



Weinmann

Serdil 

LILÁS, VERMELHO E ROSA

Uma série de conteúdos em apoio às campanhas mundiais de conscientização dos meses de setembro e outubro.

NESTA EDIÇÃO:

- ✓ Cardiologia
 - ✓ Endocrinologia
 - ✓ Genômica
 - ✓ Geriatria
 - ✓ Infectologia
 - ✓ Neurologia
 - ✓ Oncologia
 - ✓ Pediatria
- e muito mais...*

GENÔMICA E A ONCOLOGIA

Os avanços da medicina de precisão no diagnóstico precoce dos cânceres de mama e ovário hereditários



Excelência e cuidado em medicina diagnóstica pelo Brasil

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

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

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

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

Nossas **marcas** em medicina diagnóstica



revista
médica

#17

Grupo Fleury

Responsável Técnico:

Dr. Edgar Gil Rizzatti (CRM 94.199)

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

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

Head de Marketing:

Sandra Marcellos

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella (MTB 30.628)

Criação e Design Gráfico:

PariseCom

Direção de Arte:

Sérgio Parise

Diagramação:

Alessandra Velini
Alexandre Barros
Felipe Neves

Impressão:

HROSA

Tiragem:

15.600 exemplares



Sumário

6	8	16	30
IMUNIZAÇÃO	NEUROLOGIA	CARDIOLOGIA	ONCOTYPE
Nova vacina recombinante contra o VSR protege adultos 60+ contra a infecção pelo agente	Conheça o portfólio de exames disponível para comprometimento cognitivo e apoio no diagnóstico da Doença de Alzheimer	A importância das principais técnicas de diagnósticos por imagem na classificação das cardiomiopatias	Especialistas convidados compartilham prática clínica em casos de câncer de mama
32	38	42	46
SAÚDE DA MULHER	ONCOGENÔMICA	INFECTOLOGIA	ENDOCRINOLOGIA
Avanços na pesquisa genética elevam chances do diagnóstico precoce do câncer de mama e de ovário hereditários	Avaliação da via HRD contribui para a definição terapêutica do câncer de ovário hereditário	Os desafios do diagnóstico e da interpretação de resultados no cerco contra a sífilis	Conheça o novo o painel genético que analisa os 225 genes associados à baixa estatura

Lilás, vermelho e rosa

É com grande entusiasmo que trazemos a você a nova edição da Revista Médica do Grupo Fleury, cuja capa destaca três importantes campanhas mundiais de conscientização voltadas para o cuidado com a Saúde, contextualizadas pelas cores lilás, vermelho e rosa. Engajados nesses trabalhos, preparamos uma edição especial com temas relevantes que podem auxiliá-lo em sua prática clínica.

Em prol da campanha de conscientização do Setembro Lilás marcada em 21 de setembro pelo Dia Mundial do Alzheimer, nesta edição falaremos sobre os principais exames disponíveis no Grupo Fleury para a investigação dos quadros de comprometimento cognitivo e apoio ao diagnóstico da doença, entre eles o Precivity AD2™, exame pioneiro realizado em amostras de sangue. Ainda pensando nos cuidados com a população idosa, discutimos a importância da vacina recombinante contra o vírus sincicial respiratório (VSR), desenvolvida especialmente para a população adulta 60+.

Para o dia 29 de setembro, Dia do Coração e propulsor das ações do Setembro Vermelho, dedicamos um espaço nessa edição para discutir o papel dos exames de imagem no diagnóstico e no manejo das cardiomiopatias. Vale destacar que o Grupo Fleury, em parceria com o Grupo Sabin, apoia a campanha "Coração da Mulher – Cuidado a cada batimento", que busca conscientizar sobre prevenção e adoção de hábitos saudáveis, diante da crescente incidência dessas patologias no público feminino, ultrapassando até mesmo o câncer de mama em taxa de mortalidade.

Fortalecendo as ações do Outubro Rosa, período marcado mundialmente por campanhas de conscientização sobre o câncer de mama, nossos especialistas discutem os avanços na pesquisa genética para o carcinoma mamário e de ovário hereditários, e os oncologistas convidados, Dr. Renan Carvalho e Dr. Willian Giovani, compartilham práticas clínicas em que o teste Oncotype DX® auxiliou na escolha do melhor tratamento para a paciente. Ainda abordando os cuidados com a saúde da mulher, em infectologia destacamos os desafios do diagnóstico e da interpretação de resultados no cerco contra a sífilis.

Para o público infantil, apresentamos o painel genético para baixa estatura, que avalia 225 genes relacionados à condição por sequenciamento de nova geração, destacando os avanços da medicina de precisão na endocrinologia pediátrica.

Por fim, gostaríamos de celebrar o dia 18 de outubro, parabenizando-o pelo Dia do Médico e expressar nosso profundo reconhecimento e gratidão por contar conosco como seu aliado para cuidar de seus pacientes e nos garantir esse espaço para compartilhamento de conteúdo científico produzido pelos nossos especialistas.

Boa leitura!



Dr. Edgar Gil Rizzatti,
Diretor médico do Grupo Fleury





Consultoria médica:

Dr. Daniel Jarovsky
daniel.jarovsky@grupofleury.com.br

Por que vacinar adultos 60+ contra o VSR?

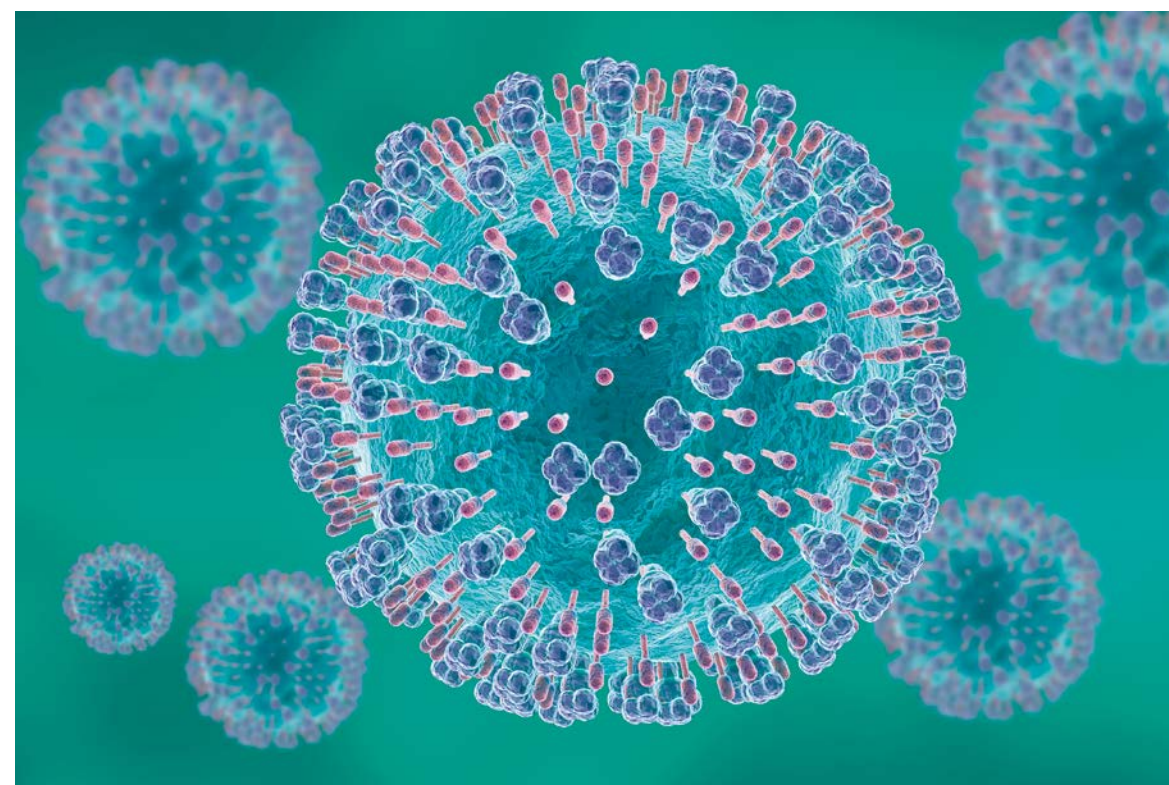
▶ Vacina contra o vírus sincicial respiratório para adultos com mais de 60 anos **está disponível no Grupo Fleury**

Denominada Arexvy® e produzida pela GSK, a vacina recombinante inativada contra o vírus sincicial respiratório (VSR) foi introduzida no Grupo Fleury em abril de 2024. Contém, em sua composição, a glicoproteína F do VSR – uma proteína altamente conservada entre isolados dos subtipos A e B do patógeno – na conformação pré-fusão e o sistema adjuvante AS01, que potencializa a resposta imunológica ao produto.

De acordo com o estudo pivotal de fase III, randomizado, controlado por placebo e multinacional, que contou com 24.960 participantes, o imunizante demonstrou eficácia de 82,5% na prevenção de doença do trato respiratório inferior pelo VSR.

A vacina está indicada para adultos a partir dos 60 anos de idade, sendo ainda mais relevante para indivíduos desse grupo etário com condições clínicas que aumentam o risco de desfechos desfavoráveis e complicações associadas à infecção pelo VSR. Dentre essas comorbidades, destacam-se doença cardiopulmonar crônica – particularmente asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca congestiva –, situações de imunocomprometimento, diabetes mellitus, nefropatia e hepatopatia crônica. Adultos que vivem em lares de idosos ou instalações de cuidados de longa permanência também têm indicação de se imunizar.

O produto deve ser aplicado por via intramuscular em dose única e em qualquer período do ano, independentemente da sazonalidade do vírus. Os eventos adversos mais comumente descritos são brandos e autolimitados, assemelhando-se aos da maioria dos imunizantes inativados, e consistem em dor, eritema ou edema no local da injeção, cefaleia, fadiga, mialgia, artralgia e febre.



A importância do imunizante

O VSR é um importante agente etiológico das infecções respiratórias, com comportamento sazonal e distribuição bifásica em relação às faixas etárias mais afetadas, atingindo mais frequentemente crianças com menos de 2 anos de idade e a população idosa. Os dois subtipos do vírus têm importância no nosso meio e tendem a circular de modo alternado.

A infecção natural pelo VSR não resulta em imunidade persistente, permitindo quadros sintomáticos recorrentes ao longo da vida. Além disso, a imunossenescência aumenta o risco de complicações graves associadas ao agente, como pneumonia bacteriana e descompensação de condições clínicas de base, sobretudo na presença de determinadas comorbidades.

Nos Estados Unidos, estima-se que ocorram entre 60 mil e 160 mil hospitalizações e entre 6 mil a 10 mil óbitos anualmente devido à infecção pelo VSR em idosos. No Brasil, com base nos dados inseridos no Sivep-Gripe, em 2024, até a semana epidemiológica 36 (07/09/2024), 40,8% dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com pesquisa positiva para vírus respiratórios e 10,1% dos óbitos notificados por SRAG foram causados pelo VSR em todas as faixas etárias, incluindo idosos.

Se até recentemente as medidas de prevenção para a população idosa se limitavam a estratégias para evitar a exposição ao VSR, esses indivíduos agora podem se beneficiar da imunização ativa específica contra o vírus.



Referências

<https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html> JAMA. 2023 Sep 26;330(12):1200. doi: 10.1001/jama.2023.16932. InfoGripe. Disponível em <http://infogripe.fiocruz.br>

Doença de Alzheimer

Consultoria médica:



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



Dr. Aurélio Pimenta Dutra
Consultor médico em neurologia e biomarcadores de DA
aurelio.dutra@grupofleury.com.br



Dr. Carlos Jorge da Silva
Consultor médico em neuroimagem
carlos.silva@grupofleury.com.br



Dr. Carlos Toyama
Consultor médico em neuroimagem
carlos.toyama@grupofleury.com.br



Dra. Caroline Olivati
Consultor médico em genômica
caroline.olivati@grupofleury.com.br



Dra. Claudia da Costa Leite
Consultor médico em neuroimagem
claudia.cleite@grupofleury.com.br



Dr. Douglas Mendes Nunes
Consultor médico em neuroimagem
douglas.nunes@grupofleury.com.br



Dra. Germana Titoneli dos Santos
Consultor médico em neuroimagem
germana.santos@grupofleury.com.br



Dr. Leandro Tavares Lucato
Consultor médico em neuroimagem
leandro.lucato@grupofleury.com.br



Dr. Lucas Ávila Lessa Garcia
Consultor médico em neuroimagem
lucas.garcia@grupofleury.com.br



Dr. Luiz Antonio Pezzi Portela
Consultor médico em neuroimagem
luiz.portela@grupofleury.com.br



Dr. Marco Antonio Condé de Oliveira
Consultor médico em medicina nuclear
marco.oliveira@grupofleury.com.br



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

Conheça o portfólio de exames disponível no Grupo Fleury para comprometimento cognitivo e apoio no diagnóstico da DA

Caracterizada por uma

degeneração progressiva do tecido cerebral, que resulta em comprometimento da memória, da linguagem e de outras áreas da cognição, a doença de Alzheimer (DA) é um dos maiores desafios em saúde do século 21. Representa a forma mais comum de demência, respondendo por 60% a 80% dos casos em pessoas com mais de 65 anos, e afeta mais de 50 milhões de indivíduos em todo o mundo, dos quais 2 milhões no Brasil. Devido ao envelhecimento populacional, estima-se um aumento importante de sua prevalência nas próximas décadas.

Uma vez que o diagnóstico clínico da condição costuma ser insuficiente, houve, nos últimos anos, um progresso notável no desenvolvimento de exames complementares, que abrangem desde os estudos de Neuroimagem, com destaque para volumetria do hipocampo por ressonância magnética, até a pesquisa de biomarcadores para o quadro, que se baseiam nas alterações fisiopatológicas próprias da doença e vêm modificando seu reconhecimento.

Nesse contexto, a determinação da presença de placas beta-amiloides (BA) cerebrais por tomografia por emissão de pósitrons (PET-

CT) ou pela análise das proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR) configuram recursos bem estabelecidos. Atualmente, um novo e promissor exame vem ainda se juntar a esse arsenal, o PrecivityAD2™, que se destaca por ser realizado em amostra de sangue periférico, com excelente desempenho.

A seguir, apresentamos os principais exames disponíveis no Grupo Fleury para a investigação dos quadros de comprometimento cognitivo e apoio no diagnóstico da DA, auxiliando o clínico na condução individualizada dos casos de declínio na cognição ou de demência já estabelecida.

Biomarcadores em sangue periférico – PrecivityAD2™

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

Validado analítica e clinicamente, o PrecivityAD2™ quantifica, simultaneamente, a concentração dos marcadores neuropatológicos da doença no plasma: as proteínas BA40 e BA42 e os peptídeos tau-fosforilado 217 (p-tau217) e não fosforilado 217 (np-tau217).

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

O teste ainda estabelece as razões BA42/ BA40 e p-tau217/np-tau217, importantes para mitigar o efeito de fatores interferentes, a exemplo de doença renal crônica.

As variáveis avaliadas passam por um algoritmo de propriedade da C₂N Diagnostics, o qual calcula o escore de probabilidade amiloide 2 (APS2, na sigla em inglês), um valor numérico que varia de 0 a 100 e, assim, indica um resultado negativo (APS entre 0 e 47) ou positivo (APS entre 48 e 100) para a presença de placas amiloides, com acurácia significativa quando comparada ao estudo de PET-CT amiloide.

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

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

Resultados do PrecivityAD2™

Escore de probabilidade amiloide 2 (APS2)

De 0 a 47 Negativo

Interpretação

Consistente com exame PET-CT amiloide negativo. Reflete baixa probabilidade da presença de placas amiloides cerebrais e, portanto, não condiz com diagnóstico neuropatológico de DA.

De 48 a 100 Positivo

Consistente com exame PET-CT amiloide positivo. Reflete alta probabilidade da presença de placas amiloides cerebrais, achado neuropatológico característico de DA.

Adaptado de: 2023 C₂N Diagnostics.

Principais vantagens da pesquisa de biomarcadores em sangue periférico:

- ✓ Exame não invasivo
- ✓ Ausência de uso de radiação
- ✓ Coleta da amostra de sangue feita no laboratório ou na casa do paciente
- ✓ Custo mais baixo em comparação aos exames de imagem
- ✓ Bom desempenho mesmo em fases precoces da doença

Como solicitar?

- PrecivityAD2™
- Pesquisa de biomarcadores plasmáticos para doença de Alzheimer
- Pesquisa de biomarcadores para doença de Alzheimer em sangue periférico
- Pesquisa de placas beta-amiloides em sangue periférico
- Pesquisa de beta-amiloide e tau no sangue

De que o paciente precisa para realizar o exame?

- Idade acima de 55 anos
- Pedido médico com a solicitação do exame e o motivo da realização do teste ou pedido médico com relatório breve especificando a presença de declínio cognitivo ou demência
- Documento com foto
- Agendamento prévio, pois não são todas as unidades que realizam a coleta do exame

*Consulte a Central de Atendimento para saber se o exame está disponível na sua cidade.

IMPORTANTE →

O PrecivityAD2™ não é realizado em pessoas com menos de 55 anos nem para rastreamento de DA na ausência de declínio cognitivo. Também não se aplica à avaliação de alterações longitudinais, a exemplo da monitoração de resposta a tratamentos.

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano

A análise de biomarcadores da DA no líquido cefalorraquidiano (LCR) vem sendo cada vez mais utilizada para apoiar o diagnóstico de DA. O teste se baseia na dosagem, em conjunto, das proteínas β A42, tau e fosfo-tau por método imunoenzimático (Elisa).

A redução de β A42 no LCR, somada à elevação de tau e fosfo-tau, é um achado associado à DA, com sensibilidade de 85% a 94% e especificidade de 85% a 89% para diferenciar a condição de outras síndromes demenciais. Nos indivíduos com declínio cognitivo leve que apresentam essa alteração, a sensibilidade se aproxima de 100%.

Vale lembrar que o mesmo padrão pode também ser encontrado em pacientes cognitivamente normais, sugerindo a presença dos marcadores mesmo em uma fase pré-clínica da doença.

Como solicitar?

- Pesquisa de biomarcadores para doença de Alzheimer no líquido cefalorraquidiano
- Pesquisa de biomarcadores para doença de Alzheimer em LCR
- Pesquisa de placas beta-amiloides cerebrais no LCR
- Pesquisa de β A42, tau e fosfo-tau no LCR

De que o paciente precisa para realizar o exame?

- Pedido médico
- Documento com foto
- Agendamento prévio da coleta de LCR na unidade

*Consulte a Central de Atendimento para saber se o exame está disponível na sua cidade.

O papel da medicina nuclear

PET-CT cerebral para detecção de placa amiloide

Nos últimos anos, a identificação da presença das placas β A cerebrais *in vivo* tem se tornado um importante avanço no diagnóstico da DA, norteando o desenvolvimento de novos exames na Medicina Nuclear, que possibilitam a avaliação de indivíduos em estágio pré-clínico (assintomáticos), com declínio cognitivo leve e também com o quadro demencial já estabelecido.

Uma vez que o radiofármaco florbetabeno marcado com flúor-18 (^{18}F -florbetabeno) é absorvido pelo tecido cerebral e tem alta afinidade pela β A, com excelente perfil de segurança, a tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) feita com esse marcador vem sendo utilizada de forma bem-sucedida nesse contexto.

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

Dessa forma, o estudo de PET-CT para detecção de placa amiloide ajuda a investigar pacientes com diagnóstico clínico de demência, mas sem etiologia definida, além daqueles com declínio cognitivo leve, a fim de melhor compreender a probabilidade de evolução do quadro. Com a disponibilidade de novos medicamentos dirigidos contra as placas β A, atualmente o método ainda pode ser útil na seleção de pessoas elegíveis a tratamento, auxiliando o controle da doença.

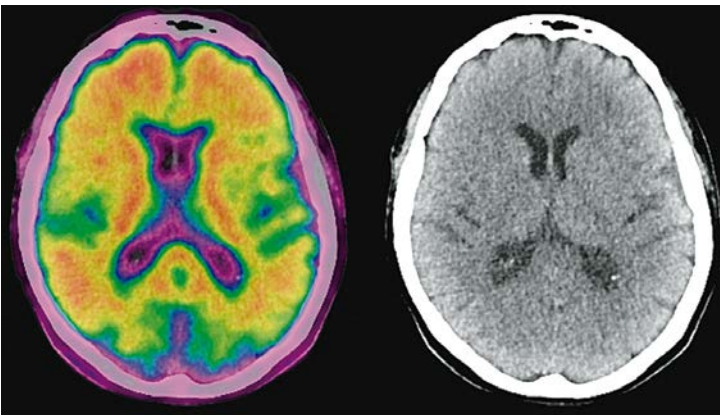
Como solicitar?

- PET-CT cerebral para detecção de placas beta-amiloides
- PET-CT cerebral com marcador para placas beta-amiloides
- PET-CT cerebral com ^{18}F -florbetabeno

De que o paciente precisa para realizar o exame?

- Pedido médico
- Documento com foto
- Agendamento prévio

*Consulte a Central de Atendimento para saber se o exame está disponível na sua cidade.



Exame positivo: captação do radiofármaco na substância branca e no córtex cerebral.



Exame negativo: captação do radiofármaco apenas na substância branca.

PET-CT cerebral com glicose marcada com flúor-18 ou FDG

O exame de PET-CT cerebral com análogo de glicose marcado com flúor-18 (¹⁸F-FDG) tem a investigação dos quadros demenciais como uma de suas principais indicações. Uma vez que o ¹⁸F-FDG é um biomarcador diagnóstico de alta sensibilidade, que mostra alterações funcionais metabólicas de forma mais extensa e precoce que as anatômicas, o método consegue prever quadros demenciais em pacientes com declínio cognitivo leve. Ademais, o padrão de distribuição da glicose no parênquima encefálico acrescenta informações úteis à investigação desses casos, auxiliando o diagnóstico diferencial das demências.

As imagens de PET-CT cerebral com ¹⁸F-FDG em indivíduos com DA evidenciam inicialmente redução do metabolismo glicolítico no giro do cíngulo posterior e no pré-cúneo. Essa alteração avança para as regiões temporais e temporoparietais posteriores e, nos quadros mais tardios, para os lobos frontais, preservando o córtex sensório-motor, o córtex visual, os núcleos da base e o cerebelo. Já nos pacientes com demência frontotemporal, o exame flagra uma redução da atividade metabólica nos lobos frontais e temporais. Na demência com corpos de Lewy, por sua vez, o método apresenta alterações metabólicas semelhantes às da DA, porém com envolvimento do córtex visual.

Como solicitar?

- PET-CT cerebral com FDG
- PET-CT cerebral com glicose marcada com flúor-18

De que o paciente precisa para realizar o exame?

- Pedido médico
- Documento com foto
- Agendamento prévio

*Consulte a Central de Atendimento para saber se o exame está disponível na sua cidade.

Cintilografia de perfusão cerebral ou Spect-CT cerebral

A cintilografia de perfusão cerebral acoplada à tomografia, quando realizada com etilenodicisteína dietiléster marcado com tecnécio-99m (ECD-Tc99m) – um composto lipofílico que cruza a barreira hematoencefálica e é captado no córtex cerebral proporcionalmente ao fluxo sanguíneo e à quantidade de neurônios presentes –, tem aplicação especial no estudo de déficits cognitivos e de suspeitas de síndromes demenciais, visto que fornece subsídios para o diagnóstico diferencial desses quadros.

De forma semelhante ao exame de PET-CT cerebral com ¹⁸F-FDG, a cintilografia de perfusão cerebral acoplada à tomografia serve para diferenciar indivíduos normais, ou com comprometimento cognitivo leve, de pacientes com quadro demencial inicial. Na DA, por exemplo, o método evidencia uma redução da perfusão nas regiões temporais ou temporoparietais, enquanto, na demência frontotemporal, detecta uma alteração nos lobos temporais e frontal. Sua resolução é menor em relação ao exame de PET-CT cerebral, mas com a vantagem de ter menor custo.

Como solicitar?

- Cintilografia de perfusão cerebral
- Spect-CT cerebral
- Cintilografia cerebral com ECD-Tc99m

De que o paciente precisa para realizar o exame?

- Pedido médico
- Documento com foto
- Agendamento prévio

*Consulte a Central de Atendimento para saber se o exame está disponível na sua cidade.



A ressonância magnética e a avaliação do hipocampo

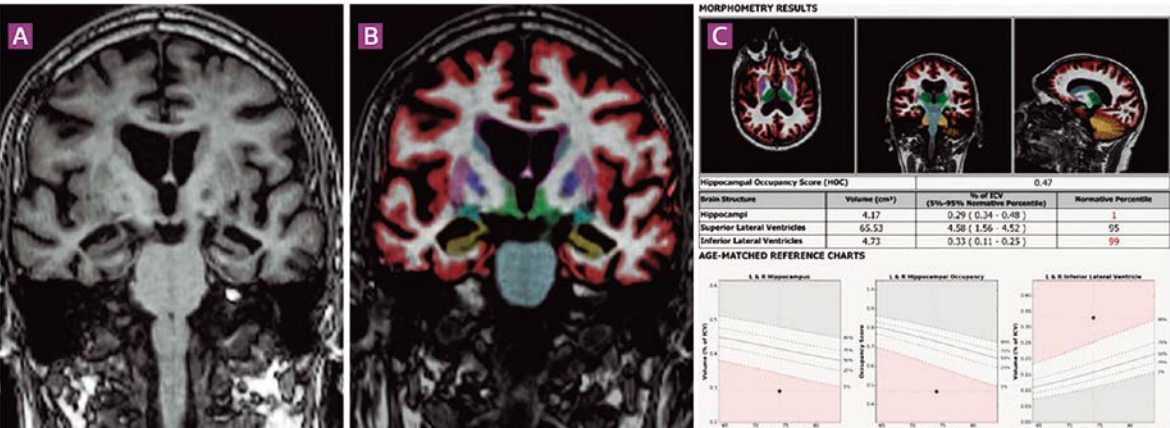
Atualmente, a ressonância magnética (RM) de crânio apresenta grande utilidade para suportar o diagnóstico presuntivo de distúrbios neurodegenerativos específicos.

A sequência FLAIR possibilita a avaliação de microangiopatia e gliose, além de sequelas de lesões vasculares. Já as sequências de suscetibilidade magnética (SWI) são fundamentais para avaliar micro-hemorragias, usualmente observadas na

angiopatia amiloide, assim como calcificações e deposição de materiais ferromagnéticos anômalos. A sequência de difusão, por fim, complementa a investigação, em especial em distúrbios neurodegenerativos de rápida progressão, como ocorre na doença de Creutzfeldt-Jakob.

Os protocolos específicos para síndromes demenciais devem incluir as sequências volumétricas com reformatações multiplanares, que permitem o estudo de sinais

de atrofia global ou regional, com comprometimento preferencial de determinado lobo ou região. Nesse grupo, destaca-se o estudo da atrofia dos hipocampus, que pode ser visual, como feito na prática clínica, ou utilizar técnicas quantitativas por meio da volumetria dos hipocampus, que faz análise comparativa reprodutível com a população normal, pareada por gênero e faixa etária, além de análise evolutiva do comprometimento volumétrico.



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

Vale ressaltar que, 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 hidrocefalia, hematomas e tumores extra-axiais, deve-se pesquisar alterações que direcionem o raciocínio diagnóstico à possível causa etiológica. Nesse contexto, a documentação da atrofia encefálica (global ou regional) e de lesões vasculares (microangiopatia e infartos em áreas eloquentes) tem substancial relevância.

Como solicitar?

- Ressonância magnética de crânio
- Ressonância magnética do encéfalo

Para exame com volumetria de hipocampo:

- Ressonância magnética de crânio com volumetria do hipocampo
- Ressonância magnética de crânio com volumetria de lobos temporais
- Ressonância magnética de crânio com cálculo volumétrico das estruturas temporais mesiais
- Ressonância magnética de crânio com Neuroquant®

De que o paciente precisa para realizar o exame?

- Pedido médico
- Documento com foto
- Agendamento prévio

*Consulte a Central de Atendimento para saber se o exame está disponível na sua cidade.

A genômica na investigação da doença de Alzheimer

Painel genético para doença de Alzheimer

Na DA, 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 com padrão de herança autossômico dominante, causadas por mutações de alta penetrância nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*.

A investigação genética para DA deve ser criteriosa, estando principalmente indicada em:

- ✓ Pacientes sintomáticos após avaliação neurológica completa para DA, com história familiar positiva de doença de início precoce ou com padrão de herança autossômico dominante.
- ✓ Indivíduos assintomáticos com mutação familiar conhecida em um dos três genes associados à condição e que sejam maiores de idade, consintam em realizar o teste genético, apresentem rede de apoio apropriada e estejam aptos a receber o resultado (sugere-se avaliação neurológica e neuropsiquiátrica concomitante).

O painel genético para doença de Alzheimer disponível no Grupo Fleury analisa, por sequenciamento de nova geração (NGS), os genes *APOE*, *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*

Como solicitar?

- Painel genético para doença de Alzheimer
- Sequenciamento dos genes *APOE*, *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* para doença de Alzheimer

De que o paciente precisa para realizar o exame?

- Pedido médico
- Documento com foto
- Para coleta de sangue periférico nas unidades, não há necessidade de agendamento.
- Para coleta domiciliar do exame em saliva ou *swab* de bochecha, é necessário agendamento prévio.*

*Consulte a Central de Atendimento para saber se o exame está disponível na sua cidade.

Consulta rápida - breve resumo dos exames relacionados à investigação da DA

	MÉTODO	PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES
EXAME DE SANGUE	PrecivityAD2™	■ É realizado em sangue periférico ■ Quantifica, simultaneamente, as proteínas BA40 e BA42 e os peptídeos p-tau217e np-tau217 no plasma ■ Apresenta resultado negativo ou positivo para a presença de placas amiloides, de acordo com um escore de probabilidade que tem acurácia significativa quando comparado ao estudo de PET-CT amiloide ■ É recomendado para investigação de DA em indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos, sinais ou sintomas de declínio cognitivo leve ou de demência e suspeita de DA ou de outras causas de comprometimento da cognição
	Dosagem de biomarcadores em sangue periférico	
LIQUOR	Dosagem de biomarcadores no LCR	■ Requer coleta de LCR ■ Dosa, em conjunto, as proteínas BA42, tau e fosfo-tau: a redução de BA42, somada à elevação de tau e fosfo-tau, é um achado associado à DA ■ Pode ser usado na fase pré-clínica da doença
MEDICINA NUCLEAR	PET-CT para detecção de placas amiloides cerebrais	■ Utiliza o radiofármaco ¹⁸F-florbetabeno, que é absorvido pelo tecido cerebral e tem alta afinidade pela BA, com excelente perfil de segurança ■ Quando positivo, consegue confirmar a presença do depósito de BA em pacientes com suspeita clínica, assim como sugerir uma possível progressão do quadro para DA em indivíduos com declínio cognitivo leve ou mesmo antes do aparecimento dos sintomas ■ Quando negativo, exclui o diagnóstico da condição, dada a sensibilidade do método ■ Expõe o paciente à radiação ionizante
	PET-CT cerebral com ¹⁸F-FDG	■ Mostra alterações funcionais metabólicas de forma mais extensa e precoce que as anatômicas graças à alta sensibilidade do ¹⁸F-FDG ■ Consegue predizer quadros demenciais em pacientes com declínio cognitivo leve ■ O padrão de distribuição da glicose no parênquima encefálico acrescenta informações úteis à investigação desses casos, auxiliando o diagnóstico diferencial das demências ■ Expõe o paciente à radiação ionizante
	Spect-CT cerebral	■ Tem utilidade para diferenciar indivíduos normais, ou com comprometimento cognitivo leve, de pacientes com quadro demencial inicial, visto que fornece subsídios para distinguir esses casos ■ Sua resolução é inferior à do exame de PET-CT cerebral, mas tem menor custo ■ Expõe o paciente à radiação ionizante
NEUROIMAGEM	Ressonância magnética de crânio com volumetria de hipocampo	■ É muito útil para suportar o diagnóstico presuntivo de distúrbios neurodegenerativos específicos ■ Usa protocolos específicos para síndromes demenciais, que incluem sequências volumétricas com reformatações multiplanares, permitindo o estudo de sinais de atrofia global ou regional, com eventual comprometimento preferencial de determinado lobo ou região. Nesse grupo, destaca-se o estudo da atrofia dos hipocampos, que pode ser visual, como feito na prática clínica, ou utilizar técnicas quantitativas por meio da volumetria dos hipocampos
GENÔMICA	Painel genético para doença de Alzheimer	■ Analisa, por sequenciamento de nova geração (NGS), os genes <i>APOE</i>, <i>APP</i>, <i>PSEN1</i> e <i>PSEN2</i>, associados à DA de início precoce ■ Deve ser indicado criteriosamente para a investigação de formas raras da DA de início precoce e/ou com história familiar positiva para casos de início precoce ou de etiologia genética conhecida



Cardiomiopatias

► Como os testes diagnósticos de imagem desempenham papel fundamental no diagnóstico e no manejo das doenças do miocárdio, além de fornecem importantes informações prognósticas



Consultoria médica:



Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira
dalmo.moreira@grupofleury.com.br



Dr. David Costa de Souza Le Bihan
david.bihan@grupofleury.com.br



Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto
ibraim.pinto@grupofleury.com.br



Dr. João Manoel Rossi Neto
joao.rossi@grupofleury.com.br



Dra. Paola Smanio
paola.smanio@grupofleury.com.br

As **cardiomiopatias (CM)** constituem um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas à disfunção mecânica e/ou elétrica, estando confinadas ao coração ou fazendo parte de distúrbios sistêmicos generalizados. Geralmente exibem hipertrofia ventricular inapropriada ou dilatação devido a uma variedade de causas, com frequência genéticas.

CLASSIFICAÇÃO

Conforme as alterações funcionais ou estruturais, as CM podem ser classificadas como dilatadas (D), hipertróficas (H), restritivas (R) e cardiomiopatia (ou displasia) arritmogênica do ventrículo direito (VD), mais referida como cardiomiopatia arritmogênica (CA). Subsequentemente, com o progresso no conhecimento da base genética das CM, outras classificações foram propostas, subdividindo-se em genética, adquirida ou mista.

Em 2013, Arbustini e cols. propuseram a classificação MOGE(S) para as CM, endossada pela World Heart Federation, na qual "M" se refere ao fenótipo (por exemplo, dilatada e hipertrófica), "O", ao envolvimento de órgãos (por exemplo, com/sem envolvimento extracardíaco), "G", à transmissão genética (por exemplo, autossômica dominante ou recessiva), "E", à patogênese (por exemplo, genética com gene da doença e mutação, se conhecida), e "S", ao estágio da CM.

Mais recentemente, as canalopatias e distúrbios relacionados, como a síndrome do QT longo e QT curto, a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica foram incluídas no grupo das CM por constituírem doenças dos cardiomiócitos caracterizadas por disfunção eletrofisiológica arritmogênica.

Diagnóstico

O diagnóstico da CM requer múltiplos testes diagnósticos de imagem. As técnicas de imagem cardiovascular, como ecocardiografia (ECO), ressonância magnética cardiovascular (RMC), tomografia computadorizada cardíaca (TCC) e imagem nuclear desempenham um papel crucial no diagnóstico e no manejo das CM e também fornecem importantes informações prognósticas.

ECOCARDIOGRAMA

O ECO continua sendo a principal modalidade para começar a investigação, tendo pontos fortes na determinação de anormalidades do movimento da parede, na doença valvular, na disfunção miocárdica subclínica e na função diastólica. Sua principal limitação está na variabilidade inter e intraobservador das medidas.

Configura o método inicial de imagem para a avaliação de pacientes com CM, fornecendo dados fundamentais não só para diagnóstico, estratificação de risco e definição do tratamento, mas também na avaliação dos membros da família. O ECO ajuda a estudar a disfunção sistólica e diastólica, anormalidades do movimento da parede e alterações valvares. A sensibilidade do exame 2D é de 81% e a especificidade, de 100% nos diagnósticos de disfunção ventricular esquerda.

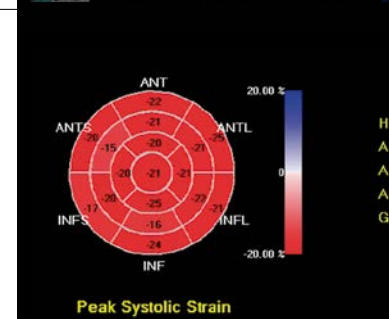
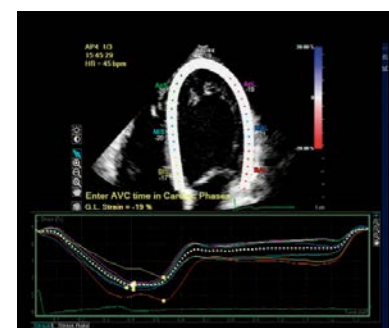
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

A RMC possui excelente reprodutibilidade na mensuração da função miocárdica; no entanto, sua maior força está na caracterização tecidual, com indicação específica na avaliação de CM infiltrativas, miocardite, sobrecarga de ferro e CM hipertrófica.

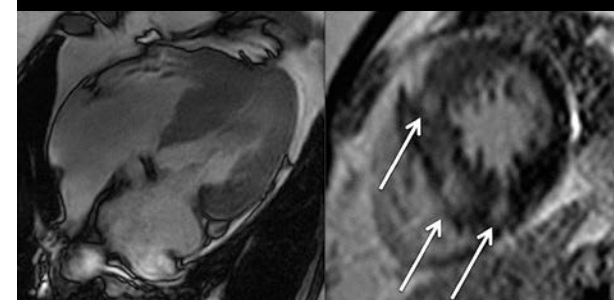
O método representa uma ferramenta valiosa para a avaliação de pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) ou em risco para essa condição, tendo impacto crescente no diagnóstico, no manejo clínico e na tomada de decisão. Por sua capacidade de

caracterizar o miocárdio usando múltiplos parâmetros de imagem diferentes, a RMC fornece uma visão sobre a etiologia da IC subjacente e seu prognóstico. Ademais, é amplamente aceita como o padrão de referência para quantificar o tamanho das câmaras e das frações de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e ventrículo direito (FEVD).

Técnicas de caracterização tecidual, como o realce tardio do gadolínio (LGE) e outros parâmetros quantitativos, como mapeamento T1, ambos nativos e com medidas



HR = 45 bpm
AP2 L Strain = -21 %
AP4 L Strain = -19 %
AP3 L Strain = -20 %
G. L. Strain (Avg) = -20 %



da fração volumétrica extracelular, mapeamento T2 e mapeamento T2*, foram validadas contra a histologia em uma ampla gama de cenários clínicos. Em particular, o padrão de LGE no miocárdio pode ajudar a determinar a etiologia subjacente da IC. A presença e a extensão do LGE determinam o prognóstico em muitas das CM não isquêmicas.

O fato é que o uso da RMC vem aumentando na prática clínica devido à sua utilidade na caracterização e na avaliação do prognóstico das CM.



MEDICINA NUCLEAR

A imagem nuclear/tomografia por emissão de pósitrons é particularmente útil na avaliação da perfusão miocárdica e do metabolismo, sendo usada para estudar a função cardíaca e a perfusão miocárdica, a fim de descartar CM isquêmica. Também se presta ao esclarecimento de doenças cardíacas restritivas, especialmente sarcoidose e amiloidose cardíaca, e ao diagnóstico da CMH. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (Spect) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) são benéficas na investigação das CM. O exame de Spect pode ajudar a avaliar a mobilidade da parede e sua espessura, bem como a pesquisar isquemia cardíaca. Já o exame de PET contribui para investigar isquemia e inflamação cardíaca.



TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CARDÍACA

O principal papel da TCC nas CM é descartar a doença coronariana como causa potencial desse quadro.

O método pode ser utilizado para diferenciar a etiologia isquêmica da não isquêmica. Além disso, é altamente sensível e específico no diagnóstico de DAC. Também pode ajudar a prever o prognóstico da CM isquêmica.

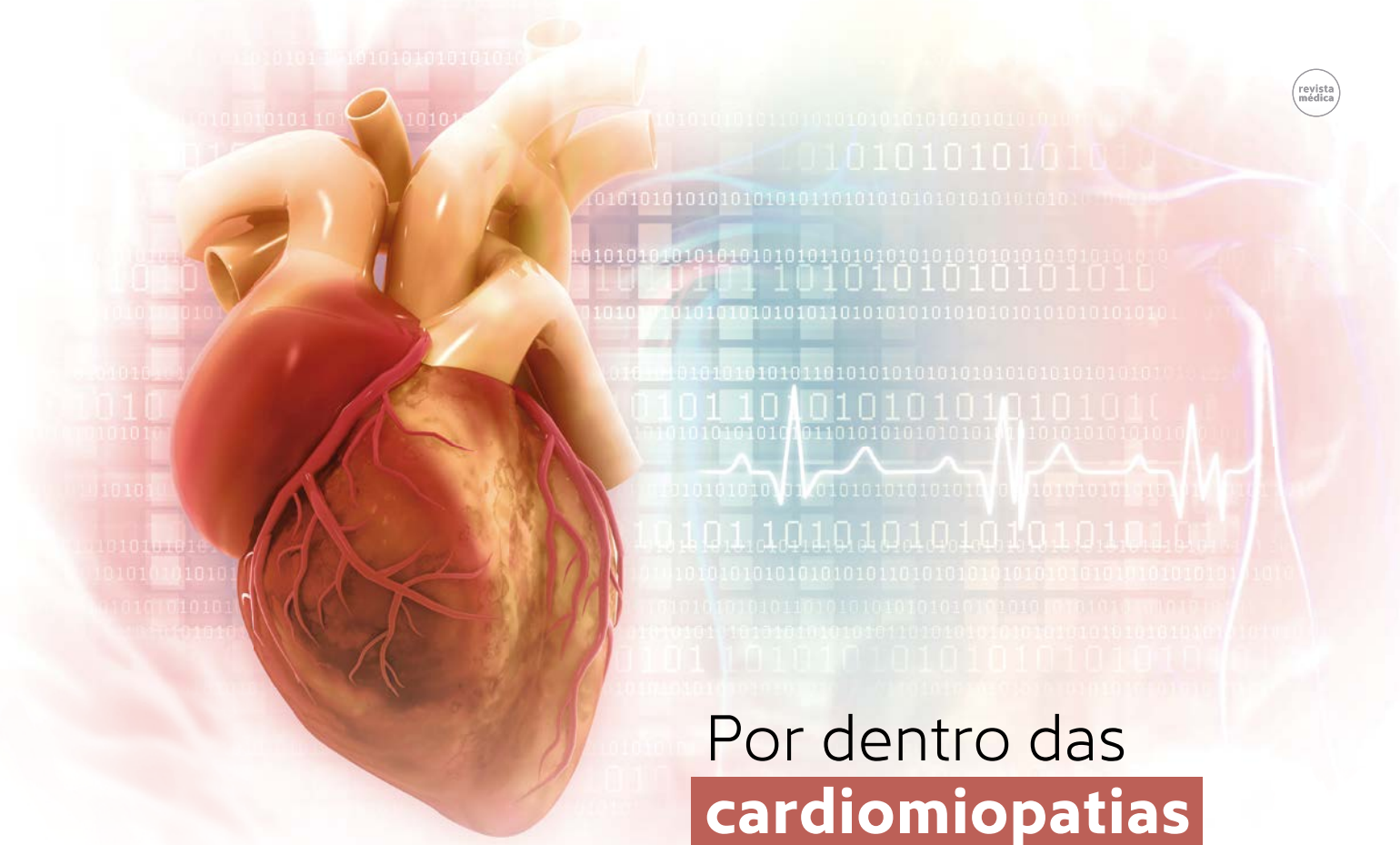
A TCC também fornece medições precisas da espessura, volume e massa da parede do VE; no entanto, a RMC tem capacidade superior de caracterização tecidual.



TESTES GENÉTICOS

Condições cardíacas como arritmias e miocardiopatias podem estar associadas a alterações genéticas hereditárias. Nesse contexto, os testes genéticos contribuem para a confirmação diagnóstica e para o aconselhamento genético da família, com impacto também nas orientações e conduta terapêutica específica. As doenças relacionadas são CM dilatadas, doença de Fabry, doença de Pompe, doença de Danon e CM síndrômicas associadas a outras malformações, como espectro da síndrome de Noonan e outras rasopatias.

O Grupo Fleury fornece um painel de CM hereditárias que compreende 74 genes relacionados à ocorrência de condições cardíacas hereditárias.



Por dentro das
cardiomiopatias

DILATADA

A cardiomiopatia dilatada (CMD) caracteriza-se pela dilatação do VE associada à disfunção sistólica global, na ausência de sobrecarga de volume ou pressão. Sua prevalência varia, refletindo as diferenças geográficas e étnicas, bem como as metodologias utilizadas. Estima-se que ocorra em 1:250, com base na frequência de disfunção ventricular esquerda como expressão da CMD.

O critério para definir a dilatação do VE é o diâmetro diastólico final $>2,7$ cm/m². A espessura parietal geralmente está normal, porém a massa miocárdica está aumentada. O grau de comprometimento da função sistólica é variável, com disfunção sistólica frequentemente progressiva. Anormalidades associadas à

função diastólica podem estar presentes, contribuindo para a variação na apresentação clínica e hemodinâmica da CMD. O acometimento do VD pode ser evidenciado.

A CMD está associada com risco aumentado para arritmia grave, indicando o envolvimento patológico do sistema de condução cardíaca. As características secundárias da condição incluem insuficiência mitral (IM) e tricúspide funcionais, aumento dos átrios, trombos intracavitários e evidências de baixo débito cardíaco.

Na CMD, o ECO é essencial para o diagnóstico. Mostra dilatação, com ou sem disfunção do VE, calcula os volumes do VE e visualiza anormalidades

associadas à função diastólica, que podem estar presentes, e acometimento do VD, que pode ser evidenciado, além de demonstrar as características secundárias da CMD, como IM e tricúspide funcional, aumento dos átrios, trombos intracavitários e evidências de baixo débito cardíaco. O *strain* longitudinal global anormal é um preditor de mortalidade em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e supera outros parâmetros do ECO como medida prognóstica.

A cardiomiopatia dilatada chagásica (CMC) tem características semelhantes às da CMD idiopática, porém com predomínio das alterações segmentares da contratilidade (principalmente nos segmentos basais das paredes inferior e

inferolateral). A presença de aneurisma apical é um achado típico da CMC, sendo útil no diagnóstico diferencial das CM dilatadas. O encontro de trombos no interior dos aneurismas é frequente e está associado a eventos tromboembólicos cerebrais. Por fim, a disfunção diastólica está universalmente presente nos pacientes com CMC e IC.

Na CMD, os ventrículos dilatados e a fração de ejeção diminuída são os principais achados na RMC. Na CM periparto, a RMC pode ser útil para prever o desfecho clínico. Uma melhora no LGE pode prever a recuperação da disfunção sistólica. Na doença de Chagas, o realce tardio miocárdico pela RMC consegue quantificar a fibrose miocárdica, sendo útil no diagnóstico precoce da CMC em pacientes assintomáticos, além de constituir um fator preditor prognóstico da doença, principalmente com LGE que avalia a presença de fibrose miocárdica – um marcador da gravidade da doença, que prediz o desenvolvimento de arritmias

ventriculares malignas, potenciais indutores de morte súbita cardíaca. Além disso, a RMC pode detectar, na CMC, aneurismas ventriculares e trombo intraventricular, assim como identificar disfunção ventricular direita, também um mau fator prognóstico.

Na CMD, a cintilografia de perfusão miocárdica com Spect e PET pode ajudar a diferenciar a etiologia isquêmica da não isquêmica. Na CM não isquêmica, o exame de Spect mostra uma boa distribuição do fluxo sanguíneo comparado ao da CM isquêmica, na qual há uma diminuição na distribuição sanguínea decorrente da isquemia. A sensibilidade do método é de 80% a 95% na CM isquêmica, mas isso diminui para 29% na presença de doença em três vasos, pois há hipoperfusão global em vez de um defeito focal. A imagem de Spect com iodo-123 marcado com metaiodobenzoguanidina (MIBG) tem sido tema de estudo em pacientes com CMC e os resultados mostraram áreas de denervação na maioria dos pacientes. Essas alterações são visíveis antes das alterações

no ecocardiograma e no ECG. O aumento da denervação miocárdica correlaciona-se com taquicardia supraventricular e pode desencadear arritmias ventriculares malignas.

Na CMD não isquêmica, a TCC pode ser usada para medir o diâmetro interno do VE e a FEVE. O exame pode indicar mau prognóstico, dependendo da FEVE, mas distingue os diferentes tipos de CMD não isquêmica.

O plano terapêutico da CMD é frequentemente determinado por sintomas do paciente, anormalidades no eletrocardiograma e FEVE; no entanto, essa é uma abordagem imperfeita que pode não identificar adequadamente os indivíduos que provavelmente não responderão à terapia médica ou que estarão em risco de morte súbita cardíaca. Recentemente, tem havido um crescente interesse em explorar o papel da fibrose miocárdica, um componente fisiopatológico da CMD, como marcador para orientar o manejo do paciente e determinar o prognóstico.

A fibrose pode ocorrer de duas formas detectáveis pela RMC: como fibrose de substituição irreversível, que corresponde à presença de LGE, e como fibrose intersticial difusa, que melhor corresponde aos achados no mapeamento T1. A fibrose miocárdica de substituição está frequentemente presente na parede média do septo interventricular e pode ser identificada em aproximadamente 30% dos indivíduos com CMD por meio de imagem de LGE, o que a diferencia da CM isquêmica. A presença de LGE está associada a anormalidades na contratilidade e serve como substrato potencial para a arritmia ventricular reentrante, além de identificar pacientes que não respondem tão bem à terapia médica ótima, independentemente de outros parâmetros, como a duração do QRS e os níveis de peptídeo natriurético (BNP). A carga de LGE é independente e inversamente associada à mudança da FEVE que ocorre após a terapia médica.

O implante de marca-passo biventricular guiado por LGE foi associado a uma melhora significativa na identificação de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da estimulação biventricular: os indivíduos sem LGE tiveram melhora expressiva após a terapia de ressincronização. Independentemente de sua capacidade de prever quem pode ou não responder à terapia de ressincronização, a presença de LGE na parede média septal se mostrou um preditor isolado de morbimortalidade em pacientes com CMD submetidos a esse tratamento.

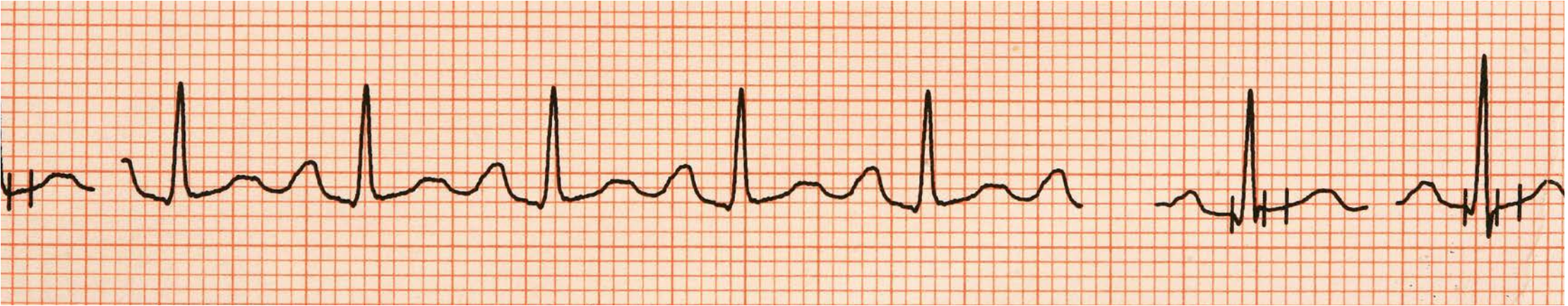
O tratamento da CMD é semelhante ao das outras formas de IC com fração de ejeção reduzida. Uma vez que a evidência clínica da IC se desenvolve, uma piora progressiva frequentemente ocorre mesmo com a terapia otimizada, exigindo tratamentos mais avançados como terapia de ressincronização, suporte mecânico ou transplante cardíaco.

HIPERTRÓFICA

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardiovascular genética caracterizada pelo aumento da espessura da parede ventricular esquerda ≥ 15 mm em adultos, com cavidade ventricular não dilatada e não explicada por condições anormais de carga, como hipertensão arterial ou estenose aórtica valvar. Graus menores de hipertrofia (de 13 a 14 mm) podem também diagnosticar CMH, particularmente em familiares desses pacientes.

Entre os parâmetros do ECO a ser avaliados na CMH, vale destacar localização e grau da hipertrofia, identificação de obstrução e gradiente intraventricular no repouso ou provocável, presença e magnitude do refluxo mitral, função sistólica e diastólica e tamanho do AE. Pode-se encontrar qualquer padrão de hipertrofia, mas a forma assimétrica é a mais frequente (75% dos casos), apresentando-se mais comum na confluência do septo interventricular anterior com a parede livre do VE. Outras formas de hipertrofia incluem a basal, a concêntrica, a apical e da parede lateral.

Há associação linear entre a espessura miocárdica máxima e morte súbita, com risco maior nos pacientes com espessura ≥ 30 mm. A identificação de gradiente na via de saída do VE é importante na abordagem dos sintomas e na estratificação de risco.



A avaliação pelo ETT, em geral, caracteriza a presença de obstrução na via de saída do VE (VSVE) (gradiente instantâneo ≥ 30 mmHg) em repouso (um terço dos pacientes) ou após manobras provocativas (um terço), tais como exercício (ecocardiografia sob estresse físico) ou manobra de Valsalva. O ecocardiograma sob estresse físico pode ser bastante útil nos pacientes com CMH, pois, além de detectar a presença e o grau da obstrução durante o esforço, permite avaliação objetiva dos sintomas, capacidade

funcional, resposta da pressão arterial sistólica e pesquisa da presença de regurgitação mitral secundária. A estimativa do tamanho do AE é fundamental, visto que existe correlação significativa entre a dilatação da câmara e maior risco de eventos cardiovasculares, como fibrilação atrial e morte súbita. A principal complicação da CMH é a morte súbita cardíaca, sobretudo em indivíduos jovens e aparentemente saudáveis.

Na CMH, a RMC pode mostrar a hipertrofia septal e do VE e auxiliar o médico na avaliação dos tipos variantes de CMH. O método é mais sensível que o ECO para identificar áreas de hipertrofia segmentar do VE. A fibrose miocárdica

pode ser detectada com o uso do gadolínio IV. O septo intraventricular é geralmente assimétrico na RMC, mas pode ser simétrico ocasionalmente. O exame tem capacidade de mostrar hipertrofia apical ou massa como hipertrofia ventricular esquerda. Tanto a valva mitral quanto os músculos papilares fazem parte da etiologia da obstrução da VSVE. A RMC consegue detectar precocemente o movimento anterior sistólico da valva mitral, que é a principal etiologia da obstrução da

VSVE. Os músculos papilares ventriculares esquerdos desempenham um papel importante na obstrução da VSVE. A RMC é capaz de reconhecer a massa do músculo papilar e ter utilidade no planejamento pré-operatório da terapia de redução septal, além de ajudar a detectar hipertrofia ventricular direita na CMH. Em pacientes portadores de CMH assintomática precoce, a RMC consegue identificar criptas miocárdicas do VE que precedem o espessamento da parede miocárdica e alterações precoces da doença.

Na CMH, a imagem de perfusão pode demonstrar septo ou ápice assimétrico espesso com defeitos reversíveis fixos, sem evidência de doença arterial coronariana. O tálcio-201 ajuda a detectar defeitos reversíveis induzidos pelo exercício no VE. O exame de PET é melhor que o de Spect para quantificar o fluxo sanguíneo do miocárdio e medir as diferenças transmural na perfusão. Em pacientes sem evidência de doença arterial coronariana, a PET mostra que, mesmo que o fluxo sanguíneo para o miocárdio seja normal, há um fluxo prejudicado após o uso de vasodilatação farmacológica com dipiridamol devido ao aumento da resistência das arteríolas intramiocárdicas, o qual é considerado um prognóstico ruim em indivíduos com CMH.

A TCC pode ajudar a identificar hipertrofia miocárdica e obstrução da VSVE, além de mostrar aumento da valva mitral, movimento anterior sistólico da válvula mitral ou regurgitação mitral. O exame demonstra ainda a assimetria da hipertrofia ventricular, formas atípicas de CMH, incluindo hipertrofia apical, hipertrofia concêntrica ou, às vezes, hipertrofia ventricular média. No realce tardio do iodo, pode-se observar fibrose das imagens miocárdicas, principalmente focal no VD, mas pode ser difusa. A presença dessa fibrose pode estar relacionada a uma arritmia com risco de vida e morte cardíaca.

RESTRITIVAS

As cardiomiopatias restritivas (CMR) constituem um grupo de entidades caracterizadas por apresentar alteração no padrão de enchimento ventricular, podendo estar associadas a paredes espessadas e rígidas e função sistólica geralmente preservada. As CMR compreendem diversas entidades, incluindo a forma idiopática, endomiocardiofibrose (EMF), fibroelastose endomiocárdica, endocardite parietal de Löffler, formas infiltrativas (como amiloidose e sarcoidose), de armazenamento (como hemocromatose – sobrecarga de ferro e doença de Fabry) e outras formas secundárias a diferentes processos patológicos ou terapêuticos (esclerodermia, síndrome carcinoide, metástases de neoplasias sistêmicas, toxicidade cardíaca do tratamento do câncer e cardiopatia por irradiação).

O diagnóstico pelo ECO baseia-se nas alterações anatômicas e funcionais comuns: cavidades ventriculares de dimensão normal ou reduzida, geralmente com disfunção diastólica grau III (tipo restritivo) ao Doppler, função sistólica global em geral preservada e átrios dilatados. A análise pelo Doppler tecidual demonstra velocidade E' obtida no anel mitral septal usualmente inferior a 7,0 cm/s, medida útil na diferenciação com pericardite constritiva. Na amiloidose,

há espessamento das valvas atrioventriculares, das paredes miocárdicas e, eventualmente, do septo atrial, com reflexão (ecorreferência) mais intensa e aspecto granuloso do miocárdio. Na EMF, observam-se obliteração do ápice pela fibrose, sinais de restrição ventricular e envolvimento das valvas atrioventriculares. Diferencia-se a fibrose dos trombos apicais porque não há acinesia ou discinesia na EMF esquerda. Outro diagnóstico diferencial é a CMH apical, que não apresenta espessamento endocárdico ou padrão restritivo e tem alterações eletrocardiográficas específicas. A sarcoidose cardíaca pode apresentar anormalidades contráteis regionais e aneurismas de distribuição não isquêmica. O ecocardiograma transesofágico (ETE) está indicado quando existem dificuldades técnicas ao ETT e na monitorização transoperatória da ressecção da fibrose e correção dos defeitos valvares por via apical.

A RMC é essencial para diagnosticar a CMR e para o diagnóstico diferencial da etiologia da CM, uma vez que ajuda a distinguir a CMR da pericardite constritiva. As características da amiloidose cardíaca na RMC incluem hipertrofia concêntrica, aumento da espessura septal, dilatação atrial bilateral e contratilidade normal ou prejudicada. Na



amiloidose cardíaca, o LGE pode detectar anormalidades miocárdicas precoces em pacientes com espessura normal do VE e configura um indicador da gravidade da insuficiência cardíaca relacionada à doença, a qual é consistente com os níveis de BNP. Na sarcoidose cardíaca, os achados típicos da RMC envolvem dilatação biventricular e o adelgaçamento do septo. Nessa condição, o exame identifica áreas de LGE nas porções mediana e subepicárdica, que são raras no subendocárdio. Essas áreas provavelmente são multifocais, especialmente no septo anterior e inferior, e sua presença mostrou estar relacionada ao aumento da arritmia ventricular na sarcoidose cardíaca, com possível associação com morte cardiovascular. O achado de LGE na CMR é útil também na avaliação da resposta ao tratamento da sarcoidose com esteroides. ▶

Na sarcoidose cardíaca, a PET com fluorodesoxiglicose (FDG) é considerada um teste importante para estabelecer o diagnóstico. O FDG-PET pode mostrar áreas focais de aumento de captação, que representam inflamação e aparecem como infiltrados irregulares no exame. A combinação de PET com uma cintilografia de perfusão (99mTc-Spect ou Th-Spect) pode ajudar a diferenciar a sarcoidose cardíaca da CM isquêmica. O FDG-PET também auxilia a prever desfechos ruins; um exame de PET anormal pode prever taquicardia ventricular sustentada e morte cardíaca. A presença de captação focal de FDG no VD está associada a um risco aumentado de morte e taquicardia ventricular.

A imagem nuclear tem utilidade para monitorar o progresso no tratamento da sarcoidose cardíaca com esteroides. O FDG-PET pode ser usado como um teste de acompanhamento em série para orientar o tratamento de imunossupressão e diminuir a necessidade de uso de esteroides na condição. Já na amiloidose cardíaca, o exame MIBG-Spect consegue detectar precocemente

a denervação do miocárdio antes da incidência de deposição da amiloide, que leva à doença cardíaca.

O emprego de PET ainda é limitado nesse contexto. Mas alguns estudos mostraram que seu uso poderia ajudar a diferenciar a amiloidose cardíaca de “transtirretina” da de “cadeia leve” e de TTR. É importante distinguir os subtipos da AL (cadeia leve) e da TTR (relacionada à transtirretina), pois o tipo de AL carrega o pior prognóstico. O ácido 99mTc-3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (99mTc-DPD) pode ser utilizado para diferenciação entre amiloidose AL e TTR, além de servir como um preditor de desfecho na amiloidose da TTR. O exame de Spect com pirofosfato marcado com 99mTc tem alta sensibilidade para diagnosticar CM por amiloidose TTR e é útil para diferenciá-la do tipo AL. Já o exame de Spect com metilenodifosfonato marcado com 99mTc e com hidroximetilenodifosfonato marcado com 99mTc também é eficaz na detecção da deposição de TTR no miocárdio.

Na doença de Fabry, a característica mais comum observada na ecocardiografia bidimensional é o aumento da espessura da parede do VE, especificamente a hipertrofia concêntrica do VE (HVE), considerada o traço marcante dos depósitos glicolipídicos encontrados nas fibras musculares ventriculares. A RMC também é de utilidade diagnóstica nessa condição devido à sua capacidade particular de avaliar padrões de espessamento da parede do VE e à presença/distribuição de LGE do miocárdio. As manifestações mais comuns na RMC são o espessamento concêntrico da parede e o LGE miocárdico inferolateral. Contudo, a sobreposição nos padrões de espessura de parede e cicatriz entre Fabry e CMH demonstra que é inadequado confiar apenas em exames de imagem e que o teste genético para confirmar ou excluir o diagnóstico de Fabry está indicado quando há suspeita clínica.

Na CMR, a TCC pode mostrar os tamanhos ventriculares semelhantes aos achados no ECO. Na sarcoidose cardíaca, a TCC com

contraste consegue demonstrar o aumento do subepicárdio com hipocinesia global ou regional. Na fase aguda, o espessamento focal da parede é observado devido a áreas focais de granulomas, enquanto, na sarcoidose cardíaca crônica, o afilamento da parede é visualizado. A fibrose pode

ser observada em imagens de realce tardio de iodo e estar relacionada a desfechos desfavoráveis. A TCC ainda pode identificar cardiomegalia, derrame pericárdico e aneurismas ventriculares. Na amiloidose cardíaca, a TCC geralmente não é usada devido à sua baixa

sensibilidade na detecção de infiltração miocárdica, mas tem capacidade de identificar espessamento da parede ventricular e aumento biatrial. Nas imagens de realce tardio de iodo, um padrão de realce difuso transmural ou subendocárdico pode se apresentar.



ARRITMOGÊNICA

A cardiomiopatia arritmogênica (CA), antes denominada displasia arritmogênica do VD, é considerada uma CM hereditária, com transmissão autossômica dominante, predispondo ao surgimento de arritmias ventriculares, morte súbita em jovens, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Devido ao envolvimento frequente do VE, recomenda-se atualmente empregar o termo CA, que abrange ambos os ventrículos, em substituição ao termo displasia arritmogênica do VD. A doença é marcada por uma substituição progressiva do miocárdio ventricular por tecido fibroso e adiposo, podendo levar a um adelgaçamento da parede e à formação de aneurisma. No VD, o processo localiza-se tipicamente nas paredes inferior, apical e infundibular (triângulo da displasia), podendo ser difuso ou segmentar. O envolvimento do VE ocorre em mais da metade dos casos, sendo tipicamente localizado no subepicárdio ou mesocárdio e muitas vezes confinado ao segmento inferolateral.

A ecocardiografia é a modalidade de imagem de escolha na avaliação inicial da CA e o método propedêutico mais utilizado no acompanhamento dos pacientes. As características morfológicas típicas em pacientes com CA incluem anormalidades contráteis regionais e/ou dilatação e disfunção ventricular direita. Entre os critérios ecocardiográficos tradicionais, derivados do ECO 2D, propostos para o diagnóstico de CA, estão presença de acinesia, discinesia ou aneurisma ventricular direito; diâmetro aumentado da via de saída do VD (medidas no eixo paraesternal longo e curto); e redução da variação fracional da área do VD.

Na CA, a RMC pode detectar defeitos de movimento da parede, dilatação do VD, disfunção ventricular direita e aneurismas focais. Aumento da via de saída do VD, infiltrados gordurosos intramiocárdicos e afilamento focal da parede ou hipertrofia da parede constituem algumas das anormalidades morfológicas que a RMC ainda consegue identificar nesses casos. ▶



NÃO COMPACTADA

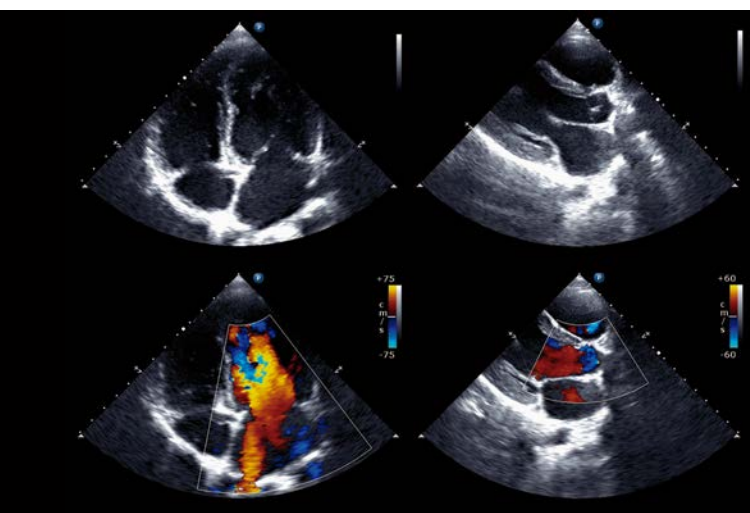
A não compactação do VE (NCVE) se caracteriza por miocárdio trabeculado com recessos intertrabeculares profundos adjacentes, comunicando-se com a cavidade do VE. Em sua patogênese, está implicada a interrupção precoce da compactação da malha trabecular do VE durante a embriogênese, resultando na formação de duas camadas: uma fina camada epicárdica compactada e uma espessa camada endocárdica (semelhante a uma malha “esponjosa”), com marcadas trabeculações e recessos intratrabeculares profundos. A NCVE tem sido associada com pouca frequência de complicações fatais, como eventos embólicos, arritmia e morte súbita cardíaca. O diagnóstico precoce e o pronto início do tratamento podem evitar tais complicações. Técnicas de imagem não invasivas são essenciais para o delineamento da aparência morfológica do miocárdio na NCVE e na triagem de complicações, como o trombo do VE.

O ECO 2D é a base para o estabelecimento do diagnóstico, o acompanhamento evolutivo e o melhor delineamento das expressões fenotípicas da NCVE. Diversos critérios têm sido empregados para o diagnóstico, levando em consideração o aumento da proporção da camada não compactada (por exemplo, relação não compactado/compactado ao fim da sístole

>2), presença de excessivas trabeculações, hipocinesia de áreas não compactadas (localizadas comumente em ápice e parede lateral) e visualização de fluxo nos recessos (por meio do Doppler colorido). Diante disso, é notável que a confirmação de casos suspeitos venha aumentando nos últimos anos devido aos avanços e às melhorias dos métodos de imagem, assim como à percepção da necessidade de investigação ativa em familiares de primeiro grau acometidos pela doença (ocorrência descrita em 13% a 50% nesse grupo específico), porém levando ao temível excesso de diagnósticos.

A RMC também pode demonstrar trabeculações proeminentes e fornecer uma avaliação da extensão do miocárdio não compactado. Os critérios diagnósticos de RMC propostos por Petersen incluem aparência visual de duas camadas miocárdicas distintas (epicárdico compactado e endocárdio não compactado), presença de trabeculações acentuadas e recessos intertrabeculares profundos dentro de uma camada não compactada e relação miocárdica não compactada a compactada maior que 2,3 no fim da diástole em um plano perpendicular ao miocárdio compactado. Outros critérios diagnósticos da RMC também foram propostos, embora sejam menos usados clinicamente. Além disso, a imagem de RMC-LGE pode ajudar a identificar áreas de fibrose no miocárdio não compactado, o que poderia ser um substrato para possíveis arritmias. O exame também pode avaliar defeitos cardíacos congênitos coexistentes e pesquisar a presença de trombo no VE.

A TCC pode delinear as camadas compactadas e não compactadas do VE e as trabeculações proeminentes típicas de NCVE, embora seja menos utilizada que a RMC, pois não possui a capacidade de caracterizar tecido e identificar áreas de fibrose em comparação com a RMC, além de expor o paciente à radiação.



DISFUNÇÃO CARDÍACA RELACIONADA À TERAPIA DO CÂNCER

A cardiotoxicidade da quimioterapia, da terapia direcionada ou da terapia imunológica em pacientes com neoplasias malignas pode ser identificada devido a uma alteração na função cardíaca ou a novos sintomas clínicos cardíacos em comparação com o valor basal. A definição mais comumente utilizada para a disfunção cardíaca relacionada à terapêutica do câncer (CTRCD) refere-se à redução da FEVE no contexto de antraciclina ou do tratamento com trastuzumabe e foi recentemente definida no documento de consenso de especialistas da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) como uma redução da FEVE maior que 10% e menor que 53%. Dada essa definição, medidas precisas e reprodutíveis da FEVE são vitais, particularmente porque os achados podem afetar as decisões de alterar o tratamento do câncer.

MIOCARDIOPATIA INFLAMATÓRIA/MIOCARDITE

A inflamação do miocárdio é uma resposta inespecífica a vários desencadeantes, incluindo infecção bacteriana ou viral, agentes cardiotóxicos, catecolaminas ou lesão mecânica. A miocardite pode apresentar um amplo espectro de sintomas, desde dor torácica e arritmias até choque cardiogênico e morte súbita cardíaca. A biópsia endomiocárdica ainda é considerada por muitos o padrão-ouro; no entanto, é significativamente limitada pelo envolvimento miocárdico irregular nessa condição. Portanto, a imagem não invasiva também desempenha em tal contexto um papel essencial.

As características ecocardiográficas da miocardite são variadas e inespecíficas, indo de padrões dilatados a hipertróficos a restritivos, dependendo do momento

da apresentação. O derrame pericárdico pode estar presente. A presença de disfunção sistólica do VD constitui um preditor independente de desfecho adverso.

A RMC é recomendada, antes da biópsia endomiocárdica, em pacientes clinicamente estáveis com suspeita de miocardite. A inflamação ativa exibe edema intracelular/intersticial, extravasamento capilar, hiperemia e necrose/fibrose celular em casos mais graves. Os “critérios de Lake Louise” incluem aumento focal ou global de sinal por sequências ponderadas em T2 (edema), elevação do ratio precoce global do sinal miocárdio/músculo esquelético após contraste (hiperemia) ou realce tardio por gadolínio (necrose/fibrose). A presença de duas das três características da RMC fornece alta especificidade,

mas sensibilidade relativamente baixa para o diagnóstico de miocardite comprovada por biópsia.

O FDG-PET também pode ser usado no diagnóstico de inflamação miocárdica e miocardite aguda. Os achados correlacionam-se bem com os da RMC, embora o FDG-PET seja menos comumente usado neste ambiente clínico. ■

Leitura recomendada

- 1- Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):711-721. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311812.
- 2- Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Adultos – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(1):135-181.
- 3- Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10 Pt A):1180-1193.
- 4- Khalil H, Alzahrani T. Cardiomyopathy Imaging. 2019 Apr 16. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541056/>
- 5- Rankin K, Thampinathan B, Thavendiranathan P. Imaging-Specific Cardiomyopathies: A Practical Guide. *Heart Fail Clin*. 2019 Apr;15(2):275-295.

CORAÇÃO

DA MULHER

Cuidado a cada batimento.

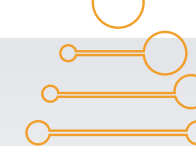
Historicamente associada à saúde do homem, mortes causadas por doença cardiovascular são a principal causa de óbito entre as mulheres. Esse problema já atinge um terço de todas as mortes de mulheres no mundo, conforme estudo realizado pela Organização Mundial da Saúde. Isso corresponde a 8,5 milhões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

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



Para participar e **conhecer** o projeto, acesse:

 coracaodamulher



fl | Genômica

A melhor decisão

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

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



O que é **oncotypeDX[®]**?

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

Assessoria

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

COMO **sollicitar** **ONCOTYPE DX[®]**?

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

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

oncotypeDX[®]
Breast Recurrence Score **EXACT SCIENCES**

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





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

Estamos presenciando um rápido processo de individualização do tratamento oncológico no âmbito molecular, com o desenvolvimento de ferramentas que nos ajudam a identificar tanto as pacientes que se beneficiam de determinada abordagem, quanto aquelas que podem ser poupadas de tratamentos desnecessários.

Nesse contexto, o teste Oncotype DX Breast Recurrence Score (Oncotype DX®) permite uma abordagem personalizada do tratamento adjuvante dos pacientes com câncer de mama. Com base no seu resultado, podemos determinar o risco de recorrência da neoplasia e adaptar a estratégia terapêutica de acordo com o perfil genômico do tumor de cada paciente. Através da análise de 21 genes por RT-PCR, o teste pode identificar pacientes com baixo risco de recorrência, nas quais a quimioterapia adjuvante pode ser omitida sem comprometer os desfechos clínicos. Ao promover a possibilidade de personalizar o tratamento, o teste pode evitar toxicidades agudas e tardias inerentes ao tratamento citotóxico

em parte das pacientes, bem como ajudar a economizar recursos do sistema de saúde.

A seguir, apresentamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 62 anos, pós-menopausada, com obesidade grau 1, antecedente de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Em agosto de 2022, foi diagnosticada com carcinoma invasivo de mama grau 1 com receptores hormonais positivos e HER2 negativo, estágio clínico prognóstico cT2 cN0 M0 – IB.

Em setembro do mesmo ano, a paciente passou por procedimento de quadrantectomia a esquerda com esvaziamento axilar, ocasião em que o resultado anatomopatológico confirmou o diagnóstico de carcinoma invasivo sem tipo especial na mama esquerda em estadio prognóstico patológico pT2 pN0 M0, com tumor invasivo de 2,4 cm, grau histológico 1, grau nuclear 2, receptor de estrógeno positivo 100%, receptor de progesterona positivo 90%, HER2 negativo e Ki67 20%. Não apresentava invasão angiolinfática. Foram ressecados 7

linfonodos e todos estavam livres de comprometimento neoplásico.

Na primeira consulta oncológica após a cirurgia, a paciente questionou sobre o início do tratamento complementar adjuvante com quimioterapia, pois entendia que com ele teria maiores chances de cura. Informamos que atualmente dispomos de testes moleculares para guiar a decisão de oferecer ou não este tratamento. Em conversa com a paciente, apresentamos a opção de realizar o Oncotype DX®, um teste molecular validado para esse contexto clínico no estudo de

fase III TAILORx, que randomizou pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo e pós-menopausadas para receberem adjuvância com quimioterapia seguida de bloqueio hormonal, ou somente terapia hormonal, de acordo com escore de risco de recorrência validado em estudos prévios.

A paciente concordou com a nossa indicação e o material tumoral foi submetido ao teste Oncotype DX®, evidenciando um resultado Recurrence Score (RS) de 7, valor que indica bom prognóstico com hormonioterapia adjuvante, como o tratamento

sistêmico adjuvante exclusivo. Dessa forma, adicionalmente à radioterapia adjuvante, foi oferecida terapia hormonal adjuvante com o inibidor de aromatase anastrozol, medicação que a paciente usa até os dias atuais com ótima tolerância e entendimento da razão de omitir a quimioterapia no seu caso.

Em resumo, a opção de realizar o Oncotype DX® foi fundamental na conduta clínica do caso. O resultado nos deu segurança para personalizar o tratamento, poupando a paciente dos tratamentos com quimioterapia e dos efeitos colaterais associados.



Relatório Oncotype DX Breast Recurrence Score®

Linfonodo negativo



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

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

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

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

Dr. Renan Carvalho é Oncologista com Residência em Oncologia Clínica - ICESP-USP; Título de Especialista em Oncologia Clínica - SBOC; Oncologista da Clínica San Giovanni - Aracaju-SE.

Dr. Willian Giovani é Oncologista Clínico da San Giovanni Oncologia e da UFS/Ebserh; Mestre em Ciências da Saúde.

OS AVANÇOS
NA PESQUISA
GENÉTICA PARA

câncer de mama e de ovário HEREDITÁRIOS



- ▶ Estratégia que possibilita o diagnóstico precoce, rastreamento individualizado e aconselhamento genético dos familiares, a **identificação de mulheres com risco aumentado para câncer de mama e de ovário tem se destacado nos últimos anos**

Consultoria médica:



Dra. Daniele Paixão Pereira
daniele.ppereira@grupofleury.com.br



Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

Muitas mulheres preenchem os critérios para esse grupo de risco, que são determinados por estimativas que consideram a história familiar e/ou uma história pessoal de hiperplasia lobular ou ductal atípica ou de carcinoma lobular *in situ*. Atualmente, porém, testes moleculares para identificação de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em genes de predisposição hereditária ao câncer estão sendo bastante usados para definição de risco para essas pacientes.

É nesse contexto que apresentamos os testes genéticos disponíveis para a pesquisa de variantes em genes de predisposição, como o sequenciamento dos genes *BRCA1* e *BRCA2* até os painéis multigênicos. Os painéis genéticos para câncer de mama e de ovário hereditários são realizados por sequenciamento de nova geração (NGS) com validação para cobertura de deleções, duplicações ou variações em número de cópias (CNV) e passaram por rigoroso processo de validação com o Baylor College of Medicine como referência. Além dos resultados, disponibilizamos assessoria médica para auxílio na interpretação do laudo.

Sequenciamento dos genes *BRCA1* e *BRCA2*

Os genes *BRCA1* e *BRCA2*, localizados nos cromossomos 17 e 13, respectivamente, respondem pela maioria dos casos de câncer de mama e de ovário hereditários. Mulheres com variantes patogênicas/provavelmente patogênicas no *BRCA1* apresentam um alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama (acima de 60% ao longo da vida) e de câncer de ovário (em torno de 40-58%), até os 70 anos de idade. Mulheres com variantes patogênicas/provavelmente patogênicas no gene *BRCA2*, também apresentam alto risco para câncer de mama e ovário ao longo da vida, além de outros tumores.

As diversas formas de pesquisar

MUTAÇÕES EM *BRCA*

SEQUENCIAMENTO COMPLETO *BRCA1* E *BRCA2*

O teste faz a análise completa e detalhada dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, através do sequenciamento NGS para a detecção de variantes. O exame analisa mutações nos 22 éxons codificantes e nas regiões intrônicas adjacentes do *BRCA1* e nos 26 éxons codificantes e nas regiões intrônicas adjacentes do *BRCA2*. De maneira complementar, os seguintes genes também são sequenciados: *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1* (inclui promotor), *MRE11* (*MRE11A*), *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PMS1*, *PMS2*, *PTEN* (inclui promotor), *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *SMARCA4*, *STK11*, *TP53* (inclui promotor) e *XRCC2*. O teste inclui análise de variações no número de cópias (CNV) por NGS.

- 🧬 **Amostra:** sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta)
- 📅 **Prazo do resultado:** 20 dias corridos

SEQUENCIAMENTO POR GENE

É possível fazer o mesmo teste apenas para o *BRCA1* ou apenas para o *BRCA2*, conforme o interesse clínico, através da mesma metodologia.

- 🧬 **Amostra:** sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta)
- 📅 **Prazo do resultado:** 20 dias corridos

PESQUISA DE MUTAÇÃO ESPECÍFICA

Existe ainda a possibilidade de pesquisar uma única variante específica em qualquer um dos dois genes, para aqueles casos em que já foi identificada uma variante patogênica/provavelmente patogênica na família. A vantagem dessa modalidade de teste é permitir uma pesquisa individualizada por um custo menor.

- 🧬 **Amostra:** sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta)
- 📅 **Prazo do resultado:** 20 dias corridos ▶

PESQUISA ISOLADA
DE DUPLICAÇÕES E
DELEÇÕES POR MLPA

Identifica especificamente os rearranjos – duplicações e deleções – de forma isolada nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, de acordo com o interesse clínico, pela técnica MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). É indicada para os pacientes que anteriormente realizaram a análise apenas pelo método de sequenciamento e necessitam complementá-la ou para variações em número de cópias em um dos dois genes identificadas na família.

-  **Amostra:** sangue periférico ou saliva/*swab* (kit de coleta)
-  **Prazo do resultado:** 15 dias corridos

PAINEL DE MUTAÇÕES
FUNDADORAS PARA
JUDEUS ASHKENAZI

Uma vez que as variantes 187delAG e 53insC, no gene *BRCA1*, e 6174delT, no gene *BRCA2*, são muito prevalentes na população judaica ashkenazi (1:40), recomenda-se teste genético para pacientes com história pessoal e/ou familiar de câncer de mama/ovário/próstata/pâncreas com ascendência ashkenazi. O painel apresenta um custo menor que o do sequenciamento completo dos dois genes.

-  **Amostra:** sangue periférico
-  **Prazo do resultado:** 15 dias corridos

PESQUISA DE MUTAÇÃO PONTUAL JÁ IDENTIFICADA NA FAMÍLIA

É possível fazer a avaliação pontual de alterações genéticas previamente conhecidas no grupo familiar. Realizado por amplificação da região de interesse, seguida por sequenciamento Sanger, o teste se destina ao indivíduo pertencente a uma família com diagnóstico genético confirmado, ou seja, com uma variante patogênica/provavelmente patogênica identificada em um ou mais genes de predisposição ao câncer. O exame, portanto, direciona-se à pesquisa da variante patogênica já identificada, de modo que o restante do gene em questão não é analisado.

O Grupo Fleury também disponibiliza esse teste, excepcionalmente de forma gratuita, para até seis familiares de um paciente que tenha realizado, no laboratório, um dos painéis para pesquisa de câncer hereditário sendo identificada uma variante patogênica/provavelmente patogênica. A mesma variante é pesquisada nos familiares elegíveis.

-  **Metodologia:** amplificação da região de interesse, seguida por sequenciamento Sanger.
-  **Amostra:** sangue periférico ou saliva/*swab* (kit de coleta)
-  **Prazo do resultado:** 30 dias corridos

PESQUISA DE REARRANJOS POR MLPA

Assim como feito para *BRCA1* e *BRCA2*, rearranjos – duplicações e deleções – nos genes *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN* e *TP53* também podem ser pesquisados pela técnica de MLPA.

PAINEL DE MÚLTIPLOS GENES

para câncer de mama e de ovário hereditários

Os painéis genéticos para rastreamento da síndrome de câncer de mama e de ovário hereditários vêm sendo amplamente incorporados ao processo de avaliação de risco usado para analisar as mulheres que podem se beneficiar de um rastreamento mais intensivo ou de uma conduta específica direcionada. Alguns estudos mostram que, em pacientes sem alterações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, a prevalência de mutações em outros genes varia de 4% a 16%, o que corrobora, em alguns casos, a necessidade da pesquisa multigênica na suspeita de uma predisposição hereditária.

Painel genético para câncer de mama e ovário hereditário (25 genes) Método NGS, com inclusão de análise de variação do número de cópias (CNV) também por NGS Genes analisados ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1 (inclui promotor), MRE11 (MRE11A), MSH2, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN (inclui promotor), RAD50, RAD51C, RAD51D, SMARCA4, STK11, TP53 (inclui promotor), XRCC2 Amostra Sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta) Prazo do resultado 20 dias corridos	Painel genético para síndrome de Li-Fraumeni Método NGS, com inclusão de CNV também por NGS Genes analisados ARHGAP30, CHEK2, PIK3CA, TP53 (inclui promotor) Amostra Sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta) Prazo do resultado 20 dias corridos
Painel expandido para pesquisa de câncer hereditário (101 genes) Método NGS, com inclusão de CNV também por NGS Genes analisados ALK, APC (inclui promotor), ATM, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A (inclui promotor), BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CTC1, CTNNA1, DDB2, DICER1, DKC1, EGFR, EGLN1, EPCAM, EXT1, EXT2, FAN1, FH, FLCN, GALNT12, GATA2, GPC3, GREM1 (inclui promotor e enhancer), HOXB13, HRAS, KIF1B, KIT, LZTR1, MAX, MDH2, MEN1, MET, MITE, MLH1 (inclui promotor), MLH3, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, NTHL1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POT1, PRF1, PRKARIA, PTCH1, PTCH2, PTEN (inclui promotor), RAD50, RAD51C, RAD51D, RBI, RET, RHBDF2, RNF43, RUNX1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, STK11, SUFU, TERT (inclui promotor), TMEM127, TP53 (inclui promotor), TSC1, TSC2, VHL, WRAP53, WT1, XRCC2 Amostra Sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta) Prazo do resultado 20 dias corridos	Na pesquisa de câncer hereditário, o painel expandido oferece uma boa relação custo-efetiva, tendo em vista que avalia múltiplos genes associados a diversos tumores, incluindo as neoplasias de mama e ovário, além de outras síndromes de predisposição ao câncer. O teste obtém uma profundidade de cobertura igual ou superior a 50 vezes para mais de 98% das regiões-alvo. Vale ponderar, contudo, que um exame para múltiplos alvos leva a uma maior complexidade de interpretação e uma maior identificação de variantes de significado incerto (VUS) e variantes patogênicas em genes não relacionados ao fenótipo do paciente, tornando o aconselhamento genético pós-teste mais desafiador, e dessa forma, deve ser realizada por profissionais experientes.
PAINEL RÁPIDO PARA CâNCER HEREDITÁRIO - FAST CANCER	
Com utilidade também para avaliação de mutações germinativas relacionadas ao câncer hereditário, o painel rápido inclui 43 genes de alta e moderada penetrância com risco relativo associado a essas síndromes bem definido e é recomendado para pacientes com urgência no resultado, por possuir menor prazo de liberação.	
Painel rápido para câncer hereditário – Fast Cancer (43 genes) Método NGS, com inclusão de CNV também por NGS Genes analisados APC (inclui promotor), ATM, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EGFR, EPCAM, HRAS, KIT, MEN1, MET, MLH1 (inclui promotor), MRE11 (MRE11A), MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, PTEN (inclui promotor), RAD50, RAD51C, RAD51D, RBI, RET, SMAD4, SMARCA4, STK11, TP53 (inclui promotor), WT1, XRCC2 Amostra Sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta) Prazo do resultado 10 dias corridos	

CRITÉRIOS GERAIS

para a avaliação de risco genético para câncer de mama e de ovário hereditários

- 1. Indivíduo com câncer de ovário (tumor epitelial)⁽¹⁾;
- 2. Indivíduo com diagnóstico de câncer de mama com qualquer uma das seguintes características:
 - a. Mutação conhecida na família em gene de suscetibilidade ao câncer;
 - b. Câncer de mama diagnosticado com idade ≤35 anos;
 - c. Câncer de mama triplo-negativo (ER-, PR-, HER-2-), diagnosticado com idade ≤60 anos;
 - d. Duas neoplasias de mama primárias em um mesmo indivíduo, sendo uma delas diagnosticada antes dos 50 anos ⁽²⁾;
 - e. Câncer de mama em qualquer idade e:
 - Um ou mais parentes de primeiro, segundo ou terceiro graus com câncer de mama diagnosticado com idade ≤50 anos;
 - Um ou mais parentes de primeiro, segundo ou terceiro graus com câncer de ovário invasivo em qualquer idade;
 - Dois ou mais parentes de primeiro, segundo ou terceiro graus com câncer de mama, de próstata⁽³⁾ ou de pâncreas em qualquer idade;
 - História pessoal de câncer de pâncreas em qualquer idade;
 - Pertencente a uma população de risco aumentado;
 - Câncer de mama no sexo masculino;
- 3. Indivíduo com câncer de próstata metastático;
- 4. Indivíduo de descendência judaica Ashkenazi com câncer de mama, ovário, próstata ou pâncreas em qualquer idade;

⁽¹⁾ Inclui tuba uterina e câncer peritoneal primário.
⁽²⁾ Inclui doença bilateral ou dois tumores ipsilaterais claramente distintos, diagnosticados de forma tanto sincrônica quanto assincrônica.
⁽³⁾ Escore de Gleason ≥7 ou metastático.
⁽⁴⁾ Especialmente se diagnosticadas antes dos 50 anos, com múltiplos tumores primários em um mesmo indivíduo.

- 5. Indivíduo com história pessoal ou familiar de três ou mais das seguintes neoplasias⁽⁴⁾: câncer de mama, de pâncreas ou de próstata⁽³⁾, melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral, leucemia, câncer gástrico difuso, de cólon, de endométrio ou de tireoide, neoplasia renal, manifestações dermatológicas e/ou macrocefalia ou pólipos hamartomatosos do trato gastrointestinal;
- 6. Indivíduo sem história pessoal de câncer, mas com:
 - a. Um parente de primeiro, segundo ou terceiro graus com:
 - Mutação conhecida em um gene de suscetibilidade ao câncer na família;
 - Duas ou mais neoplasias de mama primárias em um mesmo indivíduo;
 - Dois ou mais indivíduos com câncer de mama primário do mesmo lado da família, tendo sido um deles diagnosticado com idade ≤50 anos;
 - Câncer de ovário;
 - Câncer de mama no sexo masculino;
 - b. Parente de primeiro ou segundo graus com câncer de mama com idade ≤45 anos;
 - c. História familiar de três ou mais das seguintes neoplasias⁽⁴⁾: câncer de mama, de pâncreas ou de próstata⁽³⁾, melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral, leucemia, câncer gástrico difuso, de cólon, de endométrio ou de tireoide, neoplasia renal, manifestações dermatológicas e/ou macrocefalia ou pólipos hamartomatosos do trato gastrointestinal.



Critérios para a pesquisa de variantes patogênicas NOS GENES *BRCA1* E *BRCA2*

- 1. Indivíduo de uma família com variante patogênica/provavelmente patogênica identificada nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*.
- 2. História pessoal de câncer de mama e um ou mais dos seguintes:
 - a. Diagnóstico com idade ≤45 anos;
 - b. Diagnóstico com idade ≤50 anos e:
 - Evolução com novo câncer de mama primário ipsilateral ou contralateral;
 - Um ou mais parentes próximos⁽¹⁾ com câncer de mama em qualquer idade ou com câncer de pâncreas ou próstata⁽²⁾;
 - c. Diagnóstico com idade ≤60 anos e:
 - Câncer de mama triplo-negativo;
 - d. Diagnóstico em qualquer idade e:
 - Dois ou mais parentes próximos⁽¹⁾ com câncer de mama, pâncreas ou próstata⁽²⁾ em qualquer idade;
 - Um ou mais parentes próximos⁽¹⁾ com câncer de mama diagnosticado com idade ≤50 anos;
- Um ou mais parentes próximos⁽¹⁾ com câncer de ovário;
- Um parente masculino de primeiro, segundo ou terceiro graus com câncer de mama;
- Indivíduo de etnia associada à presença de mutações fundadoras nesses genes, como os judeus Ashkenazi – nesses casos, não há necessidade de história familiar adicional;
- 3. História pessoal de carcinoma epitelial de ovário;
- 4. História pessoal de câncer de mama no sexo masculino;
- 5. História pessoal de câncer de próstata de alto grau (Gleason ≥7) em qualquer idade, com, pelo menos, um parente próximo⁽¹⁾ com carcinoma de ovário em qualquer idade ou câncer de mama com idade ≤50 anos ou dois parentes com câncer de mama, pâncreas ou próstata⁽²⁾ em qualquer idade;
- 6. História pessoal de câncer de próstata metastático;
- 7. História pessoal de câncer de pâncreas em qualquer idade, com um ou mais parentes próximos⁽¹⁾

- com carcinoma de ovário em qualquer idade ou câncer de mama com idade ≤50 anos ou dois parentes com câncer de mama, pâncreas ou próstata⁽²⁾ em qualquer idade;
- 8. História pessoal de câncer de pâncreas e etnia judaica Ashkenazi.
- 9. Variante patogênica/provavelmente patogênica em *BRCA1* ou *BRCA2* detectada em tecido tumoral (teste somático) em qualquer tipo de tumor, na ausência de análise de mutações germinativas;
- 10. Somente história familiar:
 - a. Parente de primeiro ou segundo graus preenchendo qualquer dos critérios acima;
 - b. Parente de terceiro grau com câncer de mama ou de ovário com dois ou mais parentes próximos⁽¹⁾ com câncer de mama, um deles com idade ≤50 anos, e/ou câncer de ovário.

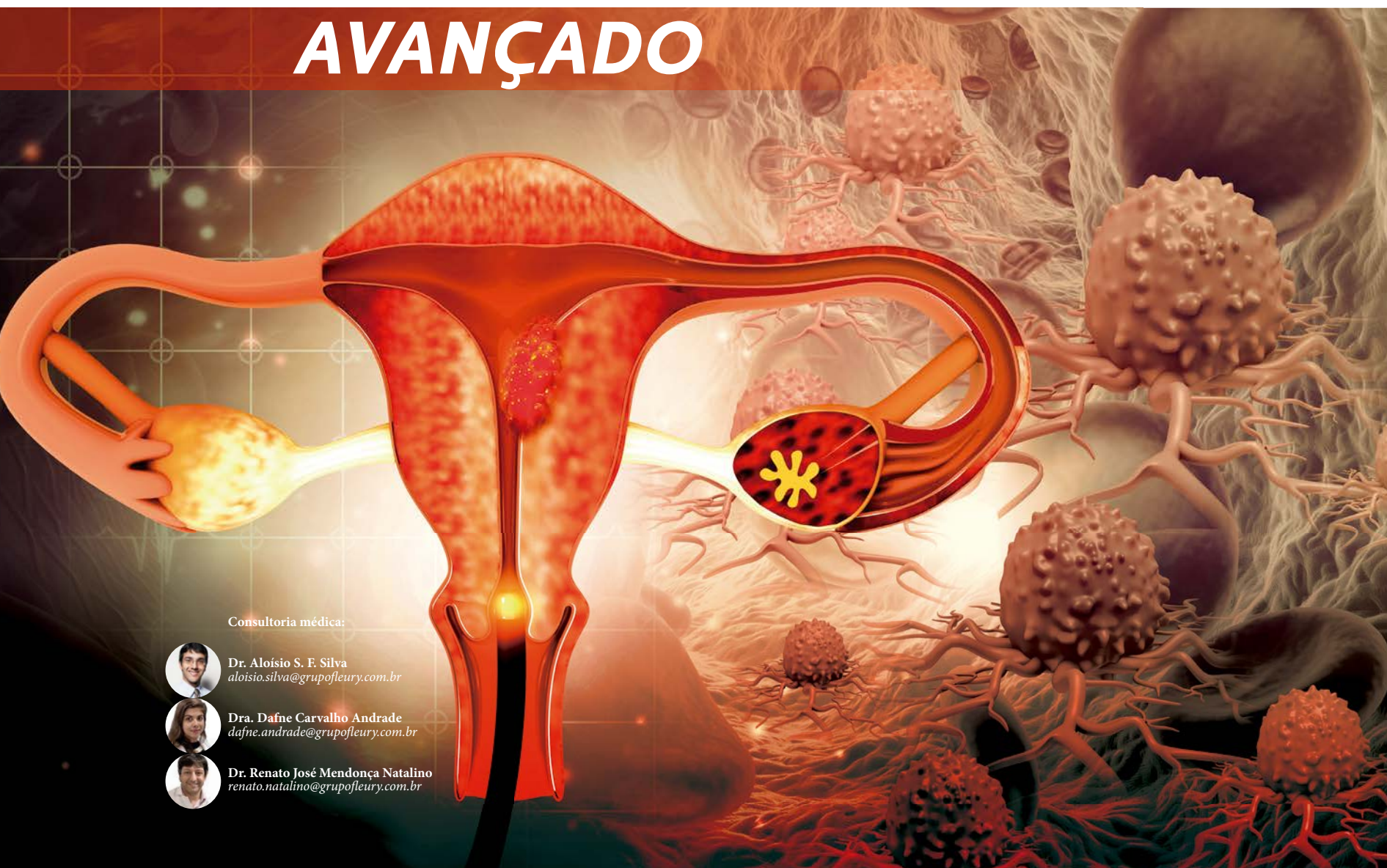
⁽¹⁾ Parentes de primeiro, segundo ou terceiro graus do mesmo lado da família.
⁽²⁾ Escore de Gleason ≥7 ou metastático.

PESQUISA DE MUTAÇÃO NOS GENES *BRCA1* E *BRCA2* PASSOU POR AMPLO PROCESSO DE VALIDAÇÃO E GEROU PUBLICAÇÃO NO HUMAN GENOMICS

O Grupo Fleury elaborou um painel para a detecção de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, feito por NGS da região codificadora e das junções éxon-intron e seguido de confirmação das variantes encontradas pela técnica Sanger e de análise de rearranjos pela técnica MLPA. O teste foi internamente customizado e submetido a rigoroso processo de avaliação da performance e validação. Na prática, o exame apresentou acurácia semelhante ao realizado na Myriad Genetic Laboratory, um centro de referência nessa pesquisa. Nas áreas técnicas do Grupo Fleury, o teste conseguiu identificar todas as variantes patogênicas nos dois genes, assim como a totalidade daquelas de significado indeterminado, quando comparado aos resultados do laboratório externo, em um estudo que envolveu 26 amostras. A pesquisa de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* do Grupo Fleury, portanto, preenche os requisitos necessários para um exame diagnóstico, apresentando altíssima sensibilidade e reprodutibilidade, e ainda dispõe de uma grande base de dados, representativa da nossa população e apropriada para uso na interpretação de cada achado.

Câncer de ovário

AVANÇADO



Consultoria médica:



Dr. Aloisio S. F. Silva
aloisio.silva@grupofleury.com.br



Dra. Dafne Carvalho Andrade
dafne.andrade@grupofleury.com.br



Dr. Renato José Mendonça Natalino
renato.natalino@grupofleury.com.br

▶ **Avaliação da via de reparo por recombinação homóloga** contribui para a definição terapêutica

O **câncer de ovário** é o segundo tumor ginecológico maligno mais comum e responde pelas mais altas taxas de mortalidade desse grupo de neoplasias. O tratamento-padrão do carcinoma seroso de alto grau abrange a ressecção cirúrgica e a quimioterapia à base de platina e taxanos, oferecendo uma sobrevida em cinco anos em torno de 30%, o que torna imperativa a avaliação individual da paciente e, em alguns casos, a associação de outras drogas.

Cerca de metade desses carcinomas avançados exibe defeitos na recombinação homóloga, um dos mecanismos mais precisos de reparo de danos ao DNA. Tal característica culmina no emprego de vias alternativas pelas células tumorais, mais propensas a erros e capazes de gerar cicatrizes genômicas.

A deficiência na via de reparo por recombinação homóloga (HRD, na sigla em inglês) confere um fenótipo clínico distinto ao tumor, que, do ponto de vista terapêutico, se traduz em resposta superior à quimioterapia com sais de platina e sensibilidade a drogas inibidoras da PARP (PARPi). Dessa forma, a HRD tem sido considerada um biomarcador tanto prognóstico quanto preditivo de resposta aos PARPi.

Uma vez que o advento dos PARPi vem transformando o manejo do câncer de ovário avançado, seja no tratamento primário, seja nas recaídas, a avaliação de HRD nesses tumores ganhou relevância.

Sabe-se, atualmente, que a presença de variantes patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* está entre as principais

causas de HRD na neoplasia ovariana. No entanto, diversos outros genes e até mesmo mecanismos desconhecidos podem se associar à deficiência.

Nesse contexto, diferentes métodos foram desenvolvidos para análise de HRD em fragmentos de tumor. A *European Society of Medical Oncology* apoia o uso de testes que se baseiam na análise dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e do status HRD pela pesquisa de cicatrizes genômicas.

O Fleury introduziu, em sua rotina, um exame que permite identificar variantes pontuais, pequenas deleções e inserções e variações do número de cópias nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, assim como outras alterações que causam HRD, por meio de um escore de instabilidade genômica avaliado por três fatores – perda de heterozigossidade, desequilíbrio alélico telomérico e grandes transições. A interpretação dos dados conta com inteligência artificial e equipe especializada.

O teste, que tem seus resultados liberados em até 15 dias, consegue detectar alterações moleculares acionáveis, auxiliando, em conjunto com outros achados clínicos, radiológicos e histológicos, a decisão terapêutica. ■



Referências

Miller RE *et al.* ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1606-1622.

Heitz F *et al.* Implementing HRD Testing in Routine Clinical Practice on Patients with Primary High-Grade Advanced Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 29;15(3):818.

Ngoi NYL, Tan DSP. The role of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer and its clinical implications: do we need it? *ESMO Open.* 2021 Jun;6(3):100144.

MAIS DE 200 EXAMES

genéticos

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

Para médicos, oferecemos suporte
PRÉ E PÓS-EXAME:

ASSESSORIA MÉDICA

Para análise dos pedidos médicos e discussão de casos.

CONSULTORIA TÉCNICA

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

ATENDIMENTO EM TODO O PAÍS E AMÉRICA LATINA

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



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

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

Maioria dos exames coletados por sangue, saliva e swab



EQUIPE DA GENÉTICA MULTIDISCIPLINAR E COM SUPORTE AO MÉDICO E PACIENTE

SÃO PAULO



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



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



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



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



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



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



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

RIO GRANDE DO SUL



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

PERNAMBUCO



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

RIO DE JANEIRO E ESPÍRITO SANTO



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

PARANÁ



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

BRASIL



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

Cobertura nos principais CONVÊNIOS NACIONAIS:

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

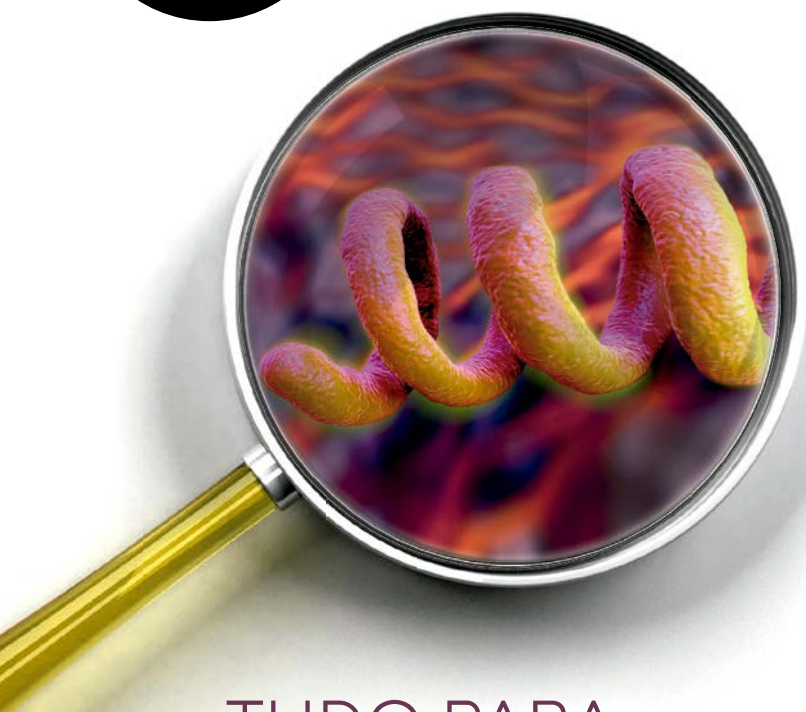
- ✓ Pedido médico
- ✓ Relatório médico
- ✓ Laudo de exames anteriores (se houver)
- ✓ Documentos com CPF
- ✓ Foto da carteirinha do convênio

BENEFÍCIOS PARA PACIENTE PARTICULAR:

Condições especiais para a realização de exames genéticos.



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



TUDO PARA FECHAR O CERCO À sífilis

Consultoria médica:



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



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



Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel
Consultor médico em ginecologia e biologia molecular
gustavo.maciell@grupofleury.com.br



Dr. Ismael D. C. G. Silva
Consultor médico em ginecologia e biologia molecular
ismael.silva@grupofleury.com.br



Dr. Matias Chiarastelli Salomão
Consultor médico em microbiologia
matias.salomao@grupofleury.com.br



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

- ▶ **Com a PCR, é possível flagrar o treponema na fase primária.**
Na secundária, o desafio é interpretar os resultados dos testes sorológicos

Doença sistêmica de etiologia bacteriana, a sífilis é causada pelo *Treponema pallidum* e divide-se, do ponto de vista clínico, em fases que podem ser superponíveis ou intercaladas por períodos variáveis de latência. Da mesma forma que o HIV, a infecção tem de ser rastreada em pacientes assintomáticos, nas situações de exposição de risco e, sobretudo, na gestação.

No Brasil, segundo os dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, em 2022 foram registrados 213.129 casos de sífilis adquirida, 83.034 de sífilis em gestantes e 26.468 de sífilis congênita, com 200 óbitos.

As recomendações de diagnóstico variam de acordo com a fase clínica. Na primária, deve ser feita a pesquisa direta do *Treponema pallidum* por microscopia de campo escuro e/ou coloração pela prata do raspado da lesão. Como essa fase precede a produção de anticorpos, há possibilidade de sorologias negativas.

Por outro lado, o método molecular já está disponível para identificar o agente na fase primária por meio da pesquisa do DNA do *T. pallidum* por PCR em tempo real em amostras de lesão (úlceras) genital, oral ou anal. Destaca-se que esse exame tem maior utilidade para identificar a sífilis no início do cancro, quando os índices de sensibilidade são de cerca de 90% e os de especificidade, de 99%. Enquanto a pesquisa direta do *T. pallidum* requer a presença de cerca de 5.000 bactérias para ser positiva, a PCR tem sensibilidade para detectar 5 bactérias, ou seja, a PCR é 1.000 vezes mais sensível do que as técnicas de coloração mais tradicionais.

A PCR em tempo real também pode ser considerada se os resultados dos testes sorológicos não corresponderem aos achados clínicos sugestivos de sífilis inicial (CDC, 2015).

Já a fase secundária caracteriza-se por altos títulos de anticorpos, que podem ser detectados por métodos que utilizam antígenos treponêmicos (FTA-Abs, ensaios imunoenzimáticos e quimioluminescentes e TP-hemaglutinação) e antígenos não treponêmicos (VDRL e RPR). É sempre necessário combinar, ao menos, duas metodologias, uma treponêmica e uma não treponêmica. A PCR em tempo real pode ter utilidade no diagnóstico de sífilis secundária, em casos com apresentações clínicas e/ou sorológicas atípicas, mais comuns em pacientes imunossuprimidos, podendo ser utilizadas amostras de sangue ou raspado de lesões mucocutâneas, com sensibilidade variável de acordo com o tempo de evolução do secundarismo (em média 55% no sangue e 70% nas lesões).

O monitoramento sorológico após o tratamento deve ser realizado apenas com o método não treponêmico.

INTERPRETAÇÃO DOS TESTES SOROLÓGICOS para sífilis

A realização das sorologias para a investigação de sífilis segue a Portaria nº 2012, de 19/10/2016, do Ministério da Saúde. O Grupo Fleury adota o fluxograma 2 (abordagem reversa) contemplado por essa portaria, em que as amostras são inicialmente submetidas a um teste treponêmico, que são qualitativos e não quantitativos (quimioluminescência com micropartículas, ou CMIA): resultados não reagentes nessa etapa podem ser liberados sem necessidade de complementação. Por sua vez, as amostras que apresentam resultados reagentes passam por uma reação não treponêmica (VDRL). Se os resultados forem concordantes, o resultado final é liberado como reagente. Caso haja discordância, a confirmação requer um segundo imunoensaio treponêmico (ensaio imunoenzimático, ou EIE). A combinação dessas técnicas resulta na interpretação abaixo.

Treponêmico 1 (CMIA)	Não treponêmico (VDRL)*	Treponêmico 2 (EIE)	Interpretação	Comentário
Não reagente	Não realizado	Não realizado	Amostra não reagente para sífilis	Exame negativo para sífilis. Persistindo a suspeita, uma amostra deverá ser coletada após 30 dias e submetida a uma nova testagem.
Reagente	Reagente	Não realizado	Amostra reagente para sífilis	Resultado sugestivo de sífilis ativa. Importante associar histórico e informações clínico-epidemiológicas para avaliar a ocorrência de sífilis ativa ou cicatriz sorológica, sobretudo quando há baixos títulos de anticorpos não treponêmicos (até 1/4).
Reagente	Não reagente	Reagente	Amostra reagente para sífilis	A ausência de detecção de anticorpos pelo teste não treponêmico pode significar infecção muito recente ou presença de cicatriz sorológica pós-tratamento. Avaliar exposição de risco, sinais e sintomas e histórico de tratamento para definição da conduta clínica. Avaliar necessidade de repetição da testagem após 30 dias com a coleta de uma nova amostra.
Reagente	Não reagente	Não reagente	Amostra com reatividade inicial para anticorpos treponêmicos não confirmada	Provável ocorrência de resultado falso-reagente no teste treponêmico utilizado como primeiro teste, sugestiva de ausência de sífilis. Mais raramente, cicatriz sorológica muito antiga com queda dos títulos de anticorpos treponêmicos. Persistindo a suspeita de sífilis ativa, uma amostra deverá ser coletada após 30 dias e submetida a uma nova testagem.

*Desde agosto de 2023, o Grupo Fleury emprega um protocolo otimizado de VDRL, que tem acurácia similar à do RPR anteriormente utilizado. Para fins de seguimento sorológico, os títulos observados podem ser considerados equivalentes entre as duas técnicas.

Considerações RELEVANTES

1.

A versão mais recente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para atenção integral às pessoas com IST (PCDT IST-2022), do Ministério da Saúde, enfatiza que não existe um “valor de corte” para que os títulos de anticorpos não treponêmicos sejam ou não considerados indicativos de sífilis ativa, na presença concomitante de anticorpos treponêmicos. Tanto podem ocorrer títulos baixos na doença ativa muito precoce, quanto na doença de longa duração nunca tratada. Por outro lado, pessoas adequadamente tratadas podem não atingir a negatificação do teste não treponêmico, mantendo títulos baixos transitória ou persistentemente, sem que isso signifique falha terapêutica. Mais importante que os números é a interpretação dos resultados dos exames em conjunto com os dados clínicos, a avaliação do risco de exposição e o histórico de tratamento.
2.

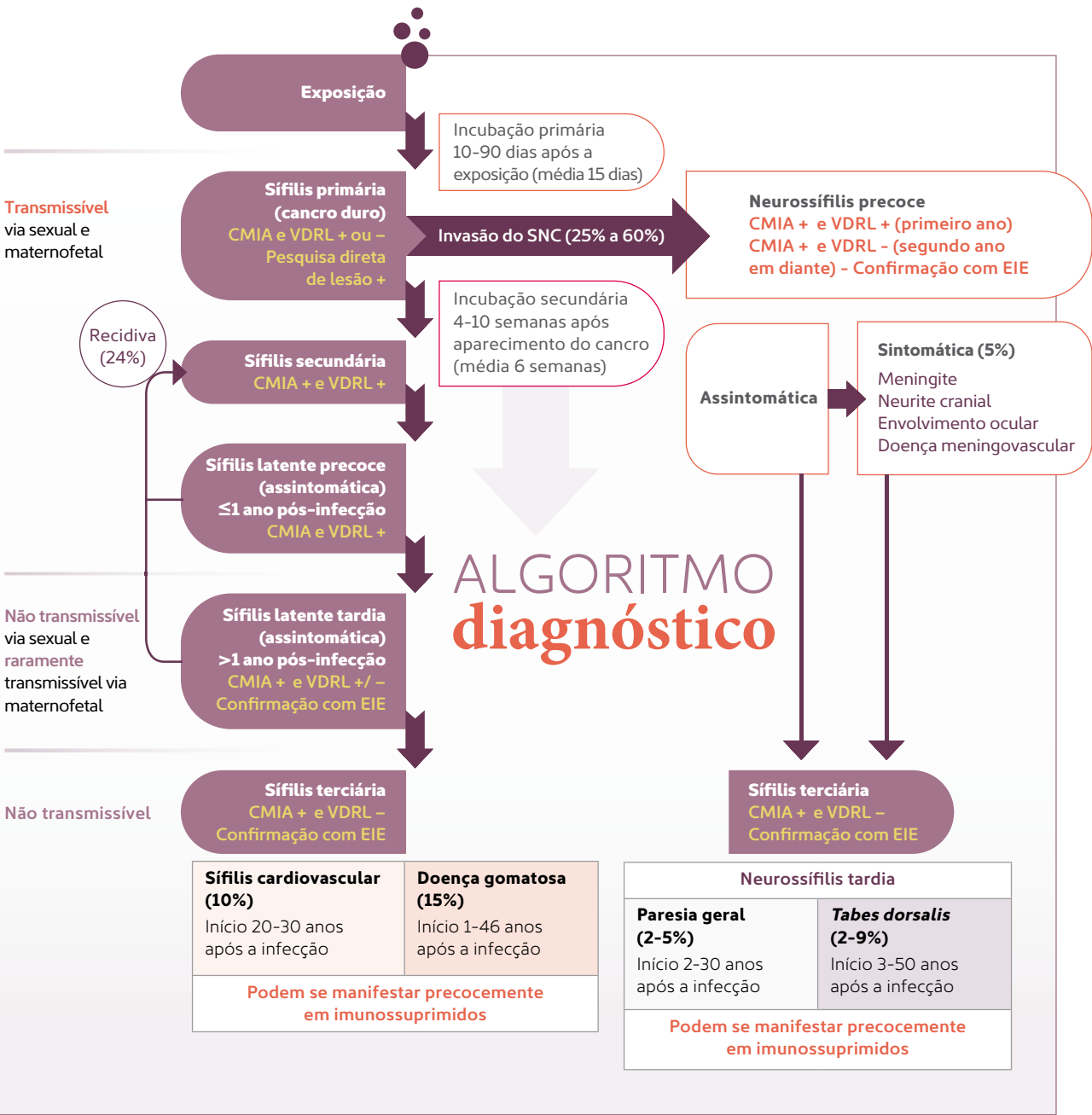
Os exames feitos com antígeno treponêmico, uma vez positivos, usualmente assim permanecem por toda a vida do indivíduo, a despeito do tratamento. Sua positividade isolada pode representar infecção pregressa (cicatriz sorológica). Considerando a vulnerabilidade de cada indivíduo, pode ser indicado o seguimento sorológico em um intervalo de 15 a 30 dias, para descartar as hipóteses de infecção precoce, re-exposição ou reativação. Do mesmo modo, se não há história de tratamento prévio, pode ser indicada a antibioticoterapia nos casos com resultados reagentes nas duas técnicas treponêmicas, mesmo que a técnica não treponêmica não evidencie atividade da doença, principalmente em gestantes.
3.

O monitoramento da resposta ao tratamento da sífilis deve ser realizado somente com o teste não treponêmico e, preferencialmente, com o mesmo método utilizado no diagnóstico, em todas as amostras. As coletas devem ser realizadas mensalmente nas gestantes e a cada três meses na população geral, até os 12 meses. Atualmente, para a definição de resposta terapêutica adequada, utiliza-se a negatificação do teste não treponêmico ou uma queda na titulação em duas diluições em até seis meses para sífilis recente ou em até 12 meses para sífilis tardia. Consideram-se significativas somente alterações nos títulos em, pelo menos, duas diluições (Ex: de 1/8 para 1/32), visto que variações de uma única diluição podem ocorrer devido a características intrínsecas da metodologia.
4.

A positividade do teste não treponêmico, com teste treponêmico concomitante não reagente, sugere falsa reatividade biológica e deve suscitar a investigação de outras etiologias diferentes da sífilis. São consideradas possíveis causas de resultados falso-reagentes transitórios no teste não treponêmico algumas imunizações e infecções agudas febris, gestação e outros eventos pró-inflamatórios como infarto agudo do miocárdio. Resultados persistentemente falso-reagentes podem ser observados em doenças autoimunes, infecção pelo HIV, hanseníase, hepatites crônicas, entre outras.
5.

Sorologias de pessoas que vivem com HIV ou que apresentam imunodeficiências de outra etiologia requerem interpretação individualizada, uma vez que podem apresentar comportamento particular.
6.

Devido ao cenário epidemiológico atual, pode ser indicado o tratamento de sífilis mediante resultado reagente em apenas uma técnica, treponêmica ou não treponêmica, independentemente da presença de sinais e sintomas, na ausência de tratamento prévio, nas seguintes situações: gestantes, vítimas de violência sexual, pessoas com síndrome compatível com sífilis primária ou secundária e pessoas com chance de perda de seguimento.



Pediu FTA-Abs e o laboratório fez quimioluminescência? Pediu VDRL e foi feito RPR? Não tem problema!

O avanço da Medicina Laboratorial permitiu a implantação de métodos mais sensíveis, específicos e ágeis no fluxograma diagnóstico da sífilis. Assim, técnicas treponêmicas automatizadas, como a quimioluminescência, podem – e devem – ser utilizadas em substituição ao FTA-Abs, seja como confirmatórias de um teste não treponêmico reagente (abordagem clássica), seja como triagem na primeira etapa (abordagem

reversa). Considerando a epidemia de sífilis no Brasil e a sensibilidade dos fluxogramas diagnósticos, o Ministério da Saúde recomenda que os laboratórios prefiram a abordagem reversa, que é mais sensível, permite diagnóstico mais precoce e permite a automação, favorecendo a agilidade dos resultados nos laboratórios de alta demanda. Do mesmo modo, a interpretação do RPR é absolutamente a mesma do VDRL.

Atualmente, o Grupo Fleury utiliza um protocolo otimizado de VDRL, que tem acurácia similar à do RPR anteriormente utilizado. Embora os títulos observados possam ser considerados equivalentes entre as duas técnicas, o paciente deve ser orientado a fazer o seguimento sempre no mesmo laboratório para garantir a testagem com o mesmo método, possibilitando a comparação dos títulos durante a evolução.

Ei, obstetra: tudo bem não fazer VDRL!

É muito comum recebermos contatos de colegas obstetras apreensivos em relação a resultados que utilizaram a abordagem reversa – isto é, com amostras negativas liberadas sem a realização do célebre VDRL. Fique tranquilo! Essa possibilidade já é contemplada no Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis (Ministério da Saúde) desde 2016 e oferece vantagens para sua paciente, uma vez que, em geral, a gestante faz parte de uma população de baixo risco pré-teste, mas cuja investigação requer alta sensibilidade e agilidade. Sendo assim, evite solicitar somente “VDRL” para rastreio de sífilis no pré-natal, para pacientes sem histórico de tratamento dessa infecção.

Como pedir?

No Grupo Fleury, basta escrever no pedido “sorologia para sífilis”, para que todo o fluxograma seja realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. Não é necessário escrever as metodologias. Se, contudo, se tratar de um monitoramento após tratamento, basta pedir VDRL ou teste não treponêmico para sífilis. Além disso, você pode contar com a equipe médica nas diversas marcas para discutir casos desafiadores e tirar suas dúvidas.

Bibliografia:

Manual técnico para o diagnóstico da sífilis [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

Consultoria médica:



Dr. Felinto Maia Neto
felinto.neto@grupofleury.com.br



Dra. Fernanda Picchi Garcia
fernanda.picchi@grupofleury.com.br



Dr. José Viana Lima Júnior
jose.viana@grupofleury.com.br



Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br



Dra. Patricia Debora C. Tosta Hernandez
patricia.tosta@grupofleury.com.br



Dr. Pedro Saddi
pedro.saddi@grupofleury.com.br



Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

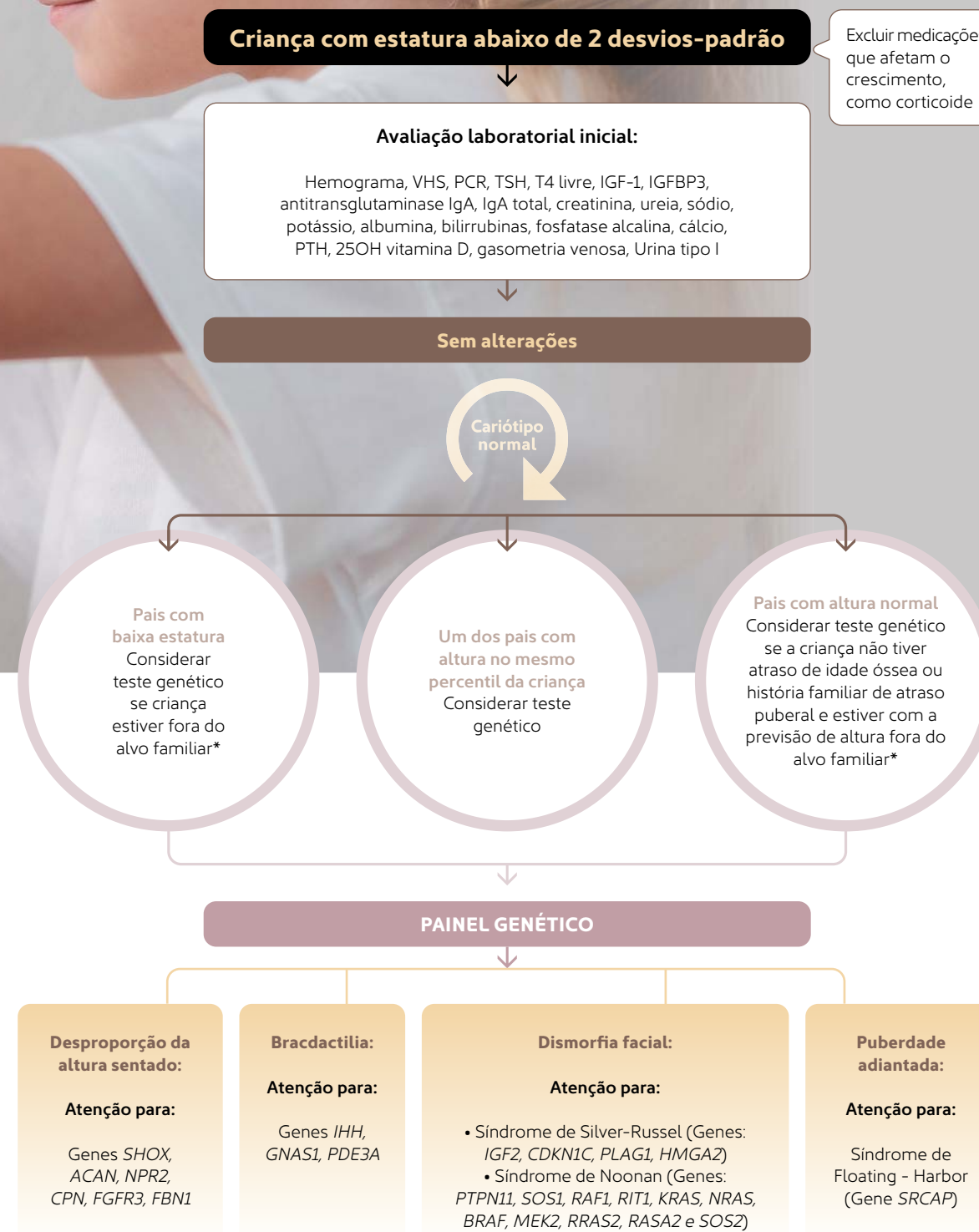
Baixa ESTATURA:

🔍 PAINEL genético é mais um recurso para o diagnóstico etiológico de casos selecionados da condição

O **crescimento linear** na infância é um processo bastante complexo, regulado e influenciado pelas condições pré-natais e por fatores genéticos, hormonais, nutricionais e ambientais. A baixa estatura (BE) é definida como a medida da estatura abaixo de dois ou mais desvios-padrão ou abaixo do percentil 2,5% da média para idade, sexo e grupo populacional, comparação que pode ser obtida em diversas curvas populacionais. O quadro está entre as queixas mais frequentes na Endocrinologia Pediátrica.

A BE pode ocorrer de forma não patológica em crianças que seguem o padrão familiar ou reverter espontaneamente em crianças com atraso puberal. Ademais, algumas causas da condição podem ser identificadas pela história, exame físico e testes laboratoriais convencionais, a exemplo do hipotireoidismo, da doença celíaca e da deficiência do hormônio de crescimento. Contudo, para uma grande parcela dessas crianças, a etiologia da BE não é definida nessa investigação inicial. Um fluxograma de investigação da etiologia da baixa estatura é proposto na figura 1.

Figura 1.



*Cálculo da estatura-alvo (EA):
EA da menina: $\frac{(\text{estatura do pai} - 13 \text{ cm}) + \text{estatura da mãe}}{2}$
EA do menino: $\frac{(\text{estatura da mãe} + 13 \text{ cm}) + \text{estatura do pai}}{2}$

O papel da genética nas crianças com BE de causa desconhecida

Estudos recentes demonstram que a estatura final do adulto tem importante componente hereditário, sendo influenciada, sobretudo, pela combinação de diversos polimorfismos em genes associados ao crescimento linear. Dessa forma, quando se suspeita de uma etiologia genética para a BE em uma criança, deve-se levar em conta que a maioria dos casos se associa a alterações poligênicas, ou seja, à participação conjunta de múltiplas variantes, cada uma determinando, isoladamente, um pequeno impacto.

Alguns casos, por sua vez, derivam de alterações monogênicas e um número crescente de genes vem sendo identificado nos últimos anos. Para esses pacientes, está indicada a pesquisa genética por meio de painéis que analisam simultaneamente múltiplos genes associados à condição ou mesmo por meio do exoma.

Na prática, levantar a suspeita de uma etiologia monogênica nesse contexto constitui tarefa desafiadora, que, no entanto, pode ser mais bem sustentada por uma história familiar e um heredograma detalhados (Figura 1). Adicionalmente, algumas características fenotípicas sugerem defeitos genéticos específicos, a exemplo de baixa estatura

não proporcionada, braquidactilia, dismorfismos faciais, entre outras.

A identificação de uma causa monogênica para a BE permite não somente um diagnóstico molecular preciso, como também acompanhamento personalizado da criança, investigação de comorbidades que possam se associar ao quadro, predição de resposta ao tratamento com hormônio do crescimento e aconselhamento genético do paciente e da família.

Para contribuir com esses casos, recentemente o Fleury Genômica introduziu em seu portfólio o painel genético para baixa estatura, que avalia 225 genes relacionados à condição por sequenciamento de nova geração (NGS). Adicionalmente, o exame também realiza a pesquisa de variantes patogênicas no gene *SHOX* utilizando as técnicas de Sanger e MLPA.

Vale, por fim, reforçar que a pesquisa de alterações monogênicas não substitui o cariótipo nem os testes baseados em *microarray*, usados nas suspeitas de aneuploidias, como a síndrome de Turner, e de anormalidades cromossômicas estruturais.

Ficha técnica

Painel genético para baixa estatura	
Método	- Sequenciamento de nova geração (NGS) - Permite a identificação de variantes de nucleotídeo único (SNV), pequenas inserções e deleções (indel), bem como variações no número de cópias (CNV) que compreendam três ou mais éxons dos genes estudados. A avaliação do gene <i>SHOX</i> é realizada por sequenciamento de Sanger e MLPA
Genes analisados	ACAN, ACTB, ACTG1, ADAMTS10, ALMS1, AMMECR1, ANKRD11, ARCN1, ARID1A, ARID1B, ATR, ATRIP, ATRX, B3GAT3, BCS1L, BLM, BMP2, BRAF, BRCA2, BRF1, BRIP1, BTK, CBL, CCDC186, CCDC8, CDC45, CDC6, CDKN1C, CDT1, CENPJ, CEP152, CEP57, CEP63, CHD7, COG4, COL10A1, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL27A1, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COMP, CREBBP, CRIPT, CUL7, DHCR7, DNA2, DOK7, DONSON, DVL1, EP300, EPHX1, ERCC4, ERCC6, ERCC8, EVC, EVC2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBN1, FGD1, FGF8, FGFR1, FGFR3, FN1, FOXP4, GGPS1, GH1, GHR, GHRHR, GHSL, GLI2, GLI3, GNAS, GPR161, H19, HDAC8, HESX1, HMGA2, HRAS, HSPG2, IDUA, IFT172, IGF1, IGF1R, IGF2, IGFALS, IGFBP1, IGFBP3, IHH, INSR, INTS1, INTS8, IRS1, KANSL1, KDM3B, KDM6A, KHDC3L, KMT2D, KRAS, LARP7, LFNG, LHX3, LHX4, LIG1, LIG4, LMNA, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MAPK1, MATN3, MCM5, MRAS, MTX2, NBAS, NBN, NF1, NHLRC2, NIPBL, NLRP2, NLRP5, NLRP7, NOTCH2, NPPC, NPR2, NRAS, NSMCE2, OBSL1, ORC1, ORC4, ORC6, OSGEP, OTX2, PADI6, PALB2, PAPP2, PAPSS2, PCNT, PDE4D, PIK3R1, PISD, PITX2, PLAG1, PLK4, PNPLA6, POC1A, POP1, POU1F1, PPP1CB, PPP3CA, PRKAR1A, PRMT7, PROKR2, PROP1, PTH1R, PTPN11, PUF60, RAD21, RAD51, RAF1, RALA, RAP1B, RAPSN, RASA2, RBBP8, RIT1, RNPC3, ROR2, RPL10, RPS6KA3, RRAS, RRAS2, RTTN, SAMD9, SETD5, SGMS2, SHOC2, SHOX2, SLX4, SMARCA2, SMARCA4, SMARCA1, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SOS1, SOS2, SOX11, SOX2, SOX3, SOX9, SPRED1, SPRED2, SRCAP, STAT5B, TALDO1, TBCE, TBX19, TBX2, TBX3, THRB, TOP3A, TRIM37, TRMT10A, UBE2T, VPS50 (CCDC132), WNT5A, WRN, XRCC4, ZFP57, ZNF668 e ZPR1
Amostra	- Sangue periférico (quando realizado nas unidades Fleury) - Saliva ou swab de bochecha (quando realizado via plataforma Fleury Genômica, com envio de kit de coleta ao domicílio do cliente)

Referências

- Zhou E *et al.* Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Aug 1; 33(4): 458-463.
- Zhao Q *et al.* Clinical and genetic evaluation of children with short stature of unknown origin. *BMC Med Genomics.* 2023 Aug 21; 16(1): 194.
- Collett-Solberg PF *et al.* Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92(1): 1-14.
- Hernandez, Patricia Debora Cavalcanti Tosta. Como solicitar e interpretar exames para baixa estatura. In: Hernandez, Patricia. Algoritmos diagnósticos em Pediatria. Fleury Medicina e Saúde | Fleury Med. 2021. 2ª edição. p12-21.

Grupo Fleury lança o PrecivityAD2™

para diagnóstico de Alzheimer

Teste
inédito no
Brasil

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

BENEFÍCIOS

✓ A melhor tecnologia da categoria:

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

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

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

INDICAÇÕES

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



Escaneie o QR Code
e saiba mais sobre
o PrecivityAD2™

C2N DIAGNOSTICS

PrecivityAD2™

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.

GrupoFleury

fleury medicina
e saúde | Med

● ARTIGOS CIENTÍFICOS

● EVENTOS

● PODCAST

● REVISTA MÉDICA

● VIDEOAULAS

● WEBMEETING

Acesse o perfil do FleuryMed no Instagram. Lá você encontra conteúdos científicos, informações sobre nossos produtos e serviços, eventos e atualizações em Medicina Diagnóstica de ponta, nas mais diversas especialidades.



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

Conhecimento médico de referência

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



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

 (51) 4004-3080 