismo

EXISTE ALGUMA RECOMENDAÇÃO EM RELAÇÃO AO PREPARO DA GESTANTE



PARA RESSONÂNCIA DA PLACENTA OU IDADE GESTACIONAL MAIS ADEQUADA PARA REALIZAR O EXAME?

Não se recomenda um preparo específico para a ressonância magnética, inclusive, não há necessidade de jejum. Em relação à melhor idade gestacional para fazer o exame, não existe consenso. Sabe-se, porém, que a acurácia diagnóstica do método para prever alterações de inserção da placenta é maior a partir de 24 semanas de gestação. Por outro lado, após 35 semanas, a heterogeneidade natural da placenta e o afilamento miometrial habitual podem dificultar o diagnóstico em alguns casos. Dessa forma, para minimizar erros, recomenda-se que a ressonância seja realizada em torno de 30 semanas de gestação. Entretanto, caso haja necessidade, o exame pode ser repetido posteriormente.

QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ACRETISMO PLACENTÁRIO NA RESSONÂNCIA?



As principais características que definem o acretismo placentário na ressonância magnética incluem:

- Abulamento uterino anormal;
- Bandas intraplacentárias debaixo sinal (escuras) nas sequências ponderadas em T2, principalmente quando associadas à retração da placenta;
- Intensidade de sinal heterogênea da placenta;
- Vascularização desorganizada e de grosso calibre intraplacentária e subserosa;
- Perda da interface placentomiometrial;
- Afilamento do miométrio;

QUAL É A IDADE GESTACIONAL DO PARTO NA PLACENTA PRÉVIA E ACRETISMO?



Nos casos de placenta prévia, com sangramento materno controlável, indica-se a cesárea com 37 semanas. Já nos casos de inserção baixa da placenta, a conduta é individualizada, baseada no risco de sangramento durante o trabalho de parto. Nas grávidas com suspeita de acretismo placentário, sugere-se programar o parto com 36 semanas, com equipe multidisciplinar, composta de obstetra, anestesista, neonatologista, hemoterapeuta, urologista, intensivista e até radiologista intervencionista nos casos mais graves.

GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DE PLACENTA PRÉVIA DEVEM RECEBER A CORTICOPROFILAXIA PARA MATUREZAÇÃO PULMONAR?



O uso da corticoprolifaxia deve ser individualizado, podendo ser realizado a partir da viabilidade fetal, entre 25 a 34 semanas, em gestantes sintomáticas e com sangramento materno controlável. ■

Referências Bibliográficas:

1. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. *The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol. 1997 Nov;177(5):1071-8.
2. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. *Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries.* Obstet Gynecol. 2006 Jun;107(6):1226-32.
3. Dashe JS. *Toward consistent terminology of placental location.* Semin Perinatol. 2013 Oct;37(5):375-9.
4. *Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.* 5ª edição, 2015.
5. Lockwood CJ, Russo-Stieglitz K. *Management of placenta previa.* UpToDate, 2017.
6. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff-Roos J, Morel O, et al. *Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP).* Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Mar;47(3):271-5.
7. Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management: Green-top Guideline No. 27a.* BJOG. 2019 Jan;126(1):e1-e48.
8. Guthbert F, Teixidor Vinas M, Whitby E. *The MRI features of placental adhesion disorder – a pictorial review.* Br J Radiol. 2016 Sep; 89(1065):20160284.
9. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, Woodward P, Hubinont C, Collins S; FIGO *Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening.* Int J Gynaecol Obstet. 2018 Mar;140(3):274-280.
10. Fadl S, Moshiri M, Fligner CL, Katz DS, Dighe M. *Placental imaging: normal appearance with review of pathologic findings.* Radiographics. 2017 May-Jun;37(3):979-998.
11. *The American College of Obstetricians and Gynecologists. Placenta accreta spectrum. Obstetric Care Consensus No. 7.* Obstet Gynecol. 2018;132(6):e259-75.

Saiba alguns dos Diferenciais do Grupo Fleury

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

CONHEÇA NOSSOS DIFERENCIAIS:

Portfólio

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

Metodologias e Novas Tecnologias

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

Agilidade

Liberação dos resultados pela internet.

Confiabilidade

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

Certificação

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

Segurança

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

Parcerias internacionais

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

Equipe

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

oncotypeDX[®]

Genomic Prostate Score

PARA SEUS PACIENTES COM
GLEASON SCORE DE 3 + 3 E 3 + 4

Decisões mais precisas relacionadas ao câncer de próstata

Oncotype DX[®] é um teste que analisa informações quantitativas sobre o nível de expressão de um conjunto de genes associados a cada neoplasia e são combinadas por meio de um algoritmo

matemático, resultando em escores que contribuem para a escolha terapêutica mais individualizada do tratamento de tumores de mama (invasivo e ductal *in situ*), próstata e cólon.

Tumor	Indicação	Amostra	Genes analisados	Observações
Câncer de próstata	Tumor recém-diagnosticado	Material de biópsia	AZGP1, KLK2, SRD5A2, FAM13C, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, TPX2, BGN, COL1A1, SFRP4 • Genes de referência: ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, PGK1	Tem impacto no momento do diagnóstico, podendo distinguir um tumor indolente de um agressivo, sendo relevante na decisão entre vigilância ativa (<i>active surveillance</i>) versus tratamento imediato (cirurgia ou radioterapia).



COMO SOLICITAR O ONCOTYPE DX[®]?

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

ONDE O TESTE ONCOTYPE DX[®] PODE SER RETIRADO/ENTREGUE?

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

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

NECESSITA DE APOIO? FALE DIRETAMENTE COM NOSSOS CONSULTORES:

Karla Ortiz
karla.ortiz@grupofleury.com.br
☎ 11 94395 2405

Luis Alexandre Pires
luis.pires@grupofleury.com.br
☎ 11 99641 7763



Site médicos:
fleurygenomica.com.br/medicos
Núcleo de Atendimento em
Genômica: 3003-5001

fl | Genômica

oncotypeDX[®]
Breast Recurrence Score

Genomic Health
LIFE. CHANGING.

EXACT
SCIENCES

Genomic Health, Oncotype DX e DCIS Score são marcas comerciais ou marcas registradas da Exact Sciences. © 2017 Exact Sciences. Todos os direitos reservados. GHI10051_0517_PT_BR

No Brasil, o teste Oncotype DX[®] é distribuído exclusivamente pelas marcas do Grupo Fleury

GrupoFleury
Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.

Você sabia que o portfólio do Fleury Genômica é coberto pelos principais convênios nacionais?

ONCOLOGIA HEREDITÁRIA

- Sequenciamento dos genes BRCA1 e BRCA2, com análise CNV
- Sequenciamento e MLPA dos genes BRCA1 e BRCA2
- Painel de câncer de mama hereditário
- Painel de polipose adenomatosa familiar
- Painel de síndrome de Lynch
- Painel de síndrome de Li-Fraumeni
- Painel de câncer hereditário expandido
- Avaliação de alterações genéticas previamente identificadas

ONCOLOGIA SOMÁTICA

- Detecção de mutação no gene EGFR
- Detecção de mutação no gene MUTBRAF
- Detecção de mutação no gene MUTKRAS
- Detecção de mutação no gene MUTNRAS
- Análise de Instabilidade de Microsatélites em Tumores

... entre outros

ENTRE EM CONTATO CONOSCO PARA SABER SE O EXAME DESEJADO É COBERTO PELO SEU PLANO.

Mais informações no link do site genômica

CANAIS PARA ATENDIMENTO GENÔMICA

- ☎ 3003-5001
- ☎ (11) 96332-6938
- @ genomica@grupofleury.com.br



Outubro **rosa**

Ação Voluntária do Grupo Fleury promove acolhimento e cuidado

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, a estimativa para 2020 é de que sejam diagnosticados 66.280 novos casos de câncer de mama, o tipo da doença que mais acomete as mulheres brasileiras. Por isso, exames e o diagnóstico precoce são fundamentais.

Ao longo do mês de outubro, período dedicado à conscientização mundial sobre prevenção e diagnóstico do câncer de mama, nossos colaboradores e médicos se engajam em uma grande ação voluntária.

Respeitando todos os procedimentos de higiene e segurança exigidos nesse momento de pandemia, nossas equipes se uniram, e ofereceram, cerca de **três mil exames** de análises clínicas e de diagnóstico por imagem, acolhendo **mil pacientes** indicados por Organizações não Governamentais, Hospitais Públicos e Secretarias de Saúde.

Um movimento realizado em todos os Estados em que estamos presentes, fortalecendo ainda mais nossa essência.



60

SAÚDE
DA MULHER

Obesidade e câncer de mama

A obesidade desempenha papel importante não só na gênese do câncer de mama, mas também na sua evolução. Medidas que visam a diminuição do IMC são importantes tanto para a prevenção, quanto para um melhor prognóstico da doença

- Dr. Vilmar Marques de Oliveira*

A

obesidade é um estado onde observamos o incremento do tecido adiposo, sendo ela definida, de acordo com o índice de massa corpórea (IMC), com valores acima de 30Kg/m². Já é fato que a população vem ganhando peso ao longo dos anos. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2016, mais de 1,9 bilhão de pessoas a partir dos 18 anos de idade estavam acima do peso, sendo que entre as mulheres 40% estavam com sobrepeso e 15% eram consideradas obesas¹.

Para o ano de 2018, o Globocan estimou mais de 2.088.849 casos de câncer de mama no mundo, corroborando para 24,3% de todos os cânceres femininos. No Brasil, o INCA estima 66.280 novos casos de câncer de mama para este ano de 2020, representando 29,7% de todas as neoplasias malignas que acometem a mulher. Esses números refletem a importância dessa doença e a necessidade de conhecermos melhor sua fisiopatogenia.

Nos países ocidentais, a incidência de câncer de mama aumentou mais de 30% nos últimos 25 anos. Mesmo que isso seja atribuído em parte às mudanças nos padrões reprodutivos, como diminuição do número de filhos e melhora nos métodos de detecção, este alto índice também pode refletir o crescimento da prevalência de obesidade e a inatividade física da população feminina².

FISIOPATOGENIA DO BINÔMIO OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA

O excesso de peso corporal, seja naquelas pessoas que estão com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²) ou com obesidade (IMC maior ou igual a 30 kg/m²), é cada vez mais reconhecido como um importante fator de risco para diversos cânceres, entre eles o câncer de mama.

Alguns mecanismos tentam explicar o aumento da incidência do câncer de mama, uma neoplasia hormônio-dependente, em pacientes com incremento do tecido adiposo devendo ser destacado, principalmente, a conversão dos androgênios em estrogênios pela enzima aromatase. Esse fenômeno também é observado no tecido adiposo mamário, onde as concentrações de aromatase são ainda maiores do que aquela observada nos tecidos periféricos, determinando uma concentração estrogênica ainda maior. Dessa forma, favorecendo o surgimento dos cânceres hormônio-dependentes, principalmente, na pós-menopausa.

Outros mecanismos devem ser elencados como a hiperinsulinemia e o aumento do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), os quais estão aumentados na síndrome metabólica; assim como o aumento da leptina e diminuição da adiponectina. Essas alterações, associadas com o aumento das concentrações estrogênicas, podem determinar a iniciação tumoral, sua progressão, a invasão dos tecidos adjacentes e a metastatização da doença³.

OBESIDADE E RISCO DE CÂNCER DE MAMA

O papel da obesidade no risco de câncer de mama nas pacientes na pós-menopausa já está bem estabelecido. O *Million Women Study*, conduzido no Reino Unido com mais de 1,2 milhão de mulheres na faixa etária dos 50 aos 64 anos de idade, observou um risco aumentado de câncer de mama relacionado à obesidade de 29% (RR, 1,29; 95% CI, 1,22-1,36). De forma similar, o estudo metanalítico, de 34 estudos com mais de 2,5 milhões de mulheres, observou que, nas menopausadas, o incremento de 5Kg/m² no IMC determinava aumento de risco de 12% para câncer de mama

Referências

1. WHO. World Health Organization. Obesity and Overweight. (2020). Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed October, 2018) 2. Matthews SB, Thompson HJ. The obesity-breast cancer conundrum: an analysis of the issues. *Int J Mol Sci.* (2016) 17:989. 3. Argus-Collins T, Ross SA, Dunn BK. The many faces of obesity and its influence on breast cancer risk. *Front Oncol.* (2019) 9:765. 4. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin.* (2017) 67:378-397. 5. Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* (2014) 25:1901-1914.

*Dr. Vilmar Marques de Oliveira é Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Chefe da Clínica de Mastologia da Santa Casa de São Paulo. Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia.

(RR, 1,12; 95% CI, 1,08-1,16 [P < .0001]). Essa relação positiva entre obesidade e câncer de mama na pós-menopausa está mais clara para os tumores luminais⁴.

Já na pré-menopausa essa relação não é tão clara quando avaliamos a ocorrência de tumores luminais, mas parece mais evidente com os tumores triplo-negativos. Em metanálise com 1.358 mulheres foi observado um aumento de 43% na incidência desse tipo de tumor. Já em outro estudo com casuística menor esse incremento foi de 80%⁴.

OBESIDADE E O PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

A obesidade está associada a uma taxa de recorrência maior, assim como uma maior mortalidade específica por câncer de mama, tanto na pré como na pós-menopausa. Quando presente ao diagnóstico, configura fator prognóstico negativo bem estabelecido. Já o ganho de peso após o diagnóstico pode aumentar o risco de recorrência. Estudos sugerem que a diminuição da ingestão de gordura na dieta e a perda de peso após o diagnóstico de câncer de mama podem diminuir a recorrência da doença.

Em metanálise recente com mais de 213 mil casos, a mortalidade por câncer de mama nas pacientes obesas foi 75% maior naquelas na pré-menopausa e 34% maior nas que se encontravam na pós-menopausa quando comparado com pacientes com IMC normal (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²)⁵.

CONCLUSÕES

A obesidade desempenha papel importante não só na gênese do câncer de mama, mas também na sua evolução, sendo claro que as pacientes com obesidade irão apresentar uma maior taxa de recidiva e uma menor sobrevida global quando comparadas àquelas com IMC normal. Dessa forma, medidas que visam a diminuição do IMC são extremamente importantes, quer seja para a prevenção do câncer de mama, quer seja para obtermos melhor prognóstico da doença. ■

CONTEÚDO CIENTÍFICO
DESENVOLVIDO EM PARCERIA COM A



oncotypeDX[®]
 contribui
 para uma
 seleção mais
 individualizada
 do **tratamento**
 de **tumores**
 de **mama**



Em pacientes com câncer, a escolha da terapêutica mais adequada baseia-se, sobretudo, nos dados clínicos e anatomopatológicos. Contudo, esses fatores, embora relevantes, não permitem a discriminação detalhada da agressividade das neoplasias, sendo frequente a instituição de tratamentos de alta toxicidade, como a quimioterapia.

A individualização do tratamento do câncer é um conceito já bem estabelecido, uma vez que cada paciente apresenta um conjunto único de fatores que influencia o risco, o início e a progressão da doença. Para cada tipo de tumor e estágio específicos, há inúmeras diferenças no comportamento da neoplasia entre os indivíduos afetados, o qual é definido, em grande parte, pelo perfil genético da lesão.

Dessa forma, o uso de marcadores moleculares ganha 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.

○ ONCOTYPE DX[®]

Desenvolvido pela Genomic Health Inc. (hoje, Exact Sciences) e oferecido, em todo o Brasil, pelo Grupo Fleury, o Oncotype DX[®] é um grupo de ensaios multigênicos que consegue identificar características biológicas específicas em tumores de mama invasivos e *in situ* (não invasivos), entre outros. O exame estuda a expressão de genes associados à proliferação tumoral, à invasão do estroma, à resposta inflamatória e às vias de sinalização hormonal.

As informações quantitativas sobre o nível de expressão de um conjunto de genes associados a cada neoplasia são combinadas por meio de algoritmos matemáticos, resultando em escores que ajudam a guiar, de maneira individual, a decisão de tratamento. ▶

Para o câncer de mama invasivo em estágio inicial, a indicação de quimioterapia configura uma das escolhas terapêuticas mais importantes no pós-operatório. Isso porque, enquanto para algumas pacientes o tratamento citotóxico pode afetar diretamente a sobrevivência, para outras não traz valor terapêutico adicional, permitindo a opção pela hormonioterapia apenas.

É nesse contexto que estudos como o **TAILORx**, publicado pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica, em 2018, destacou a relevância do Oncotype DX®. O escore de recorrência obtido com o exame é um potente recurso para a orientação individualizada de tratamento no câncer de mama invasivo, uma vez que valores abaixo de 15 tornam segura a indicação isolada da terapia hormonal, ao passo que, acima de 25, preconizam a associação da quimioterapia.

ONCOTYPE DX® PARA CÂNCER DE MAMA INVASIVO

Indicação	Tumor invasivo em estágio inicial com receptores hormonais (RH) positivos e <i>HER-2</i> negativo, podendo ser feito em pacientes com acometimento de até 3 linfonodos
Amostra	Material de ressecção cirúrgica ou, excepcionalmente, em biópsia. Observações: <ul style="list-style-type: none"> ✓ São aceitos fragmentos de tecido embebido em parafina (blocos de parafina), previamente fixados em formalina 10%, preferencialmente tamponada ✓ O material deve ser enviado em temperatura ambiente ✓ Não são aceitos materiais com mais de 5 anos após a realização da biópsia/cirurgia ✓ As amostras (blocos) são avaliadas pelo patologista e a amostra mais representativa é selecionada para realização do exame ✓ Se o material enviado for insuficiente ou inadequado para o teste, o mesmo não poderá ser realizado
Metodologia	Teste genômico (RT-PCR) que analisa a expressão de 21 genes
Genes analisados	<i>Ki-67, STK15, survivina, ciclina B1, MYBL2, estromelina-3, catepsina L2, GRB7, HER-2, ER2, PR, Bcl-2, SCUBE2, GSTM1, CD68, BAG1</i> Genes de referência: <i>beta-actina, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC</i>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Em até 20 dias corridos ✓ O resultado completo é disponibilizado ao cliente pela internet e enviado para o médico solicitante
Indicações	Avalia o risco de recorrência a distância e o benefício da quimioterapia adjuvante (QTa). Um escore de recorrência baixo indica doença indolente, sensível à hormonioterapia, com pouco ou nenhum benefício da QTa, enquanto um escore alto geralmente denota neoplasia mais agressiva, menos sensível à hormonioterapia e com ampla possibilidade de benefício da QTa

Orientações de tratamento para pacientes com câncer de mama invasivo em estágio inicial, RH+, *HER-2* e linfonodo negativo baseadas nos resultados do estudo TAILORx:

Idade da paciente	RS < 15	RS de 16 a 20	RS de 21 a 25	RS > 25
Abaixo de 50 anos	HT	1,6% de benefício com a QT	6,5% de benefício com a QT	HT + QT
Acima de 50 anos	HT	HT	HT	HT + QT

RS: recurrence score (escore de recorrência)

HT: hormonioterapia

QT: quimioterapia

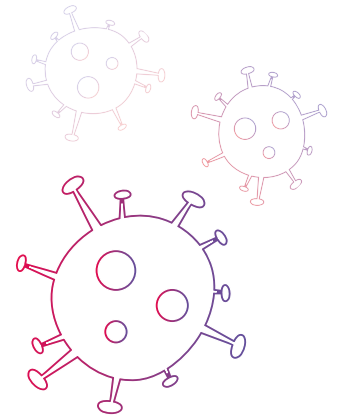
Fonte: Sparano JA et al. N Engl J Med. 2018.

IMPORTANTE:

Na entrega do material devem ser apresentados:

- ✓ Pedido médico
- ✓ Cópia do laudo original da análise do material (estudos anatomopatológico e imunoistoquímico)
- ✓ Dados do médico solicitante: nome completo, CRM, e-mail, endereço com CEP, telefone de contato
- ✓ Informação se o material foi obtido por cirurgia ou biópsia e a data do procedimento
- ✓ Documentos do paciente (RG e CPF)

O material pode ser entregue nas unidades laboratoriais do Grupo Fleury ou o Grupo Fleury, através do Fleury Genômica, pode retirar o material em qualquer local desejado em todo o Brasil.



EM tempos DE pandemia

Estamos em um momento de pandemia associada à covid-19 e, por alguns períodos, experimentamos um importante impacto na prestação dos cuidados à saúde, que afetou inclusive os pacientes oncológicos. Contudo, é imperativo que tais pacientes sejam adequadamente tratados. Algumas sociedades e organizações médicas publicaram guias de orientação para a melhor condução dos pacientes com câncer, incluindo aqueles com câncer de mama invasivo. Nesse contexto, o Oncotype DX® foi proposto como recurso que poderia auxiliar alguns quadros clínicos específicos em que o diagnóstico tenha sido estabelecido, mas as condições da pandemia restrinjam o acesso à abordagem cirúrgica imediata.

Um dos principais cenários apontados foi o de mulheres com câncer de mama invasivo em estágio inicial, com receptores hormonais positivos e *HER-2* negativo. Como essas pacientes podem, em muitos casos, não se beneficiar substancialmente da quimioterapia, um escore de recorrência do Oncotype DX® menor que 20 (para as mulheres abaixo de 50 anos) ou menor que 25 (para as mulheres acima de 50 anos) auxiliaria, como informação adicional, a decisão pela terapia endócrina primária, antes da cirurgia. Nos casos em que a indicação do Oncotype DX® pudesse ter potencial de ajudar a determinar o tratamento neoadjuvante entre terapia endócrina ou quimioterapia, a realização do teste em material de core-biopsy poderia ser considerada.

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

a melhor decisão

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



O QUE É?

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.

COMO SOLICITAR O ONCOTYPE DX®?

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

ASSESSORIA

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

ONDE O TESTE ONCOTYPE DX® PODE SER RETIRADO/ENTREGUE?

O material pode ser entregue exclusivamente na unidade Tirol, Avenida Afonso Pena, 744 - Tirol, Natal.

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

Em caso de dúvidas, solicite a visita de um de nossos representantes:
jusilene.presidio@grupofleury.com.br

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

fl | Genômica

oncotype DX
Breast Recurrence Score

Genomic Health
LIFE. CHANGING.

EXACT
SCIENCES

Genomic Health, Oncotype DX e DCIS Score são marcas comerciais ou marcas registradas da Exact Sciences. © 2017 Exact Sciences. Todos os direitos reservados. GHI10051_0517_PT_BR

No Brasil, o teste Oncotype DX® é distribuído exclusivamente pelas marcas do Grupo Fleury

Central de Atendimento

4008.4707/4009.4707

/InstitutoDeRadiologiaOficial

www.irm.com.br

@instradiologia

CP
CENTRO DE
patologia clínica
MEDICINA LABORATORIAL

Instituto
de Radiologia

Manter a saúde em dia agora está mais fácil

Com o programa **Instituto Mais Fácil**, você e seus pacientes podem realizar exames de imagem no Instituto de Radiologia com preços diferenciados e com condições especiais de pagamento.

E agora com o programa **CPC + Fácil** também podem realizar exames laboratoriais no Centro de Patologia com preços diferenciados e condições especiais de pagamento.

Disponíveis em uma de nossas unidades ou por meio de nossos representantes. Se preferir, adquira digitalmente nos sites www.institutomaisfacil.com.br e www.cpcmaisfacil.com.br



Central de Atendimento
 4008.4707/4009.4707
www.irn.com.br
[/InstitutoDeRadiologiaOficial](https://www.facebook.com/InstitutoDeRadiologiaOficial)

[@instradiologia](https://www.instagram.com/instradiologia)



IR e CPC vão até você

Com o **Centro de Patologia Clínica** e o **Instituto de Radiologia** os exames podem ser realizados no conforto do lar, no trabalho ou o onde seu paciente preferir.

Portfólio Completo de Análises Clínicas, incluindo sorologias e PCR para covid-19

- Protocolos de segurança reforçados como em nossas unidades.
- Equipe qualificada para realizar a coleta nos mais variados públicos.
- Agendamento de membros da mesma família em um único dia.

CPC até você

Exames laboratoriais

IR até você

Mapa e Holter



Central de Atendimento CPC
 3215.4700 www.centrodepatologia.com.br

Central de Atendimento IR
 4008.4707/4009.4707 www.irn.com.br
[/InstitutoDeRadiologiaOficial](https://www.facebook.com/InstitutoDeRadiologiaOficial) [@instradiologia](https://www.instagram.com/instradiologia)



Exames de imagem em alta resolução e laudos de análises clínicas ao seu alcance

Na área médica do site Instituto de Radiologia você visualiza os resultados de seus pacientes como se estivesse na sala de exame pelo seu computador, celular ou tablet. É prático e seguro.

Exames de imagem

- ✓ Liberação de todas as imagens realizadas, sem compressão ou perda de informação para os exames de Tomografia, Ressonância, Mamografia e Raio X;
- ✓ Diversas funcionalidades de visualização, como panorâmica ou zoom, possibilitando a reconstrução nos diferentes planos ortogonais e em 3D;
- ✓ Medição de regiões de interesse (ROI), entre outras funcionalidades.

Análises clínicas

- ✓ Visualização disponível do laudo completo ou por exame de interesse.

Além disso, você tem acesso a todo o histórico do seu paciente, através do laudo evolutivo, incluindo os exames solicitados por outros médicos.

Uma facilidade disponível para todas as marcas do Grupo Fleury, com a qualidade que você já conhece.



Assista ao vídeo explicativo e conheça todas as facilidades

Acesse: institutoderadiologia.com.br/medico

Central de Atendimento

4008.4707/4009.4707

[/InstitutoDeRadiologiaOficial](https://www.facebook.com/InstitutoDeRadiologiaOficial)

www.irn.com.br

[@instradiologia](https://www.instagram.com/instradiologia)

Coleta Domiciliar (84) 98141-4682

CENTRO DE PATOLOGIA CLÍNICA_

Saiba tudo que o **Centro de Patologia Clínica** pode fazer por você e seus pacientes

Há 45 anos, três professores universitários transformaram em realidade um sonho antigo ao estabelecer um novo conceito à Patologia Clínica do Estado. O Patologista Dr. Antônio dos Santos Fonseca, o Hematologista Dr. Wilson Cleto de Medeiros e a Farmacêutica

Microbiologista Dra. Sylvia Dantas Fonseca se reuniram para criar o **Centro de Patologia Clínica**, com o propósito de realizar serviços e procedimentos diagnósticos com excelência técnica e ética.

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

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

CONSULTE OS HORÁRIOS
DE FUNCIONAMENTO EM
NOSSOS SITE

Atendimento móvel: **CPC vai até você**

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

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

ISENÇÃO
DA TAXA DE
VISITA



Exames disponíveis:

- Bacteriológicos incluindo:
 - Cultura automatizada
- Biomoleculares
- Bioquímicos
- Genéticos, incluindo:
 - CGH Array
 - Exoma
 - FISH para leucemias
 - Oncotype Dx
 - Painéis multigênicos para condições específicas
 - Pesquisa de mutações em genes únicos
 - Teste para Intolerância à lactose e ao glúten (Doença celíaca)
 - Teste pré-natal para aneuploidias (NIPT)
- Hematológicos incluindo:
 - Imunofenotipagens
- Hormonais, incluindo:
 - Provas funcionais (com acompanhamento médico)
- Imunológicos incluindo:
 - Pesquisa de auto-anticorpos
 - Sorologia para doenças infecto-contagiosas
- Parasitológicos
- Toxicológicos
- Urinálise

● **Teste Sorológico e PCR para Covid-19**

Unidades

MATRIZ/CENTRINHO

Rua Joaquim Manoel, 591 - Petrópolis

CIDADE VERDE

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

LIMA E SILVA

Rua Lima e Silva, 2822 - Lagoa Nova

MIRASSOL

Rua das Violetas, 603 - Mirassol

ALEXANDRINO

Av Alexandrino de Alencar 398 - Alecrim

PARNAMIRIM

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



Central de Atendimento: **3215-4700**
WhatsApp: **(84) 99413-6003**

www.centrodepatologia.com.br

Assessoria Médica:
Dra Kaline Lucena Fonseca
Médica Patologista Clínica
kaline.fonseca@grupofleury.com.br

CPC
CENTRO DE
patologia clínica
MEDICINA LABORATORIAL

INSTITUTO DE RADIOLOGIA_

Saiba tudo que o **Instituto de Radiologia** pode fazer por você e seus pacientes

CONSULTE OS HORÁRIOS DE FUNCIONAMENTO EM NOSSO SITE

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

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

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

Atendimento móvel: **Instituto de Radiologia vai até você**

Realizamos exames de Mapa e Holter em casa ou onde seu paciente preferir.

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



Visualizador de Imagens

Acesse os resultados de exames com um clique. Com essa ferramenta, você pode consultar resultados de exames laboratoriais e de imagem. Para o primeiro acesso basta cadastrar o login e senha de consulta de resultados ou ligar para nossa central de atendimento.



Exames de imagem disponíveis:

- Biópsia de Mama
- Biópsia de Próstata
- Cintilografia
- Densitometria Óssea
- Ecocardiograma
- Eletrocardiograma
- Holter
- Mamografia
- Mapa
- Medicina Nuclear
- PET-CT
- Procedimentos em Mamas
- Raios-X Contrastado
- Raios-X Geral
- Ressonância Magnética
- Teste ergométrico
- Tomografia Computadorizada
- Ultrassonografia Geral
- Ultrassonografia Gestacional

Unidades

Lagoa Nova
Avenida Lima e Silva,
2.822 – Lagoa Nova, Natal

Parnamirim
Rua Edgar Dantas, 254 –
Santos Reis, Parnamirim

Tirol
Avenida Afonso Pena, 744
– Tirol, Natal

A unidade Lagoa Nova do Instituto de Radiologia, dispõe de um equipamento com maior wide bore (75 cm de diâmetro) para o exame de Ressonância Magnética. Essa característica torna o exame mais tolerável para pessoas com claustrofobia.

Nossos **contatos** **4008-4707**
4009-4707

www.irn.com.br
Assessoria Médica:
Dr. Geraldo Souza Pinho Alves
geraldo.alves@grupofleury.com.br

Instituto de Radiologia

