



Weinmann

Serdil 

ROXO, VIOLETA E LARANJA

Uma série de conteúdos em apoio às campanhas mundiais de conscientização dos meses de maio, junho e julho

NESTA EDIÇÃO:

- ✓ Análises Clínicas
- ✓ Cardiologia
- ✓ Endocrinologia
- ✓ Genômica
- ✓ Ginecologia
- ✓ Infectologia
- ✓ Oncologia
- e *muito mais...*

IMUNIZAÇÃO

Novas armas contra doenças respiratórias: a evolução das vacinas pneumocócicas e a chegada do imunizante nirvezimabe Beyfortus® ao Brasil



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.

Algumas das nossas **marcas** em medicina diagnóstica

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



Responsável Técnico:

Dr. Edgar Gil Rizzatti (CRM 94.199)

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

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

Head de Marketing:

Sandra Marcellos

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella (MTB 30.628)

Criação e Design Gráfico:

PariseCom

Direção de Arte:

Sérgio Parise

Colaboração:

Alessandra Velini
Felipe Neves

Impressão:

HROSA

Tiragem:

15.600 exemplares



► Sumário



Abordagem da Síndrome de Brugada, condição que eleva o risco de taquiarritmias ventriculares e morte súbita	Conheça o painel genético que avalia mutações associadas às leucemias de células B e T	Técnica aplicada pelo Grupo Fleury identifica variante em região de homologia do gene <i>PMS2</i> , ligado à Síndrome de Lynch	A prevalência de disfunções da tireoide, como o hipotireoidismo, aumenta significativamente após os 60 anos	Identificação de riscos e prática de exercícios físicos são estratégias para prevenir quedas e complicações em pessoas idosas
---	--	--	---	---



O envelhecimento do sistema ginecológico pode causar alterações importantes e a avaliação anual é essencial	Fatores que podem interferir na dosagem do hormônio antimülleriano: o que observar nos exames	Conheça as três versões do teste não invasivo para trissomias fetais, já integradas à rotina do Fleury Genômica	A evolução dos imunizantes desenvolvidos para proteger direta e indiretamente contra os sorotipos do pneumococo	Como o imunizante Nirsevimabe protege contra formas graves de VSR em lactentes
---	---	---	---	--

Roxo, Violeta e Laranja

Nosso compromisso com a Medicina Diagnóstica vai além da tecnologia e inovação: periodicamente, destacamos temas de relevância clínica, preparados por nossos especialistas, que refletem o avanço da medicina personalizada, da prática médica de excelência e a sintonia com campanhas globais de conscientização em saúde.

Alinhados ao Dia Internacional da Tireoide, lembrado em 25 de maio e representado pela cor roxa, esta edição destaca o aumento das disfunções da glândula em pessoas acima dos 60 anos - especialmente o hipotireoidismo, mais prevalente em mulheres e com incidência crescente com a idade - reforçando a importância da investigação precoce.

No mês seguinte, o Junho Violeta amplia o foco para os cuidados com a população idosa. Em consonância com a campanha, reunimos conteúdos sobre a prevenção de quedas, a importância do acompanhamento ginecológico na maturidade e estratégias de imunização voltadas a grupos vulneráveis.

Junho Laranja chama a atenção para doenças hematológicas, como a leucemia. Apresentamos uma análise aprofundada sobre o painel genético que investiga mutações associadas às leucemias de células B e T, com foco no diagnóstico e manejo da leucemia linfoblástica aguda.

Esta edição também aborda temas relevantes de diversas especialidades médicas. Em Cardiologia, exploramos a síndrome de Brugada e suas possíveis causas. Em Genômica,

destacamos um teste inovador voltado à investigação da Síndrome de Lynch - condição responsável por cerca de 5% dos casos de câncer colorretal - com metodologia específica para detecção de variantes na região de homologia do gene *PMS2*.

Na área de Medicina Fetal, apresentamos os três testes não invasivos para trissomias em rotina no Grupo Fleury. Já na sessão Experiência Oncotype, contamos com a participação de especialistas convidados, que compartilham vivências clínicas na área de oncologia.

Em Imunização, você confere as inovações em vacinas desenvolvidas para combater os principais sorotipos de pneumococo. Nossos especialistas também esclarecem dúvidas sobre o nirsevimabe (Beyfortus®) - anticorpo monoclonal com eficácia de 80% a 90% na prevenção de infecções graves causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em lactentes.

Esperamos que esta edição contribua para ampliar o conhecimento clínico e apoiar boas práticas no cuidado integral aos pacientes. Agradecemos sua parceria e desejamos uma excelente leitura!



Dr. Edgar Gil Rizzatti,
Diretor médico do
Grupo Fleury





SÍNDROME DE Brugada

► **Canolopatia de origem genética autossômica dominante, a condição aumenta o risco de taquiarritmias ventriculares e morte súbita**

A morte súbita cardíaca em pacientes com coração aparentemente normal é uma ocorrência incomum, representando entre 5% e 10% dos casos, e quase sempre deriva de taquiarritmias ventriculares, sendo a maioria delas associada à presença de doença arterial coronariana obstrutiva e de cardiopatias estruturais.

A síndrome de Brugada foi descrita em 1992 pelos irmãos Brugada, que relataram oito casos de parada cardíaca em pacientes com bloqueio de ramo direito e elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas, sem aumento do intervalo QT.

É mais comumente encontrada em homens, com estimativa de frequência cerca de duas a nove vezes maior em relação às mulheres.

Trata-se de uma canolopatia de origem genética autossômica dominante com expressão variável, caracterizada por achados anormais no eletrocardiograma (ECG) de repouso ►

Consultoria médica



Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira
Consultor médico em cardiologia e métodos gráficos
dalmo.moreira@grupofleury.com.br



Dra. Ivana Antelmi Cuninghant
Consultora médica em cardiologia e métodos gráficos
ivana.antelmi@grupofleury.com.br



Dra. Paola Smanio
Consultora médica em cardiologia e medicina nuclear
paola.smanio@grupofleury.com.br



Dr. Renato Scotti Bagnatori
Consultor médico em cardiologia e métodos gráficos
renato.bagnatori@grupofleury.com.br

A genética pode ajudar a identificar pacientes em risco

O Fleury realiza um painel genético para síndrome de Brugada que analisa 15 genes relacionados à condição por sequenciamento de nova geração (NGS). Para o estudo, pode ser coletada amostra de sangue ou saliva. O resultado sai em 30 dias. Confira os genes avaliados:

CACNA1C

CACNA2D1

CACNB2

GPD1L

HCN4

KCND3

KCNE3

KCNE5

KCNJ8

RANGRF

SCN1B

SCN2B

SCN3B

SCN5A

TRPM4

– por vezes o exame que pode prevenir eventos cardíacos – em conjunto com o risco aumentado para taquiarritmias ventriculares e morte súbita.

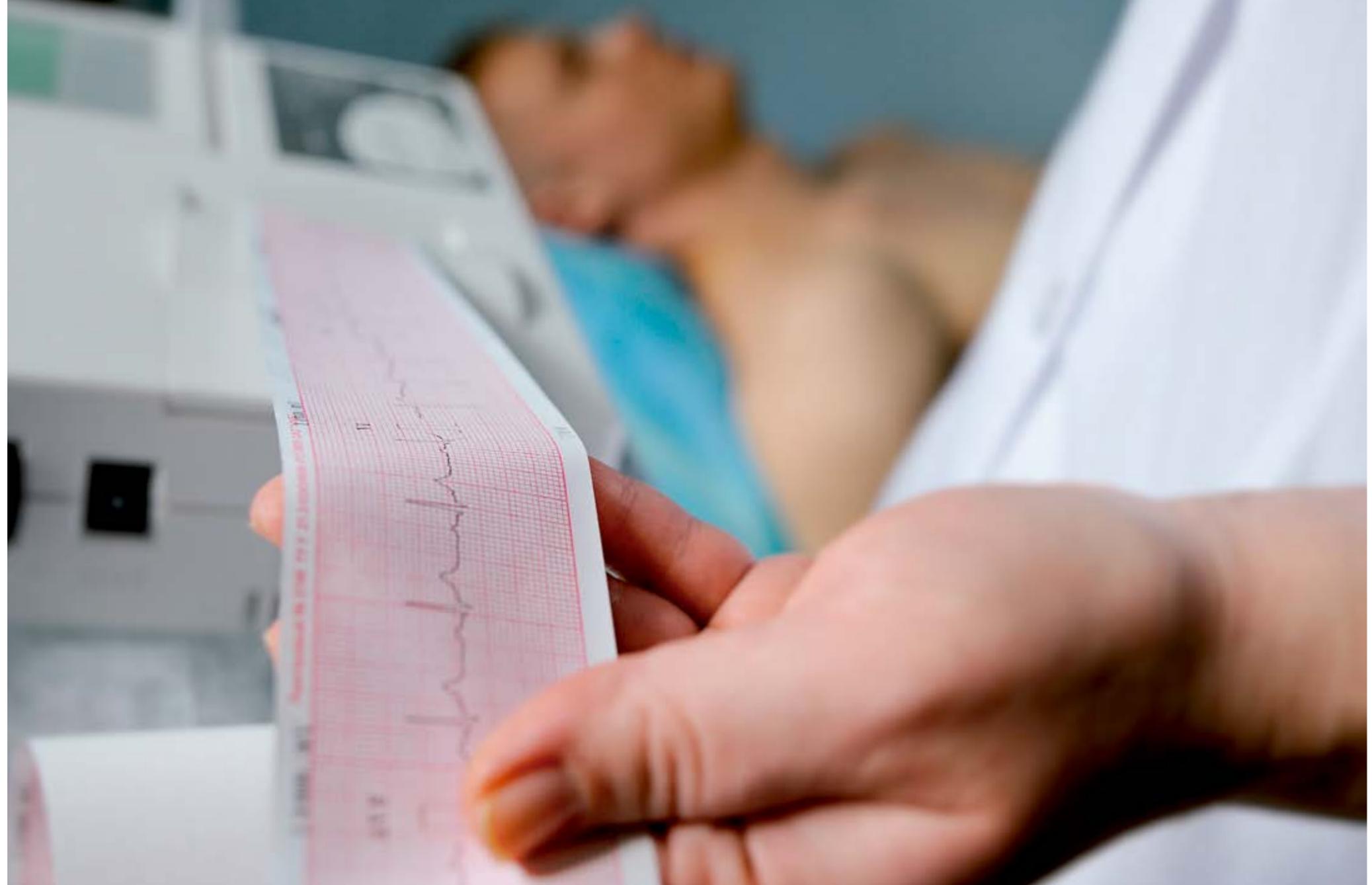
Uma variedade de fatores pode contribuir para as manifestações eletrocardiográficas e clínicas da síndrome de Brugada, incluindo mutações nos genes SCN do canal de sódio cardíaco, anormalidades do ventrículo direito, tônus autonômico, febre e uso de cocaína e de certas drogas psicotrópicas. Os canais de sódio miocárdicos defeituosos reduzem as correntes de entrada de sódio, diminuindo, assim, a duração dos potenciais de ação normais.

Distúrbio de corações aparentemente normais

A síndrome de Brugada geralmente não está associada a uma doença cardíaca estrutural. Exames como ecocardiograma, testes de estresse e ressonância magnética cardíaca geralmente não revelam anormalidades. No entanto, é provavelmente mais correto categorizar a condição como um distúrbio que acomete corações “aparentemente” normais, uma vez que há algumas evidências de que ocorram anomalias estruturais ou microscópicas sutis, incluindo dilatação da via de saída do ventrículo direito, além de inflamação e fibrose localizadas.

As arritmias ventriculares podem resultar da heterogeneidade dos períodos refratários miocárdicos no ventrículo direito, o que decorre da presença de canais de sódio normais e anormais no mesmo tecido e do impacto diferencial da corrente de sódio nas três camadas do miocárdio.

Um desequilíbrio entre o tônus simpático e parassimpático pode ser importante na patogênese do padrão eletrocardiográfico de Brugada e da síndrome de Brugada, conforme sugerido pela ocorrência noturna das taquiarritmias associadas e pela



modificação das alterações típicas do ECG pela modulação farmacológica do tônus autonômico, assim como pelo aparecimento do padrão eletrocardiográfico característico na fase de recuperação do teste ergométrico.

O aumento da elevação de ST $\geq 0,05$ mV nas derivações V1-V2 durante a recuperação do exercício é observado em alguns desses pacientes e tem sido relacionado a piores desfechos arritmicos. Existe a possibilidade de o mecanismo ser uma resposta à reativação parassimpática durante a recuperação do exercício.

História familiar conta

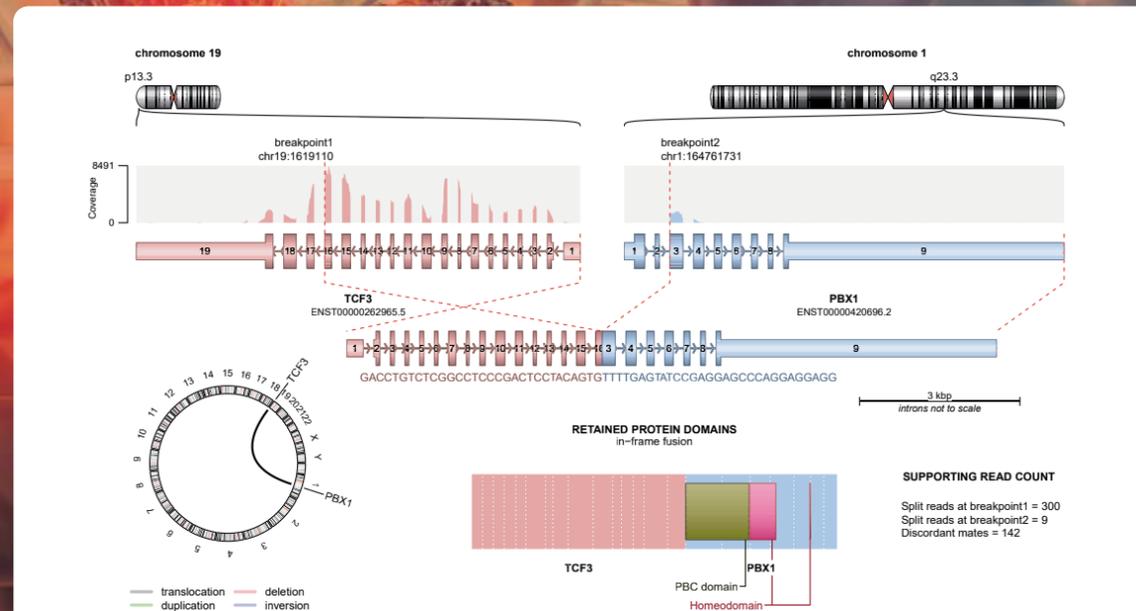
O diagnóstico costuma ser feito após um evento clinicamente significativo (síncope e morte súbita cardíaca) em que o paciente apresenta os achados típicos do ECG do padrão de Brugada. Contudo, alguns casos podem ser reconhecidos com base na presença de achados de ECG e na história familiar relevante de morte súbita cardíaca ou no achado de padrões eletrocardiográficos de Brugada.

Todos os indivíduos com essa suspeita, com base na combinação de sintomas e alterações típicas do ECG do padrão de Brugada (tipo 1 ou tipo 2), requerem uma avaliação para excluir doença cardíaca estrutural subjacente,

a qual deve incluir imagens cardíacas, com ecocardiografia e, em casos selecionados, ressonância magnética cardíaca, e teste de estresse cardíaco.

O tratamento se volta sobretudo à prevenção de parada cardíaca súbita e ao término de quaisquer arritmias ventriculares com um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Como a doença segue um padrão genético autossômico dominante, todos os parentes de primeiro grau desses pacientes devem ser submetidos a uma triagem com história clínica e ECG de 12 derivações. ■

Consultoria médica:

Dra. Aline dos S. Borgo Perazzo
aline.perazzo@grupofleury.com.brDra. Maria de Lourdes Chauffaille
mlourdes.chauffaille@grupofleury.com.br

O que há de novo sobre a leucemia linfoblástica aguda

► Painel genético avalia mutações relacionadas tanto à doença de células B quanto T.

A **leucemia linfoblástica aguda (LLA)** é um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas com proliferação anormal de células linfóides imaturas que substituem a hematopoese normal. Acomete, na grande maioria das vezes, as crianças e é relativamente rara nos adultos. Enquanto a população pediátrica apresenta 90% de chance de sobrevivência em cinco anos, nos adultos e nos idosos esse percentual cai para 35-55% e menos de 30%, respectivamente. Tal diferença se deve a diversas peculiaridades biológicas e à piora do desenlace com o progredir da idade.

Originária da transformação maligna de um precursor de linhagem linfóide B ou T, a LLA é desencadeada

por várias aberrações genéticas, que incluem translocações cromossômicas, aneuploidias e mutações em genes responsáveis pela regulação do ciclo celular e desenvolvimento linfóide.

A etiologia é considerada multifatorial e, aparentemente, há uma base genética herdada, pois o risco de desenvolvimento da doença é maior entre 2 a 5 anos associado a lesões genômicas iniciadoras, mas os mecanismos moleculares que desencadeiam o processo ainda são desconhecidos.

Os fatores predisponentes para o aparecimento da doença em indivíduos até então saudáveis abrangem

a exposição a fatores ambientais, como pesticidas, radiação ionizante ou infecções da infância, bem como a suscetibilidade genética herdada, decorrente de síndromes congênitas como Down, Fanconi, ataxia telangiectasia, Bloom e Nijmegen; de variantes genéticas herdadas encontradas nos genes *ARID5B*, *IKZF1*, *CEBPE*, *CDKN2A/B*, *PIP4K2A*, *ETV6* [p.Arg359X]; da translocação Robertsoniana constitucional entre os cromossomos 15 e 21 e de polimorfismos de nucleotídeo único: rs12402181 no miR-3117 e rs62571442 no miR-3689d2.

Nas últimas décadas, as taxas de cura e de sobrevivência melhoraram substancialmente, sobretudo nas crianças, devido a avanços na compreensão da genética molecular na patogênese da doença, à incorporação da detecção de doença residual mensurável (DRM), ao refinamento de algoritmos de estratificação de risco, ao advento de novos agentes terapêuticos e à evolução do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Dentre os novos agentes terapêuticos, figuram os anticorpos monoclonais, imunomoduladores e célula T com receptor quimérico

de antígeno (CAR-T), além de diversas drogas modernas direcionadas a alvos moleculares para impedir a proliferação da célula leucêmica.

As queixas mais frequentes nas LLA são: febre (pela neutropenia), fraqueza, cansaço, dispnéia aos esforços (pela anemia) e sangramento mucoso na forma de petéquias, epistaxe e gengivorragia (pela trombocitopenia). Linfonodomegalia e esplenomegalia são frequentes. Pode ocorrer alargamento de mediastino em casos com massa tumoral nessa região; dor óssea; infecções; leucostase; infiltração de pele; comprometimento de pares cranianos, cefaleia e diminuição da acuidade visual (infiltração do sistema nervoso central, SNC).

O diagnóstico da LLA fica estabelecido por meio de testes laboratoriais, tais como o hemograma, o mielograma, que deve apresentar $\geq 20\%$ de linfoblastos, e a imunofenotipagem.

Na LLA-B, detecta-se, por meio da imunofenotipagem, a expressão de CD19 pela célula neoplásica

em virtualmente 100% dos casos, marcador associado a todas as células B, normais ou neoplásicas. Outros marcadores comumente expressos são: CD10, CD79a e CD22, embora a intensidade de expressão possa variar em relação à contraparte normal. CD20 é expresso em menos da metade dos casos, em intensidade variável. Por outro lado, corroboram o diagnóstico de LLA-B a presença de marcadores de imaturidade, notadamente CD34 e TdT, presentes em quase todos os casos de LLA e ausentes em casos de neoplasias de células B maduras (figura 1).

Na LLA-T, o marcador chave é o CD3. Sua expressão é exclusiva de células da linhagem T e deve sempre ser pesquisada no citoplasma. A expressão de CD3 na superfície celular é evento tardio na maturação e, portanto, é geralmente negativo ou parcial nas LLA-T. Outros marcadores corroboram a linhagem T, como CD7 (quase 100% dos casos), CD2 e CD5. Expressão de CD4 e CD8 pode ou não ocorrer, inclusive de forma combinada. CD34 é positivo em apenas um terço dos casos, mas TdT e CD99 costumam ser positivos (figura 2). ►

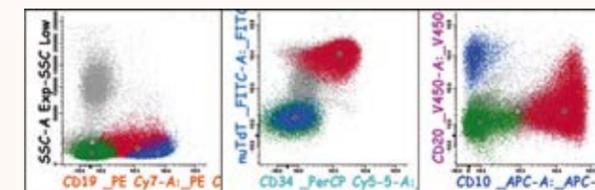


Figura 1: LLA-B: Gráficos de dot plot de imunofenotipagem por citometria de fluxo mostrando blastos B anômalos (vermelho), com expressão de CD19 e CD10, associado a marcadores de imaturidade TdT e CD34 e baixa expressão de CD20. Linfócitos T (verde) e B maduros (azul) servem como controles internos da marcação.

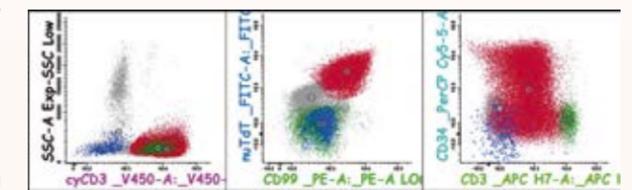


Figura 2: LLA-T: Gráficos de dot plot de imunofenotipagem por citometria de fluxo mostrando blastos T anômalos (vermelho), com expressão de CD3 de citoplasma (cyCD3), associado a marcadores de imaturidade TdT, CD99 e CD34 parcial e baixa expressão de CD3 na membrana. Linfócitos T maduros (com forte expressão de CD3, verde) e B maduros (azul).

Tão logo diagnosticada a LLA, é de fundamental importância a estratificação de risco para guiar o tratamento individualizado com o objetivo de obtenção da melhor resposta terapêutica. Fatores como idade, sexo e origem étnica, bem como características da doença, a exemplo de infiltração em sistema nervoso central, leucometria ao diagnóstico, linhagem B ou T e aspectos genéticos e genômicos da célula leucêmica são relevantes para a estratificação de risco. Nesse contexto, a análise genética configura ferramenta indispensável e é feita por meio

do cariótipo, da hibridação *in situ* por fluorescência (FISH), da reação em cadeia da polimerase e/ou do sequenciamento de nova geração (SNG) de genes relacionados à doença.

O advento de novas tecnologias para entender melhor o desenvolvimento da moléstia e a identificação de novas lesões genéticas por meio do sequenciamento de nova geração (SNG) tem permitido classificar novos subtipos de LLA. A quinta edição da Classificação das Neoplasias Hematolinfoides

da OMS (Organização Mundial da Saúde) e a versão de 2022 da Classificação do Consenso Internacional (ICC) nomeiam os subtipos de LLA com base nos eventos moleculares, justificando a necessidade do uso de outros métodos de detecção das alterações, além do cariótipo.

A seguir estão detalhadas as anormalidades cromossômicas recorrentes e as mutações gênicas relacionadas tanto para LLA de células B (LLA-B) como para LLA de células T (LLA-T), bem como a classificação atual da OMS e ICC.

LLA-B

A elevada hiperdiploidia é definida pela presença de 51 a 65 cromossomos e apresenta, em geral, trissomia dos cromossomos 4, 6, 8, 10, 21, 22 e X. É um subtipo de LLA-B considerada favorável do ponto de vista prognóstico, sendo

observada em 25% das crianças e em menos de 3% dos adolescentes ou adultos (figura 3A). Esses pacientes têm, em adição, mutações em genes modificadores de histona, tais como, *CREBBP*, *WHSC1*, *SUV420H1*, *SETD2* e *EZH2*, ou na via de sinalização RTK-RAS, como *FLT3*, *NRAS*, *KRAS* e *PTPN11*, com

frequentes mutações subclonais. Hiperdiploidia também pode ser observada em um subconjunto de casos com *BCR::ABL1* e esses são melhor classificados como LLA-B com *BCR::ABL1*. O rearranjo do *CRLF2* também pode ser observado, geralmente como um evento secundário.

Classificação de LLA

Classificação do consenso Internacional	Quinta edição: OMS 2022
<p>Leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B)</p> <p>LLA-B com anormalidades genéticas recorrentes</p> <p>LLA-B com t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> com envolvimento unilinhagem</p> <p>LLA-B com envolvimento multilinhagem</p> <p>LLA-B com rearranjo t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i></p> <p>LLA-B com t(12;21)(p13.2;q22.1)/<i>ETV6::RUNX1</i></p> <p>LLA-B hiperdiploidia</p> <p>LLA-B baixa hipodiploidia</p> <p>LLA-B perto da haploide</p> <p>LLA-B com t(5;14)(q31.1;q32.3)/<i>IL3::IGH</i></p> <p>LLA-B com t(1;19)(q23.3;p13.3)/<i>TCF3::PBX1</i></p> <p>LLA-B <i>BCR::ABL1</i>-like, <i>ABL1</i>-rearranjado (<i>ABL1</i>, <i>ABL2</i>, <i>CSF1R</i>, ou <i>PDGFRB</i>)</p> <p>LLA-B <i>BCR::ABL1</i>-like, <i>JAK-STAT</i> ativado</p> <p>LLA-B <i>BCR::ABL1</i>-like, NOS</p> <p>LLA-B com <i>iAMP21</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>MYC</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>DUX4</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>MEF2D</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>ZNF384</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>NUTM1</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>HLF</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2</i> ("CDX2/UBTF")</p> <p>LLA-B com <i>IKZF1 N159Y</i></p> <p>LLA-B com <i>PAX5 P80R</i></p> <p>Entidade provisória</p> <p>LLA-B, <i>ETV6::RUNX1</i>-simile</p> <p>LLA-B, com alteração de <i>PAX5</i></p> <p>LLA-B, com mutação <i>ZEB2</i> (p.H1038R)/<i>IGH::CEBPE</i></p> <p>LLA-B <i>ZNF384</i> rearranjo like</p> <p>LLA-B <i>KMT2A</i> rearranjo like</p> <p>LLA-B, não especificada</p>	<p>LLA-B com alta hiperdiploidia</p> <p>LLA-B com hipodiploidia</p> <p>LLA-B com <i>iAMP21</i> b</p> <p>LLA-B com fusão <i>BCR::ABL1</i></p> <p>LLA-B com características <i>BCR::ABL1</i>-simile</p> <p>LLA-B com rearranjo <i>KMT2A</i></p> <p>LLA-B com fusão <i>ETV6::RUNX1</i></p> <p>LLA-B com fusão <i>ETV6::RUNX1</i>-simile</p> <p>LLA-B com fusão <i>TCF3::PBX1</i></p> <p>LLA-B com fusão <i>IGH::IL3</i></p> <p>LLA-B com fusão <i>TCF3::HLF</i></p> <p>LLA-B com outras alterações genéticas definidoras</p> <p>LLA-B com rearranjo <i>DUX4</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>MEF2D</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>ZNF384</i></p> <p>LLA-B com alteração <i>PAX5</i></p> <p>LLA-B com alteração <i>PAX5 p.P80R</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>NUTM1</i></p> <p>LLA-B com rearranjo <i>MYC</i></p> <p>LLA-B não especificada</p> <p>Neoplasia de precursor T</p> <p>Leucemia linfoblástica aguda T</p> <p>Leucemia linfoblástica aguda T não especificada</p> <p>Leucemia linfoblástica aguda de precursor T</p>
<p>Leucemia linfoblástica T (LLA-T)</p> <p>LLA -T percussora com rearranjo <i>BCL11B</i></p> <p>LLA -T percussora não especificada</p> <p>LLA-T não especificada</p>	

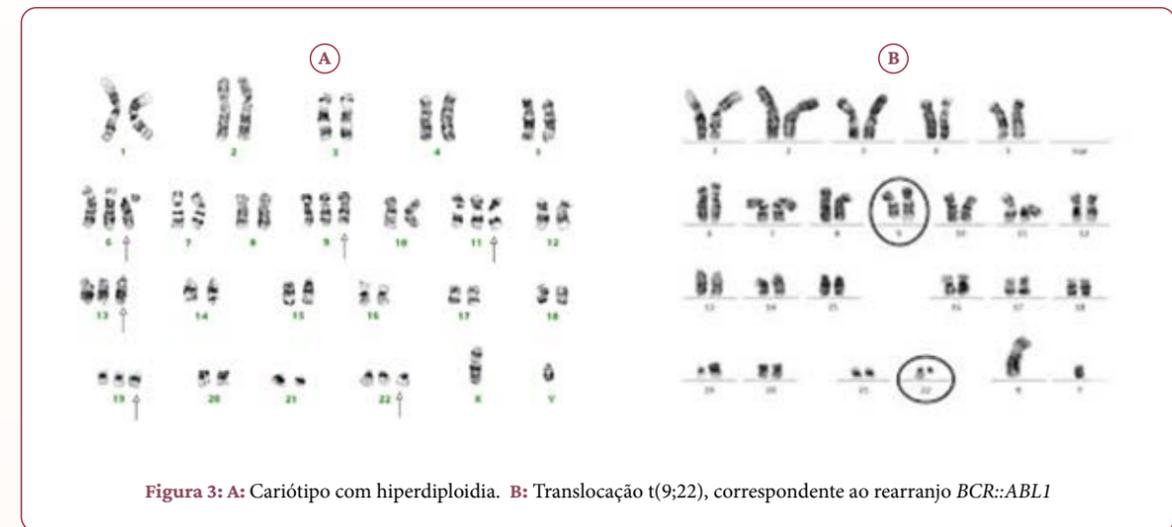


Figura 3: A: Cariótipo com hiperdiploidia. B: Translocação t(9;22), correspondente ao rearranjo *BCR::ABL1*

Já a LLA hipodiploide (menos de 44 cromossomos) compreende três grupos com perfis transcricionais e alterações genéticas distintas: **a.** próximo do haploide (24-31 cromossomos), com mutações ativadoras de *RAS* assim como de *IKZF3* e *CREBBP*, e rara em crianças (2%) e em adolescentes/adultos jovens (AAJ) (1%); **b.** baixa hipodiploidia (32-39 cromossomos), que apresenta alterações em *TP53* (em geral, herdada), *IKZF2* e *RBI1*, encontrada em adultos >40 anos e 2-3% das crianças; e por último, **c.** alta hipodiploidia com 40-43 cromossomos. Em todos esses casos de hipodiploidia o desenlace é muito desfavorável.

Em relação às translocações, a t(9;22)(q34.1;q11), conhecida

como cromossomo Philadelphia (Ph) ou rearranjo *BCR::ABL1*, tem sua frequência aumentada com o progredir da idade, uma vez que aparece em 2% a 5% das crianças, 6% dos AAJ e em mais de 25% dos adultos. Anormalidades citogenéticas secundárias são comuns, como +der(22); +21, anormalidades de 9p, alta hiperdiploidia (> 50 cromossomos), +8, -7, + X e outras, resultando em perda de material de 8p, ganho de 8q, ganho de 1q e perda de 7p. A presença de der(22)t(9;22) adicional, ao diagnóstico, aumenta o risco de recidiva (figura 3B).

Na classificação atual, os casos de LLA-B Ph+ são divididos em: envolvimento de única linhagem

(apenas blastos linfoides) ou de múltiplas linhagens, incluindo células mieloides e linfócitos maduros (LLA-B Ph+ "de novo" e a fase de crise blástica linfoide B da leucemia mieloide crônica). O prognóstico em crianças com *BCR::ABL1*+ de uma linhagem é afetado pela idade, leucometria e resposta à terapia avaliada por testes de doença residual mensurável (DRM). Deleções de *IKZF2* ou anormalidades de *splicing* são frequentes, além de mutações no *IKZF1* que induzem a prognóstico desfavorável.

A LLA-B Ph+ associa-se a prognóstico desfavorável, embora o tratamento com antitirosoquinase leve a uma melhora substancial no desfecho. ▶

A LLA Philadelphia-símile, ou *BCR::ABL1*-símile, foi descrita após análises por SNG, e se caracteriza por apresentar assinatura gênica similar à LLA Philadelphia ou com *BCR::ABL1*, porém sem a presença da translocação ou do rearranjo. As alterações genômicas desse novo subtipo afetam fatores de transcrição linfóide B, receptores de citocinas e sinalização de quinase de tirosina. Entre os genes mutados, identificáveis por FISH ou por SNG, estão *CRLF2* (*IGH::CRLF2* e *P2RY8::CRLF2*, em 50% dos casos), rearranjos de genes da classe tirosinoquinase ABL (*ABL1*, *ABL2*, *CSFR1*, *PDGFRA* e *PDGFRB*, em 12%), rearranjos *JAK2* (5-10%), mutações *EPOR* (3-10%), mutações ativadoras na

via *JAK-STAT* (*JAK1*, *JAK2*, *TLT3*, *ILR7*, *SH2B3* e *TSLP*, em 10%) e via de sinalização *RAS* (*NRAS*, *KRAS* e *PTPN11*, em 2-8%), além de outras quinases menos comuns (*FLT3*, *NTRK3* e *FGFR1*).

A incidência de LLA Philadelphia-símile varia de 10%, na infância, para 20%, em adultos, e 25-30%, em AAJ, sendo mais comum no sexo masculino e é associada a leucometria elevada. Há segmentação dos subtipos de quinases de tal forma que rearranjos ABL ocorrem mais em crianças e adolescentes. Já *CRLF2* e mutações ativadoras de sinalização *RAS* são mais comuns em adolescentes; mutações *EPOR*, em AAJ, e *JAK2*, em adultos. A LLA

Philadelphia-símile se associa a prognóstico desfavorável, com altas taxas de recaída após indução ainda que o uso de inibidores de tirosinoquinase com alvo em *ABL1* e *JAK2* melhore a reposta.

A amplificação intracromossômica do 21 (*iAMP21*), definida por ≥ 5 cópias do *RUNX1* por célula, é mais comum em crianças com média de idade de 9-10 anos, e rara em adultos com >40 anos. O prognóstico da LLA-B com *iAMP21* é considerado desfavorável quando comparado ao de risco padrão, e o uso de terapia intensiva utilizada nos casos de alto risco pode levar os melhores resultados nesses casos (figura 4).

A LLA com $t(12;21)(p13;q22)$, ou fusão dos genes *ETV6::RUNX1* (anteriormente denominados *TEL* e *AML1*) é frequente em crianças (30%), rara em AAJ e adultos e se associa a prognóstico favorável. Não pode ser identificada pelo cariótipo, mas pela FISH ou por SNG (figura 5).

A LLA *ETV6::RUNX1*-símile tem perfil de expressão gênica semelhante à *ETV6::RUNX1*, porém não apresenta tal fusão. Seu perfil genômico é enriquecido por lesões em *ETV6* e *IKZF1* e deleções em *ARPP21*. Apesar de ser observada predominantemente na infância, ainda assim é rara,

com acometimento de 1-3% nas crianças e 2% dos adultos, porém o prognóstico não está claro. A análise molecular revela alterações concomitantes de *ETV6* e *IKZF1* (rearranjos e deleções) neste tipo de leucemia. É ainda considerada uma entidade provisória pelo ICC.

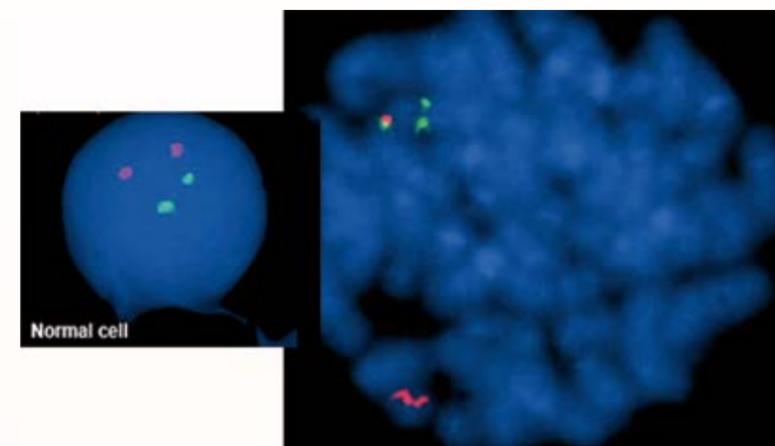
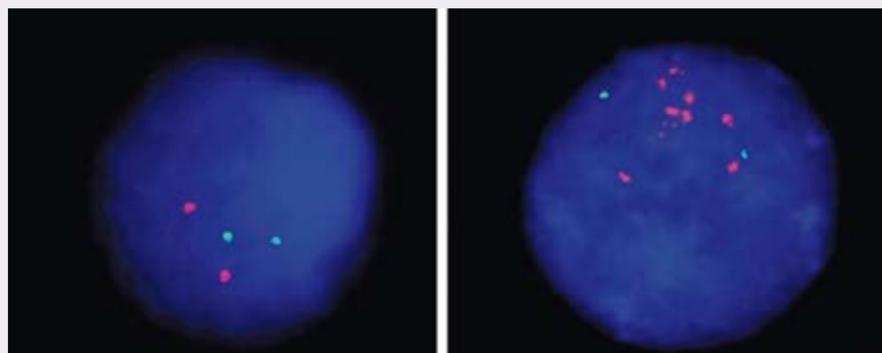


Figura 5: Reação FISH para pesquisa de *ETV6::RUNX1* em amostra de medula óssea. À esquerda, interfase normal, pois apresenta dois sinais verdes (correspondentes aos alelos do gene *ETV6*) e dois sinais vermelhos (correspondentes aos alelos do gene *RUNX1*) separados. À direita, metáfase com o rearranjo *ETV6::RUNX1* ou $t(12,21)(p13;q22)$, pois há a presença de um sinal verde e vermelho fundidos (sinal amarelo) além de um sinal verde e outro vermelho separados (alelos normais).

Intérfase normal

Intérfase com amplificação



Amplificação 21
(>5 cópias de *RUNX1*)

Figura 4: Fotomicrografia da reação FISH, em amostra de medula óssea. À esquerda, uma interfase normal (dois sinais vermelhos, correspondentes aos dois alelos do gene *RUNX1*) e, à direita, a amplificação do cromossomo 21, identificado pelo aumento do número de cópias do gene *RUNX1* (sinais vermelhos indicando >5 cópias de *RUNX1*).

O rearranjo do gene *KTM2A* (localizado no 11q23.3), anteriormente denominado *MLL*, tem distribuição bifásica, com mais de 80% dos casos em lactentes (entre 0 e 1 ano) e cerca de 5% em crianças/AAJ, mas aumenta para 15%, em adultos. Os pacientes apresentam

contagem elevada de leucócitos com envolvimento do sistema nervoso central. Está associado a prognóstico bastante desfavorável e curto período de latência para o desenvolvimento da leucemia. Os lactentes com LLA e rearranjo *KTM2A* apresentam poucas mutações adicionais, o que sugere

que essa aberração genética é capaz induzir a transformação leucêmica sozinha.

O parceiro de fusão mais comum para *KMT2A* é *MLL2* (*AFF1*) em $4q21.3-q22.1$, na translocação $t(4;11)(q21;q23)$, além de outros, como *MLL1*, *MLL3*, e etc.

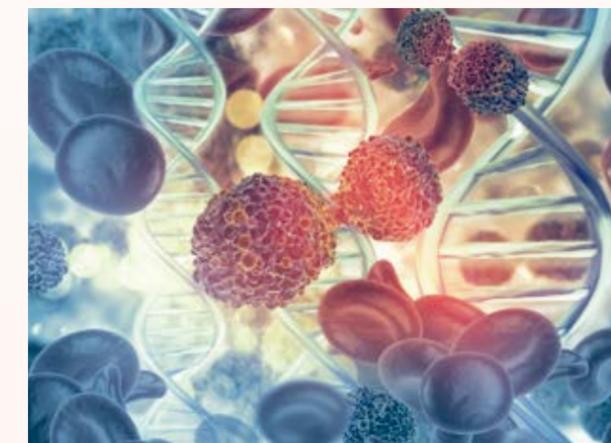
A $t(1;19)(q23;p13.3)$, ou rearranjo *TCF3::PBX1* (*TCF3* era anteriormente denominado *E2A*), é encontrada em cerca de 5% dos casos de crianças e rara nos adultos. A apresentação clínica mostra alta leucometria e foi historicamente associada a um prognóstico ruim, mas com a terapia intensiva atual tem-se obtido melhor resultado. A maioria das translocações identificadas pelo cariótipo ou FISH ocorre na forma de $der(19)(1;19)$. Outros parceiros de fusão do *TCF3* são *ZNF384* (12p13) e *HLF* (17q21).

A translocação variante *TCF3::HLF* está presente em menos de 1% dos casos e confere prognóstico adverso e, atualmente, é considerada uma entidade separada. É um

tipo raro de leucemia, $<1\%$ de LLA-B em pacientes pediátricos e também infrequente em adultos. Os doentes apresentam constantemente hipercalemia e coagulopatia (coagulação intravascular disseminada), ao diagnóstico. Geralmente, a recidiva é precoce, cerca de dois anos após o diagnóstico em contraste com a LLA-B com *TCF3::PBX1* que apresenta $>85\%$ de sobrevivência em cinco anos.

A LLA com $t(5;14)(q31;q32)$, ou *IGH::IL3*, acompanha-se de eosinofilia e porcentagem relativamente mais baixa de blastos na medula óssea. O gene *IGH* é estimulado pela justaposição ao *IL3*, levando à produção aumentada de interleucina 3 e à liberação de eosinófilos maduros no sangue

periférico, que promovem sintomas graves. Associa-se frequentemente com deleções no *IKZF1*. A maioria dos pacientes é AAJ, com predomínio em homens (relação M 5:1 F). A resposta ao tratamento é pobre, com falha na indução e altos níveis de DRM, o que justifica o prognóstico intermediário. ▶



Os rearranjos gênicos envolvendo o *DUX4* são relativamente comuns em AAJ e conferem bom prognóstico mesmo com alterações genômicas desfavoráveis concomitantes, como deleção no *IKZF1*, ou ainda, com DRM positiva no início da terapia, o que se dá em 40% dos casos. O gene *DUX4* está rearranjado mais frequentemente com *IGH* e menos com o gene *ERG*. Na fusão *IGH::DUX4*, um segmento do gene *DUX4* é realocado para *IGH*, levando a aumento da expressão de *DUX4*. *DUX4::ERG*, ocorre em 4% a 7% das LLA e igualmente aumenta a expressão de *DUX4* e desregulação ou deleção de *ERG*, com perda de sua função. Além disso, fusões com *DUX4* podem estar acompanhadas de deleções de *IKZF1*, *PAX5* e *CDKN2A/CDKN2B*, bem como por mutações ativadoras de *NRAS* e *KRAS*, além de *MYC*, *MYCBP2*, *MGA* e *ZEB2*. Há recorrência preferencial de fusões do gene *DUX4* em LLA de AAJ.

A LLA com rearranjo do *MEF2D*, fator estimulador de miócito 2D, é observada em 4% das crianças e em 7% dos AAJ, e não apresenta anormalidades genéticas recorrentes. Está relacionada a desenlace desfavorável. Pode se rearranjar com *BCL9* (mais frequente), *HNRNPUL1*, *SS18*, *FOXJ2*, *CSFR1* ou *DAZAP1*, que resultam em atividade transcricional aumentada.

O rearranjo *MEF2D::ZNF384* se caracteriza por dois subgrupos de expressão distintos: *MEF2D*, com prognóstico desfavorável,

e *ZNF384*, com hiperexpressão de genes da via *JAK-STAT* e *GATA3*, *CEBPA* e *CEPBB*. Esses casos podem ser tratados com a associação de inibidor da via *JAK-STAT*.

A LLA com *ZNF384* (anel de zinco 384) ocorre em 5% das crianças e em 10% dos AAJ, tendo, como parceiros, os genes: *EP300*, *CREBBP*, *TAF15*, *SYNGR*, *EWSR1*, *TCF3*, *ARID1B*, *BMP2K* ou *SMARCA2*. Esse subtipo é, em geral, diagnosticado como fenótipo misto B/mieloide, com expressão de antígenos mieloides CD13 e CD33, além dos marcadores de linhagem B. As características clínicas diferem de acordo com o gene envolvido no rearranjo. Acometimento de jovens, com leucometria elevada e recidivas frequentes são comumente observados em pacientes com LLA-B positivos para *TCF3::ZNF384* comparados àqueles com *EP300::ZNF384*.

Os rearranjos do *IGH* com outros parceiros, além do *CRLF2* e *EPOR*, já descritos na Philadelphia-símile, tais como *CEBP* e *ID4*, ocorrem em 10% dos AAJ e conferem prognóstico desfavorável.

O gene *PAX5* codifica um fator de transcrição que regula vários genes essenciais para o desenvolvimento normal das células e age como supressor tumoral quando em haploinsuficiência, com alterações em 31% das LLA-B. Rearranjos de *PAX5* com diferentes parceiros são relatados em 2% a 3% das

LLA. As LLA-B com *PAX5alt* e com *PAX5 p.P80R* referem-se a dois tipos distintos de leucemia. Ambos os tipos de LLA-B abrigam anormalidades genéticas moleculares no *PAX5* que levam à perda da proteína *PAX5* normal, iniciando a leucemia linfoblástica precursora B. O prognóstico da mutação *PAX5 p.P80R* é melhor do que outras anormalidades no *PAX5*.

Os rearranjos com *MYC* são raros e ocorrem em <1% das crianças, 1-2% dos AAJ e 2-3% dos adultos. Essas leucemias são consideradas de alto risco com prognósticos desfavoráveis em adultos.

O rearranjo de *NUTM1* é frequentemente encontrado em lactentes (cerca de 3-5%) e em crianças (0,4-0,9%), mas ainda não é bem descrito em adultos. Os rearranjos com esse gene levam a um aumento de expressão do *NUTM1*. Esse gene pode ter alguns parceiros, incluindo *ACIN1*, *BRD9*, *CUX1*, *IKZF1* e *ZNF618*. LLA-B com rearranjo envolvendo *NUTM1* tem prognóstico favorável e são 21,7% a 30% daquelas sem rearranjo com *KMT2A*.

LLA-B com *UBTF::ATXN7L3/PAN3,CDX2* ("CDX2/UBTF") é sucintamente referida como "CDX2/UBTF" para reconhecer as duas mutações direcionadoras distintas. LLA-B com alteração da sua regulação por *CDX2/UBTF* é rara, tende a afetar adolescentes do sexo feminino e adultos jovens, com prognóstico ruim.

LLA-B com *IKZF1* (N159Y) corresponde a menos de 1% dos casos, é mais comum em adultos, com prognóstico intermediário.

A mutação *IKZF1* N159Y é heterozigótica e resulta em localização nuclear anormal da proteína e maior adesão célula-célula. As deleções de *IKZF1* ocorrem de forma concomitante a deleções em *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5* ou *PARI1*, na ausência de deleções *ERG*. Esse subgrupo está presente em 6% das LLA pediátricas e induz a prognóstico muito desfavorável.

Na classificação do ICC, os casos com mutação *ZEB2* H1038R associados a *IGH::CEBPE* são classificados como entidades provisórias e aparentemente tem prognóstico desfavorável. A figura 6 apresenta a distribuição por idade dos diversos subtipos de LLA-B e o quadro 1, lista os grupos de risco citogenéticos e alterações moleculares para LLA B (NCCN, versão 3.2024).

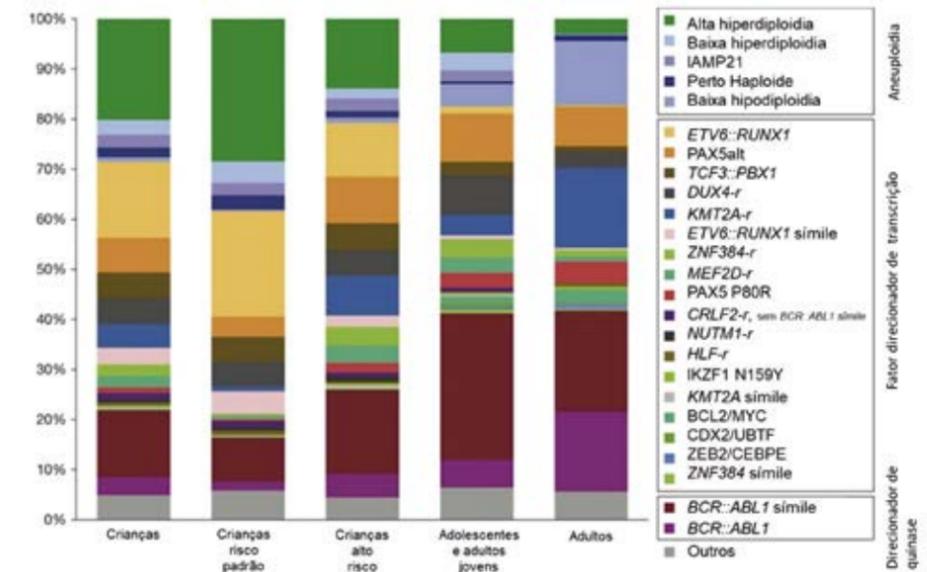


Figura 6: Distribuição por idade dos vários subtipos de LLA-B (ICC, 2025 and Dr. Ilaria Iacobucci, St. Jude Children's Research Hospital).

Quadro 1: Grupos de risco citogenéticos e alterações moleculares para LLA-B

Risco padrão:

- Hiperdiploidia (51-65 cromossomos)
- Caso trissomia: 4, 10 e 17 tem melhor prognóstico
- t(12;21) (p13;q22): *ETV6::RUMX1*
- t(1;19) (q23;p13.3): *TCF3::PBX1*
- *DUX4* rearranjo
- *PAX5 P80R*
- t(9;22) (q34;q11.2): *BRC::ABL1* sem *IKZF1* e sem antecedentes de LMC

Risco desfavorável:

- Hipodiploidia (<44 cromossomos)
- *TP53* mutado
- *KMT2A* t(4;11) e outras
- *IGH* rearranjado
- *HLF* rearranjado
- *ZNF384* rearranjado
- *MEF2D* rearranjado
- *MYC* rearranjado
- *BVR::ABL1* símile:
 - *JAK-STAT* (*CRLF2*, *EPOR*, *JAK1/2/3r*, *TYK2r*, mutações *SH2B3*, *IL7R*, *JAK1/2/3*)
 - Classe *ABL* (rearranjos de *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR*)
 - Outras *NTRKr*, *FLT3r*, *LYMr*, *PTK2Br*
- *PAX5* alterado
- t(9,22)(q34;q11.2): *BCR::ABL1* com *IKZF1* mais e/ou antecedentes LMC
- amplificação intracromossômica 21 (*IAMP21*)
- alterações *IKZF1*
- Cariótipo complexo (≥ 5 anormalidades)

(NCCN, versão 3.2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)



LLA-T

A LLA-T é resultante de um processo de múltiplas etapas, no qual as mutações genéticas se acumulam e alteram o controle normal de crescimento celular, diferenciação, proliferação e sobrevivência durante a timopoese. É responsável por cerca de 10-15% de todas as LLA recentemente diagnosticadas, dependendo da faixa etária e da etnia da população. Em comparação com a LLA-B, a LLA-T é mais comum em adultos que em crianças (25% e 15%, respectivamente) e no sexo masculino, com hiperleucocitose, rápida infiltração e massa mediastinal, além de envolvimento do sistema nervoso central. A genética é heterogênea, com a presença de anormalidades cromossômicas em grande parte dos pacientes. As principais vias oncogênicas, em 80% dos casos, são as mutações que promovem ativação constitutiva de sinalização do gene *NOTCH1* ou a perda de função do gene *FBXW7*. Observa-se perda de genes supressores tumorais p16(*INK4A*) e p14(*ARF*) no locus *CDKN2A* em 70% das LLA-T, o que sugere que a ativação constitutiva da sinalização *NOTCH1* coopera com deleções no *CDKN2A* para promover a oncogênese. O prognóstico na LLA-T é guiado principalmente pela avaliação da DRM durante a terapia, e o risco definido pela combinação de alterações moleculares com DRM.

A LLA de precursor T precoce surge, conforme o nome, de precursores precoces de células

T e tem menor frequência das alterações clássicas da LLA-T acima descritas, mas alta prevalência de mutações em *FLT3*, *N/KRAS*, *DNMT3A*, *IDH1/2*, *JAK3* e *ETV6*, semelhantes ao que se vê em leucemia mieloide aguda, e o prognóstico é adverso. Cerca de um terço pertence ao grupo BCL11B com alterações estruturais e maior probabilidade de doença refratária.

Em 50% das LLA-T, a translocação cromossômica justapõe o gene de fator de transcrição sob o controle de promotores de célula T (receptor de célula T α , β e δ). A expressão aumentada de fatores de transcrição oncogênicos inclui *TAL1*, *TAL2*, *LYL1*, *OLIG2*, *LMO1*, *LMO2*, *TLX1 (HOX11)*, *TLX3 (HOX11L2)*, *NKX2-1*, *NKX2-2*, *NKX2-5*, *HOXA*, *MYC*, *MYB* e *TAN1*. Mais raramente, essas translocações resultam de perda de fatores de transcrição importantes para a supressão de tumor, como *WT1*, *LEF1*, *ETV6*, *BCL11B*, *RUNX1* ou *GATA3*.

Em quase 25% dos casos de LLA-T ocorrem mutações que levam à perda de função ou deleções de *AZH2* e *SUZ12*, que codificam dois componentes importantes do complexo *PRC2*, envolvido na modificação de cromatina. O gene *PHF6*, que também tem função epigenética, está deletado em 16% dos pacientes pediátricos e em 38% dos adultos com LLA-T.

Outras alterações nas vias de tradução de sinais são observadas, como a perda de *PTEN*, um

regulador de via *PI3K-AKT* (5-10% dos casos) e rearranjos *ABL1* para formar fusões gênicas com *NUP214*, *EML* e *ETV6* (8%).

Mutações no gene *DNMT3A*, que habitualmente são encontradas em neoplasia mieloide, também podem ser detectadas nas LLA-T em 10% dos casos e se associam a prognóstico desfavorável. Essas alterações aumentam de incidência com o progredir da idade.

Em conclusão, longe de esgotar o tema, já que nem todas as aberrações estão aqui detalhadas e outras novas são continuamente descritas, percebe-se que essa riqueza de dados permite aprofundar o conhecimento da fisiopatogenia molecular da doença, melhorar a estratificação de risco e promover tratamento individualizado.

**Alterações genéticas familiares em LLA**

A predisposição genética para a LLA tem sido cada vez mais reconhecida graças à detecção de mutações germinativas. Estima-se que 4% das crianças com LLA são portadoras de mutações em genes que predispoem ao câncer. A história familiar com casos de leucemia, outras doenças hematológicas ou mesmo neoplasias diversas, é o primeiro indício para levantar suspeita. É importante tal reconhecimento posto que se faz necessário o aconselhamento genético da família, testagem em tecido germinativo e eventual extensão da investigação para outros membros da família. Formas hereditárias de LLA impactam na escolha de potencial doador de medula para transplante de células precursoras hematopoéticas assim como no regime de tratamento. A doença plaquetária familiar com propensão a neoplasia mieloide é causada por mutação no *RUNX1*, com padrão de herança autossômica dominante, e caracteriza-se por neoplasia mielodisplásica (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA) e LLA-T. Pode ainda apresentar trombocitopenia e disfunção plaquetária. O diagnóstico de doença herdada é feito por sequenciamento do *RUNX1* em amostra de tecido germinativo.

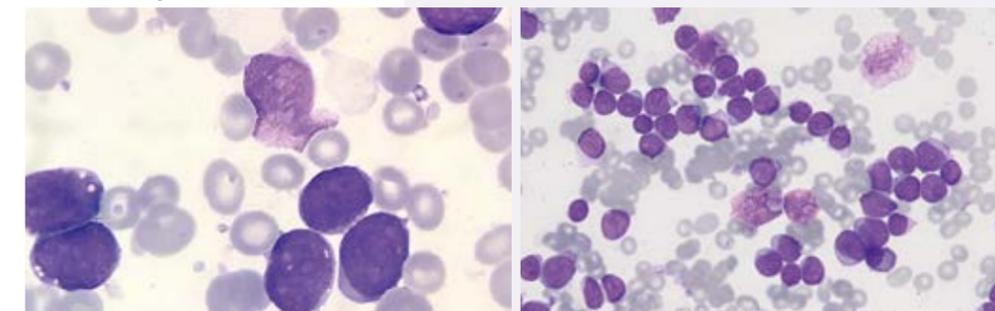
A trombocitopenia 5 (OMIM616216) é devida a mutação no *ETV6*, por herança autossômica dominante, e caracteriza-se por SMD, LMA, leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), LLA-B e mieloma múltiplo. Há ainda trombocitopenia e disfunção

plaquetária. O diagnóstico de doença herdada é feito por sequenciamento do gene em amostra de tecido germinativo.

Predisposição a leucemia associada a *PAX5* (OMIM615545) ocorre por mutação no gene *PAX5* com herança autossômica dominante. A manifestação clínica é de LLA-B e o diagnóstico é feito por sequenciamento do gene em amostra de tecido germinativo.

Predisposição a leucemia associada a *IKZF1*, ocasionada por mutação nesse gene, com herança autossômica dominante. A manifestação clínica é de LLA-B ou LLA-T e pode haver imunodeficiência associada. O diagnóstico é feito por sequenciamento do *IKZF1*. A síndrome de Li-Fraumeni (OMIM151623) é devida a mutação no *TP53*, por herança autossômica dominante. As manifestações são na forma de SMD, LMA, e LLA com baixa hipodiploidia. Condições associadas são: carcinoma adenocortical, osteossarcoma, câncer cerebral, de mama, de colón, pulmão, carcinoma de plexo coroide, sarcoma e outros tumores além de neoplasia secundária a terapia para tumores sólidos. O diagnóstico é feito pelo sequenciamento do gene *TP53* em amostra germinativa.

Figura 7: Mielograma com blastos de LLA.

**Exames para diagnóstico e prognóstico da LLA****Mielograma**

O mielograma consiste na análise de esfregaço de medula óssea após aspiração para estudo citológico com identificação da quantidade e morfologia das células, principalmente nos casos de suspeita de leucemias, a avaliação dos blastos com descrição de suas características é essencial (figura 7).

Imunofenotipagem

A citometria de fluxo mede as propriedades de células em suspensão, orientadas num fluxo laminar e interceptadas uma a uma por um feixe de LASER. As modificações ocasionadas nesse feixe de luz devidas à presença da célula serão então detectadas e mensuradas por sensores (detectores). A luz dispersa é coletada por um sistema óptico que permite identificar as células pelo seu tamanho e granularidade interna. Hemácias, plaquetas, linfócitos, monócitos e granulócitos podem ser assim identificados e quantificados.

A análise pode ser realizada em sangue periférico, aspirado de medula óssea ou linfonodo. ▶

Cariótipo

O cariótipo consiste na análise dos cromossomos da célula blástica, interrompidos na metáfase por meio do uso de substância bloqueadora da divisão celular, após cultura de curta duração. Para tanto é necessária a obtenção dos linfoblastos viáveis, preferencialmente por meio do aspirado de medula óssea ou, mais raramente, a partir do sangue periférico, desde que haja células suficientes para o estudo.

Quando há poucos blastos em circulação, a medula óssea é a amostra ideal. O material tem que ser colhido com o anticoagulante heparina. Além disso, como os linfoblastos sofrem rápida degradação após a coleta, a amostra deve ser encaminhada imediatamente para o laboratório em meio de transporte para a sua preservação. Depois da cultura e da interrupção dos cromossomos em metáfase, faz-se a análise dos cromossomos corados pela banda G e interpretam-se as alterações detectadas.

FISH

FISH significa hibridação *in situ* por fluorescência, é método rápido, sensível e específico para a detecção de aberrações. Consiste no uso de uma sonda (sequência de nucleotídeos complementar ao alvo) que será hibridada à região cromossômica, objeto da investigação. Assim, só será detectada a região para a qual foi aplicada a sonda. Por exemplo,

para a pesquisa da t(9;22) aplicam-se sondas para os genes *BCR* e *ABL1*.

Testes de biologia molecular

A reação em cadeia da polimerase em tempo real (RqPCR) permite avaliar a presença de transcritos de determinado rearranjo gênico e quantificá-los. Teste de Rq-PCR para pesquisa de aberrações cromossômicas ou rearranjos gênicos mais frequentes na LLA:

- Pesquisa de rearranjo BCR::ABL1 nos subtipos 210 e 190
- Mutação de BCR::ABL

Testes genômico-moleculares

O sequenciamento de nova geração tem fornecido informações clinicamente relevantes pela detecção de mutações bem como de fusões gênicas que definem estratificação de risco e monitoramento de resposta a tratamento na LLA. O protocolo consiste na extração de DNA e de RNA a partir da amostra de sangue total ou de medula óssea. Na sequência, ocorre o enriquecimento das regiões de interesse das moléculas de DNA e RNA (cDNA) por meio da hibridação de sondas individualizadas. A captura compreende a região codificante de 51 genes (38 genes completos e 13 genes com regiões hotspot) e região de fusão de 27 genes mais frequentemente envolvidos na leucemia

linfoblástica aguda (LLA), com sequenciamento na plataforma NextSeq500 (Illumina). Os dados do sequenciamento são processados em um programa de bioinformática desenvolvido e validado. As variantes identificadas e filtradas por esse programa passam por uma anotação gênica, análise e interpretação dos dados com base em algoritmos desenvolvidos internamente.



Referências

1. Alaggio *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
2. Chaeer *et al.* MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malign Rep.* 2020;15:83-89. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00582-5>
3. Coccaro *et al.* Next-generation sequencing in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2929.
4. Fournier *et al.* B-ALL With t(5;14) (q31;q32); *IGH-IL3* rearrangement and eosinophilia: a comprehensive analysis of a peculiar IGH-rearranged B-ALL. *Froth Oncol.* 2019;9:1374.
5. Lato *et al.* *Int J Mol Sci* 2021;22: 4502
6. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2020;395:1146-1162.
7. Pui CH. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11684-20-0759-8>
8. Rowsey *et al.* Characterization of *TCF3* rearrangements in pediatric B-lymphoblastic leukemia/lymphoma by mate-pair sequencing (Mpsq) identifies complex genomic rearrangements and a novel *TCF3/TEF* gene fusion. *Blood Cancer Journal.* 2019;9:81. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0239-z>
9. Duffield *et al.* International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch.* 2023;482(1):11-26. doi:10.1007/s00428-022-03448-8
10. ICC, 2025 The International Consensus Classification of Myeloid and Lymphoid Neoplasms: ISBN-13: 978-1-975222-59-8
11. Pui *et al.* Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:227-240.
12. Klcó JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer* 2021;21:122-137.
13. Bloom *et al.* Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2020;13:55-70.
14. Furutani E, Shimamura A. Germline genetic predisposition to hematologic malignancy. *J Clin Oncol.* 2017;35:1018-1028.
15. Kansal R. Diagnosis and molecular pathology of lymphoblastic leukemias and lymphomas in the era of genomics and precision medicine: historical evolution and current concepts – part 2: B-/T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Lymphatics* 2023;1:118–154. <https://doi.org/10.3390/lymphatics1020011>

Painel de mutações para leucemia linfoblástica aguda (MUTLLA) no Grupo Fleury

Método: Sequenciamento de nova geração (SNG)
Amostra: sangue periférico ou medula óssea
Resultados: em até 15 dias
 O painel de mutações para leucemia linfoblástica aguda (LLA) consiste no sequenciamento de nova geração de **51 genes** (38 genes completos e regiões hotspot de 13 genes) e de região de fusão de **27 genes** principalmente envolvidos na LLA

Os genes são:

ABL1 (4-9); *AFF1* (completo); *ATM* (completo); *BRAF* (6, 11-16, 18); *CDKN2A* (completo); *CDKN2B* (completo); *CEBPA* (completo); *CREBBP* (completo); *CRLF2* (completo); *DNMT3A* (completo); *EPOR* (completo); *ERG* (completo); *ETV6* (completo); *EZH2* (completo); *FAT1* (2†; 8; 9; 10†; 13; 16; 21; 22†; 25†; 27†); *FAT3* (1†; 9†; 10; 11; 15; 18†; 23†; 25†); *FBXW7* (9-12); *FLT3** (11, 14-21); *GATA3* (completo); *IDH1* (4); *IDH2* (4); *IKZF1* (completo); *IKZF2* (completo); *IKZF3* (completo); *IL7R* (completo); *JAK1* (completo); *JAK2* (completo); *JAK3* (completo); *KRAS* (completo); *LEF1* (1, 2 e 3); *LYL1* (completo); *MLLT1* (completo); *NOTCH1* (3-6, 8, 10, 13, 15, 17, 18, 20, 25-28, 32-34);

NRAS (2 e 3); *P2RY8* (completo); *PAX5* (completo); *PHF6* (completo); *PTEN* (completo); *PTPN11* (1-4, 6-13); *RB1* (completo); *RUNX1* (completo); *SH2B3* (completo); *STAT3* (completo); *STAT5B* (completo); *TCF3* (completo); *TET2* (completo); *TLX3* (completo); *TP53* (completo); *TYK2* (completo); *UZAF1* (2, 6, 8); *WT1* (completo).

27 genes principais para análise de fusões:

ABL1; *ABL2*; *CRLF2*; *CSF1R*; *EPOR*; *ERG*; *ETV6*; *FGFR1*; *FLT3*; *IKZF1*; *IKZF2*; *JAK2*; *KMT2A*; *MEF2D*; *MKL1*; *MLLT10*; *NF1*; *NOTCH1*; *NUP214*; *NUTM1*; *PDGFRA*; *PDGFRB*; *RUNX1*; *SS18*; *TAL1*; *TCF3*; *ZNF384*.

As fusões envolvendo os 27 genes principais podem ocorrer com diferentes genes parceiros, totalizando 100 fusões conhecidas. Graças a essa técnica é possível identificar a imensa maioria das alterações descritas na LLA, permitindo assim sua classificação em conformidade com as versões mais recentes do Consenso Internacional e da Organização Mundial da Saúde, facilitando a estratificação de prognóstico e o desenho terapêutico.

Fusões gênicas conhecidas analisadas

KMT2A	SEPT9	BCR	ABL1	IKZF1	TYW1	DEK	NUP214	ACIN1	NUTM1
KMT2A	MLLT10	ETV6	ABL1	IKZF1	DNAH14	SET	NUP214	BRD4	NUTM1
KMT2A	MLLT3	NUP214	ABL1					CUX1	NUTM1
KMT2A	MLLT6	RANBP2	ABL1	NOTCH1	GABBR2	BCR	PDGFRA	IKZF1	NUTM1
KMT2A	ACTN4	RCS1	ABL1	NOTCH1	SEC16A	FIP1L1	PDGFRA	SLC12A6	NUTM1
KMT2A	EPS15								
KMT2A	MLLT11	PAG1	ABL2	BCR	JAK2	AGGF1	PDGFRB	FLT3	MYO18A
KMT2A	MLLT4	RCS1	ABL2	PAX5	JAK2	DOCK2	PDGFRB	RUNX1	RUNX1T1
KMT2A	SEPT6	ZC3HAV1	ABL2	PCM1	JAK2	EBF1	PDGFRB	STIL	TAL1
KMT2A	ABI1			SEC31A	JAK2	SATB1	PDGFRB	ERG	DUX4
KMT2A	ELL	ETV6	FLT3	SSBP2	JAK2			ERG	FUS
KMT2A	AFF1	ETV6	ITPR2	STRN3	JAK2	PICALM	MLLT10	TCF3	HLF
KMT2A	CEP170B	ETV6	JAK2			IGHJ5	EPOR	TCF3	PBX1
KMT2A	SEPT2	ETV6	MECOM	FGFR1	PLAG1	IKZF2	ERBB4	RBM15	MKL1
KMT2A	AFF4	ETV6	MN1	FGFR1	TACC1				
KMT2A	AFF3	ETV6	MXN1	FGFR1	ZNF703	NF1	ASIC2	EP300	ZNF384
KMT2A	TET1	ETV6	NTRK3	FGFR1	BAG4			TCF3	ZNF384
KMT2A	KNL1	ETV6	PDGFRB	FGFR1	ERLIN2	MEF2D	BCL9	CREBBP	ZNF384
KMT2A	ARHGAP26	ETV6	RUNX1			MEF2D	DAZAP1		
KMT2A	CREBBP			MEF2D	CSF1R	MEF2D	HNRNPUL1		
KMT2A	FOXO3	IGHJ5	CRLF2	SSBP2	CSF1R				
KMT2A	SEPT5	IGHJ6	CRLF2			MEF2D	SS18		
KMT2A	GAS7	P2RY8	CRLF2						
KMT2A	EP300								
KMT2A	MLLT1								
KMT2A	CASP8AP2								

Síndrome de Lynch

Na investigação da condição, Grupo Fleury usa técnica diferenciada para identificar variante em região de homologia no gene *PMS2*

O câncer colorretal (CCR)

é, no Brasil, o segundo tipo de tumor maligno mais frequente em homens e mulheres, quando excluídos os casos de câncer de pele não melanoma. O Instituto Nacional de Câncer estima 46 mil novos casos de CCR para o triênio de 2023 a 2025.

Aproximadamente 5% dos casos de CCR são hereditários, grupo no qual a Síndrome de Lynch figura como a condição mais prevalente.

Clinicamente caracterizada por um risco aumentado para um amplo espectro de tumores, incluindo CCR em idade

jovem, câncer de endométrio, ovário, gástrico e renal, entre outros, a Síndrome de Lynch tem padrão de herança autossômico dominante e é causada por variantes patogênicas germinativas em um dos genes **MMR**

(do inglês, *DNA mismatch repair genes*), que são os genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* ou, ainda, por uma deleção nos últimos éxons no gene *EPCAM* levando ao silenciamento do gene *MSH2*.

Enquanto a maioria dos casos da Síndrome de Lynch está associado aos genes *MLH1* e *MSH2*, variantes no gene *PMS2* contribuem com menos

Consultoria médica:



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



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

Os genes MMR incluem:

- **MLH1**, localizado no cromossomo 3p22.2
- **MSH2**, localizado no cromossomo 2p21-16
- **MSH6**, localizado no cromossomo 2p16.3
- **PMS2**, localizado no cromossomo 7p22.1

de 15% dos casos e apresentam menor penetrância. Ainda assim, diante de pacientes com a suspeita clínica da síndrome e indicação de análise genética, a identificação de variantes nesse gene é essencial, uma vez que isso impacta as estimativas de risco de câncer para o paciente e o aconselhamento genético dos familiares.

No gene ou no pseudogene: onde está a variante?

Acontece que a análise molecular do gene *PMS2* é desafiadora, visto que esse gene apresenta alta homologia com o pseudogene *PMS2CL*, ou seja, mais de 98% da sequência de DNA do *PMS2* é semelhante ao *PMS2CL*, considerado biologicamente inativo (não produz uma proteína funcional). Tanto o *PMS2* quanto o *PMS2CL* estão localizados no cromossomo 7, com similaridades importantes sobretudo no éxon 9 e entre os éxons 11 e 15.

Uma vez que o sequenciamento de nova geração (NGS) identifica variantes ao longo de todos os segmentos codificantes do gene *PMS2*, mas tem limitações para diferenciar se uma alteração detectada está presente no gene ou no pseudogene, o uso de diferentes metodologias se faz necessário nesse contexto. O *long-range PCR*, seguido por *nested PCR* e sequenciamento Sanger, é uma das técnicas utilizadas para confirmar que variantes patogênicas germinativas detectadas por NGS em regiões de alta homologia do *PMS2* se encontram, de fato, nesse gene.

O Grupo Fleury é pioneiro no Brasil na realização desse teste complementar e, diante da detecção de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica em região de homologia em qualquer análise germinativa do gene *PMS2* por

NGS, segue-se diretamente para a etapa confirmatória, evitando diagnósticos equivocados. O diagnóstico molecular preciso é fundamental para o correto manejo da Síndrome de Lynch e aconselhamento genético.

Para variantes de significado indeterminado (VUS) identificadas

nessa região, o Grupo Fleury emite uma nota no laudo informando sobre a homologia com o pseudogene, possibilitando, a critério médico, a solicitação da técnica *long range PCR* para confirmação. Ressaltamos que variantes de significado indeterminado não devem ditar condutas clínicas até que sejam reclassificadas. ■

Ficha técnica

Painel genético para síndrome de Lynch

Método	Sequenciamento de nova geração (NGS) com CNV
Genes analisados	<i>EPCAM</i> , <i>MLH1</i> (inclui promotor), <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>
Amostra	Sangue periférico, saliva* ou swab de bochecha*
Resultados	Em até 20 dias

Sequenciamento do gene *PMS2* usando *long range PCR*

Método	Amplificação de todo o segmento do gene <i>PMS2</i> por meio de um PCR longo (<i>long range PCR</i>), evitando a amplificação do pseudogene <i>PMS2CL</i> . O produto dessa amplificação inicial é utilizado como <i>template</i> para um segundo teste de PCR, seguido por sequenciamento de Sanger para a identificação da variante solicitada. O laudo se baseia na identificação da variante no gene <i>PMS2</i> e sua classificação segue critérios de associações médicas internacionais
---------------	--

Genes analisados	<i>PMS2</i>
Amostra	Sangue periférico, saliva* ou swab de bochecha*
Resultados	Em até dez dias úteis

*Disponíveis apenas pela plataforma digital Fleury Genômica

Outros painéis genéticos disponíveis no Grupo Fleury que incluem a análise dos genes MMR:

● Painel genético para câncer colorretal hereditário	● Painel genético para câncer de pâncreas hereditário	● Cancerprime, ou painel para principais síndromes de predisposição ao câncer hereditário
● Painel genético para câncer de mama e ovário hereditários	● Painel genético para câncer de próstata hereditário	● Fastcancer, ou painel rápido para câncer hereditário
● Painel genético para câncer gástrico hereditário	● Painel genético expandido para câncer hereditário	

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

Hipotireoidismo na população idosa

Disfunções da tireoide nos idosos

A **prevalência de disfunções** da tireoide é alta na população geral e aumenta em indivíduos acima de 60 anos de idade. Mais de 10% dos pacientes acima de 80 anos podem apresentar disfunções subclínicas, embora ainda não esteja totalmente claro se essas alterações possuem algum significado clínico ou se decorrem dos eventos relacionados à senescência. A deficiência hormonal mais comum é o hipotireoidismo primário, mais frequente em mulheres do que em homens e também com incidência crescente com a idade. A condição se caracteriza por níveis de TSH acima do valor de referência. Os níveis de T4 livre encontram-se dentro dos valores de referência nos quadros subclínicos e baixos quando a doença apresenta manifestações. ▶

Consultoria médica:



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



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



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



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



Dr. Rui Maciel
Consultor médico em endocrinologia
rui.maciel@grupofleury.com.br



Diagnóstico de hipotireoidismo subclínico

Segundo o Consenso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a investigação de hipotireoidismo subclínico é recomendada quando há suspeita da condição ou como rastreamento em grupos específicos de indivíduos:

- 🐝 Mulheres acima de 35 anos a cada cinco anos
- 🐝 Pacientes com história prévia ou familiar de doença tireoidiana
- 🐝 Pacientes submetidos à cirurgia de tireoide
- 🐝 Terapia prévia com iodo radioativo ou radiação externa no pescoço
- 🐝 Diabetes tipo 1
- 🐝 História pessoal ou familiar de doença autoimune
- 🐝 Síndromes de Down e Turner
- 🐝 Tratamento com lítio ou amiodarona
- 🐝 Depressão
- 🐝 Dislipidemia
- 🐝 Hiperprolactinemia

O diagnóstico fica confirmado diante de concentrações séricas elevadas de TSH e níveis normais do T4 livre. Destaca-se que outras causas de elevação do TSH devem ser excluídas.

Diagnóstico diferencial de hipotireoidismo subclínico

Elevação transitória de TSH:

- ➔ Ajustes recentes na dosagem de levotiroxina
- ➔ Hipotireoidismo subtratado com levotiroxina
- ➔ Recuperação de tireoidite subaguda
- ➔ Após administração de radioiodo para doença de Graves
- ➔ Fase de recuperação da doença de Graves

Outras causas de elevação de TSH:

- ➔ Elevação do TSH com o passar da idade
- ➔ Uso de TSH recombinante em pacientes submetidos à cirurgia para câncer da tireoide
- ➔ Insuficiência adrenal primária não tratada
- ➔ Presença de macro-TSH
- ➔ Interferência de anticorpos heterófilos no ensaio de TSH
- ➔ Mutações no receptor de TSH

Valores de referência do TSH para a população brasileira acima de 60 anos

A definição de valores de referência próprios para adultos com mais de 60 anos é importante para evitar excessos tanto no diagnóstico quanto no tratamento do hipotireoidismo subclínico na população geriátrica. Nesse sentido, os médicos consultores de Endocrinologia do Grupo Fleury realizaram um levantamento com a base de dados do laboratório e as técnicas de *big data*. Assim, foram obtidos dados iniciais de 10,43 milhões de testes de TSH dosados pelo mesmo método na população acima de 60 anos. Considerando-se como fatores de inclusão das amostras a concentração de T4 livre dentro dos valores de referência, a ausência de anticorpos antitireoidianos e o não uso de medicamentos, a seleção final de amostras foi de 365.763 dosagens.

Dessa maneira, o grupo de pesquisadores encontrou os seguintes valores para os intervalos de referência do TSH na população idosa:

60 - 69 anos:

0,37 a 5,9 mUI/L

70 - 80 anos:

0,38 a 7,0 mUI/L

Acima de 80:

0,39 a 9,3 mUI/L

Desfechos clínicos

Na população idosa, o hipotireoidismo subclínico é menos sintomático que nas pessoas mais jovens e os efeitos sobre o humor e a cognição, bem como os sintomas, podem se confundir com aqueles relacionados com a idade.

O hipotireoidismo subclínico pode evoluir para o clínico, mas a maioria dos pacientes idosos persiste nessa condição após longos períodos. Contudo, valores de TSH ≥ 10 mU/L são um preditor independente de risco para progressão para o hipotireoidismo manifesto. Além disso, a flutuação no nível do hormônio configura um evento comum e, por isso, os resultados devem ser sempre checados com uma nova dosagem para a confirmação da alteração e a exclusão da interferência do ritmo circadiano e das causas transitórias de elevação do TSH.

A forma clínica do distúrbio afeta a função cognitiva e o bem-estar, bem como o sistema cardiovascular, induzindo alterações reversíveis na hemodinâmica cardiovascular e constituindo-se em fator de risco para doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca.

Tratamento do hipotireoidismo no idoso

É importante lembrar que o uso excessivo de levotiroxina no idoso, que pode ser suscitado pela presença de valores de TSH abaixo do limite de referência, pode levar a alterações cardiológicas, como arritmia, e perda de massa óssea. A dose de levotiroxina deve ser iniciada de forma gradual, com monitorização das dosagens de TSH a cada 6-8 semanas. ◼

Referências

- Sgarbi JA, et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57/3:166-83.

fleury *medicina e saúde* | **Med**

● ARTIGOS CIENTÍFICOS

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.

● EVENTOS

● PODCAST

● REVISTA MÉDICA

● VIDEOAULAS

● WEBMEETING



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

Conhecimento médico de referência

Grupo Fleury lança o PrecivityAD2™

para diagnóstico de Alzheimer

Teste inédito no Brasil

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

BENEFÍCIOS

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

INDICAÇÕES

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



Escaneie o QR Code e saiba mais sobre o PrecivityAD2™

C2N DIAGNOSTICS

PrecivityAD2™

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.

 **Grupo Fleury**

quedas e suas complicações

▶ Intervenções eficazes passam pela identificação de fatores de risco e pela prática de exercícios

Com o avanço da idade, o risco de queda aumenta significativamente, constituindo-se no acidente doméstico mais frequente em pessoas idosas e na principal causa de óbito acidental e de danos não fatais em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Segundo a Organização Mundial da Saúde, de 28% a 35% das pessoas idosas caem ao ano no mundo. Cerca de metade destas começa a apresentar quedas recorrentes.



Consultoria médica:

Dr. Nelson Carvalho
Consultor médico em geriatria
nelson.carvalhaes@grupofleury.com.br

Tais episódios podem causar danos de diferentes gravidades, com aumento da morbimortalidade, redução da função e admissão prematura em instituições para pessoas idosas. Cerca de 40% a 60% das ocorrências resultam em lacerações graves, fraturas ou traumatismo craniano. Em pacientes que sofrem fratura de quadril, quase 95% decorrem de quedas.

Considerada um problema de saúde pública e uma complexa síndrome geriátrica, a queda deriva de múltiplas causas e fatores de risco predisponentes. O envelhecimento normal resulta em redução da capacidade funcional, que pode ser revertida pela mudança dos hábitos de vida (sobretudo a prática de atividade física regular). Sobre esse envelhecimento normal sobrepõem-se doenças crônicas (osteoartrose, parkinsonismo, demência e neuropatia diabética) que aumentam ainda mais o risco de quedas. E sobre esse indivíduo idoso (sobretudo após os 80 anos) portador de comorbidades, um evento agudo (infecções, hipotensão postural e arritmia cardíaca) precipita a queda.

Destaca-se que a história de quedas aumenta o risco de o indivíduo cair futuramente em duas a seis vezes. Além disso, a maioria dos casos que envolvem pessoas idosas tem causas precipitantes e predisponentes multifatoriais, bem como inter-relacionadas (*quadro 1*), algumas das quais modificáveis, devendo, portanto, ser conhecidas para possibilitar a adoção de medidas preventivas. Aproximadamente 60% das ocorrências são resultantes de múltiplos fatores. ▶

Segundo a Organização Mundial da Saúde, de 28% a 35% das pessoas idosas caem ao ano no mundo. Cerca de metade destas começa a apresentar quedas recorrentes.

Quadro 1.

Causas e fatores de risco de quedas em pessoas idosas**FATORES DE RISCO INTRÍNSECOS**

- Comprometimento da marcha e equilíbrio, limitações de atividade
- Neuropatia periférica
- Disfunção vestibular
- Fraqueza muscular: potente fator de risco para quedas (aumento do risco em 4,4 vezes)
- Deficiência de visão (aumenta o risco em 2,5 vezes) e/ou prejuízo da audição
- Doenças clínicas:
 - Cardíacas: arritmias, insuficiência cardíaca, hipertensão
 - Metabólicas: diabetes mellitus, IMC baixo, deficiência de vitamina D
 - Outros: doença aguda, anemia, câncer, noctúria, apneia obstrutiva do sono, hipotensão postural, incontinência urinária
- Idade avançada (principalmente >80 anos)
- Prejuízo das atividades de vida diária (aumenta o risco em duas vezes)
- Demência
- Medicamentos (o risco aumenta com o uso de quatro ou mais fármacos simultaneamente): anticonvulsivantes, antidepressivos, anti-hipertensivos, antiparkinsonianos, antipsicóticos típicos e atípicos, benzodiazepínicos, digoxina, diuréticos, laxantes, opioides, sedativos e hipnóticos, anti-inflamatórios não esteroides

FATORES DE RISCO EXTRÍNSECOS

- Perigos ambientais, como ambientes mal iluminados, superfícies escorregadias, tapetes mal aderidos ao solo
- Uso de calçados não adaptados
- Mobiliário não adaptado (poltrona e vaso sanitário muito baixos, ausência de barras e de tapete antiderrapante no boxe)

A maioria das quedas não resulta em consequências físicas para o indivíduo, de modo que, tão importante quanto identificar os fatores de risco em si, é detectar aqueles que efetivamente causam dano, os quais incluem, entre as pessoas que vivem na comunidade, história prévia de queda com fratura, etnia caucasiana, comprometimento da função cognitiva e prejuízo do equilíbrio. Já nas pessoas idosas institucionalizadas, envolvem fraqueza de membros inferiores, sexo feminino, comprometimento da visão e da audição, desorientação, número de quedas, prejuízo do equilíbrio, tonturas, baixa massa corporal e uso de restrições mecânicas.

CONSEQUÊNCIAS

Além dos danos físicos e do aumento nos índices de mortalidade, as quedas provocam outras graves consequências para o indivíduo. O medo de cair também é reconhecido com uma seqüela nesse contexto e tem alta prevalência na população geriátrica – de 30% a 73%. O temor de uma nova queda (síndrome de ansiedade pós-queda) desencadeia uma cascata de eventos que podem levar a pessoa idosa a isolamento social, perda da função, baixa autoestima, perda da confiança em deambular com segurança e depressão. A restrição da atividade após a queda pode ser decorrente

tanto do medo de cair novamente quanto da dor ou da incapacidade funcional.

O tempo de reabilitação depois da ocorrência pode ser demorado e dar origem a outras complicações se a pessoa idosa permanecer em imobilidade prolongada, como tromboembolismo venoso, úlceras de pressão e incontinência urinária.

Convém lembrar ainda dos problemas sociais, principalmente nos indivíduos que se tornam dependentes de outras pessoas, familiares ou cuidadores, bem como do maior risco de institucionalização naqueles que caem de forma recorrente. Eventos

repetidos de quedas representam um motivo comum para a admissão de pessoas previamente independentes em instituições de cuidado em longo prazo.

AValiação

Em pacientes com mais de 65 anos, recomenda-se avaliação anual com pesquisa ativa sobre a ocorrência e número de quedas, além de eventuais danos e surgimento de dificuldade para caminhar ou no equilíbrio. Essa busca se justifica porque somente 36% dos homens e 50% das mulheres que caem um ano antes de uma consulta comentam o episódio com seus médicos.

Algumas organizações, como o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) norte-americano, recomendam o uso de ferramentas para avaliação da queda e determinação do risco para, então, definir as estratégias de prevenção.

O questionário do CDC, preenchido pelo paciente, inclui as seguintes perguntas:

- Caiu no último ano? Se a resposta foi 'sim', quantas vezes caiu ou apresentou dano?
- Sente falta de equilíbrio quando fica em pé ou caminha?
- Tem preocupações de cair?

Se o paciente responder 'sim' a alguma delas, devem ser realizados testes para avaliação de marcha, força e equilíbrio. Se esses critérios estiverem normais ou se a resposta for 'não' a todas as perguntas, o paciente é considerado de baixo risco.

Atribui-se um risco moderado ao paciente que apresenta algum problema na marcha, força ou equilíbrio, com nenhuma ou, ao menos, uma queda sem dano. Por outro lado, aqueles com marcha, força ou equilíbrio comprometidos, com uma queda com dano ou duas ou mais quedas sem dano,

precisam ser submetidos a uma avaliação de risco multifatorial, que deve revisar as questões da ferramenta utilizada, os episódios ocorridos, o uso de medicamentos, a acuidade visual, a presença de hipotensão ou vertigem postural, os calçados utilizados e a utilização de dispositivos para auxiliar a caminhada, além de contemplar avaliação cognitiva. Conforme esse conjunto de itens, o paciente poderá ser classificado como de alto risco. ▶

O tempo de reabilitação depois da ocorrência pode ser demorado e dar origem a outras complicações se a pessoa idosa permanecer em imobilidade prolongada.



PREVENÇÃO

A prevenção das quedas ou do risco de cair consiste na identificação dos fatores de risco, no entendimento da interação e do possível sinergismo entre esses múltiplos fatores e na atuação sobre os potencialmente modificáveis, bem como em intervenções específicas para cada faixa de grupo de risco. Há também o uso de dispositivos de telecomunicação que enviam alertas quando uma queda acontece, possibilitando que uma ajuda chegue de maneira mais rápida.

De modo geral, as estratégias podem ser divididas em diferentes categorias: avaliação multidimensional do risco de queda em conjunto com sua redução, programas de exercícios de vários tipos, avaliação e modificação ambiental, intervenções multifatoriais e intervenções institucionalizadas. Embora o objetivo da prevenção seja comum a todas, a abordagem de cada uma difere.

Avaliação multidimensional do risco de queda em conjunto com sua redução

Tem, como objetivo, identificar os fatores de risco para futuras quedas e implementar intervenções apropriadas para reduzi-los. A avaliação multidimensional pode ser ampla, mais apropriada para os indivíduos de alto risco – aqueles que acabaram de cair ou com múltiplos fatores de risco para quedas –, ou focalizada, mais apropriada para as pessoas de risco médio, como a população idosa

independente que vive na comunidade.

Itens da avaliação multidimensional ampla:

- História das circunstâncias da queda e dos problemas de saúde
- Revisão dos medicamentos usados
- Avaliação da mobilidade
- Exame da visão, marcha e equilíbrio
- Exame das articulações dos membros inferiores
- Exame neurológico básico, incluindo força muscular e status mental
- Avaliação da condição cardiovascular
- Eventuais testes de desempenho funcional e avaliação ambiental da moradia da pessoa idosa

Já a avaliação multidimensional focalizada serve para rastrear as pessoas idosas que se beneficiarão de intervenções direcionadas, como programas de exercícios, uso de dispositivos ou mesmo necessidade de avaliação multidimensional ampla. Esse modelo inclui testes simples de marcha, equilíbrio, mobilidade ou força. Frequentemente também são incluídas avaliações da visão, cognição e pressão arterial ortostática, além de revisão dos medicamentos utilizados.

Intervenções de exercícios

Os exercícios costumam melhorar a fraqueza muscular, o equilíbrio e a marcha, todos fatores de risco importantes para quedas. Os programas propostos podem ser em grupo ou individualizados, feitos em casa. No primeiro caso, são realizados duas a três vezes

por semana por cerca de uma hora e supervisionados por um fisioterapeuta ou treinador físico. A maioria inclui uma combinação de exercícios para melhorar a flexibilidade, a força e o equilíbrio e conferir algum nível de condicionamento aeróbico.

Os programas individualizados feitos em casa abrangem os mesmos tipos de exercícios que os realizados em grupo, somente em número e intensidade menor.

Avaliação e modificação ambiental

Bastante promissora, consiste em identificar e remover potenciais perigos, como desorganização, iluminação ruim e tapetes, além de modificar o local para melhorar a mobilidade e a segurança da pessoa idosa. Entre essas medidas estão barras de apoio, assentos sanitários elevados e cama com altura rebaixada.

Intervenções multifatoriais

Combinam várias estratégias de prevenção de quedas em um programa coordenado. De modo geral, incluem algum grau de avaliação do risco de queda, seguida por modificação do fator de risco, como exercício, educação ou alteração do ambiente.

Em instituições ou casas de repouso, as intervenções multifatoriais frequentemente incluem estratégias de prevenção para os residentes, como exercícios, revisão dos medicamentos e protetores de quadril, educação da equipe para a prevenção de quedas e modificações do ambiente.

**Intervenções institucionalizadas**

Ferramentas para avaliação do risco de queda são comumente usadas em instituições para identificar as pessoas com maior probabilidade de cair ou de ter dano relacionado à queda, bem como para isolar fatores de risco específicos com alguma intervenção.

O indivíduo é classificado como de risco alto, médio ou baixo para queda com base na presença de fatores como comprometimento cognitivo, disfunção da mobilidade, incontinência, doença aguda ou crônica, déficits sensoriais, uso de medicamentos e história de quedas. Diante de um paciente de alto risco, um plano de cuidado deve ser desenvolvido, com a inclusão de intervenções direcionadas para prevenir danos.

Abordagem para cada grupo de risco

A adoção de apenas uma intervenção, como a realização

de exercícios físicos, sem uma avaliação completa multifatorial, é efetiva na prevenção das ocorrências. A intervenção multifatorial, com a combinação, por exemplo, de exercícios físicos e redução do uso de medicamentos, deve ser individualizada e, portanto, não recomendada rotineiramente para todas as pessoas idosas que vivem na comunidade. Esse tipo de medida reduz o número de quedas em cerca de 25%.

Nos pacientes de baixo risco, as intervenções individualizadas recomendadas incluem educação e exercício físico para melhora da força muscular e do equilíbrio. Para o risco moderado, preconiza-se educação, revisão e modificação dos medicamentos, encaminhamento para um preparador físico para melhoria de marcha, força muscular e equilíbrio ou, ainda, para um programa de prevenção de quedas.

Intervenções individualizadas nos pacientes de alto risco:

- Educação
- Encaminhamento para um preparador físico para melhorar a marcha, a força muscular e o equilíbrio
- Tratamento e monitoramento da hipotensão
- Substituição de medicamentos
- Tratamento de problemas nos pés
- Melhora na visão
- Melhora na segurança em casa

Os pacientes de alto risco devem ser seguidos dentro de 30 dias para revisar o plano de intervenções, avaliar os comportamentos para a

redução do risco de quedas, discutir as barreiras que possam aparecer para a adesão e mudar a estratégia para um programa de exercícios de manutenção, quando possível.

Quando analisadas como grupo, as intervenções que utilizam a avaliação de risco multidimensional e sua redução diminuem o risco de queda em 18% e o número médio de quedas em 43%. A segunda estratégia isolada mais efetiva é o exercício, que objetiva melhorar o equilíbrio, a força, a flexibilidade ou a resistência. De modo geral, a prescrição de exercícios reduz o risco de quedas em 12% e o número médio de quedas em 19%. A atividade física é efetiva quando usada isoladamente e quando incluída como parte da intervenção multifatorial. Os programas de exercícios efetivos são aqueles que incluíram Tai chi, treinamento do equilíbrio e da marcha e construção de força.

Em resumo, grande proporção de quedas e dos danos consequentes em pessoas idosas decorre de múltiplos fatores de risco, muito deles passíveis de mudança ou eliminação com estratégias de prevenção direcionadas, entre as quais as mais promissoras incluem a avaliação multidimensional do risco de queda e os exercícios físicos. ■

Referências

1. Moncada LVV, Mire G. Preventing falls in older persons. *Am Fam Physician*. 2017;96(4):240-7.
2. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *Med Clin N Am*. 2006;90:807-24.
3. Vieira ER, Palmer R, Chaves PHM. Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ*. 2016;353:i1419.

Avaliação ginecológica

Consultoria médica:



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



Dr. Nelson Carvalhaes
Consultor médico em Geriatria
nelson.carvalhaes@grupofleury.com.br



▶ **Envelhecimento do Sistema Reprodutivo Feminino pode levar a alterações relacionadas com a deficiência estrogênica no período após a menopausa e em situações patológicas de falta do estrogênio. O período também se associa com o aumento da prevalência de neoplasias**

de pessoas idosas

O aumento da expectativa de vida leva a uma necessidade de planejar as ações de saúde da população idosa, com a finalidade de melhorar a prevenção e o tratamento de doenças, possibilitando a longevidade saudável. As pessoas idosas representam uma proporção maior em relação aos homens, mesmo nas faixas mais avançadas da idade. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, há cerca de 83 homens para cada 100 mulheres na faixa etária de 60 a 69 anos, número que diminui para 63 após os 80

anos de idade. Em termos de expectativa de vida, a média em anos nas mulheres é de 25 aos 60 anos, 17 aos 70, 11 aos 80 anos e 7 aos 90 anos de idade.

O envelhecimento é representado pela modificação de aspectos fisiológicos, bioquímicos e funcional dos órgãos associada ao tempo, que leva a um aumento da suscetibilidade de doenças crônico-degenerativas. Com o envelhecimento do Sistema Reprodutivo Feminino, há alterações relacionadas com

a deficiência estrogênica e o período após a menopausa, bem como o aumento da prevalência de neoplasias.

Para muitas mulheres, os anos após a menopausa podem exceder a duração da vida reprodutiva, de forma que é importante conhecer as doenças ginecológicas mais comuns na população idosa e o potencial impacto dessas enfermidades na função e na qualidade de vida. As mulheres com mais de 65 anos ainda permanecem em risco de adquirir doenças benignas,

infecciosas e malignas que reduzem a função e/ou a longevidade se permanecerem sem tratamento.

Deve-se considerar também que pode haver falha na continuidade da consulta ginecológica de rotina por parte da pessoa idosa, relacionada por diferentes motivos, como a dependência de terceiros para o transporte e acompanhamento durante a consulta, redução da mobilidade física, que pode dificultar a realização do exame ginecológico, o constrangimento com a consulta ginecológica, e o desconhecimento da necessidade de manter esse acompanhamento médico regular e a realização dos exames periódicos.

A avaliação ginecológica da pessoa idosa deve ser feita anualmente, com anamnese orientada e exame clínico cuidadoso, com avaliação de fatores de risco para doenças ginecológicas, que poderá definir a periodicidade da realização de exames complementares. A avaliação deve incluir mamas, trato genital inferior (vulva, vagina e colo do útero), útero e ovários, além da avaliação do sistema musculoesquelético.

MAMAS

O câncer de mama é a neoplasia mais comum nas mulheres, com incidência crescente em diferentes regiões do mundo. No Brasil, é considerado o câncer mais comum, depois dos tumores de pele não melanoma. Além da maior incidência, também é o tumor com maior mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. O câncer é raro antes dos 35 anos de idade, com aumento da incidência após os 50 anos.

O rastreamento do câncer de mama visa a detectar pequenos tumores em mulheres assintomáticas com o objetivo primário de reduzir a mortalidade pela doença. Na população de risco habitual para câncer de mama, o rastreamento deve ser feito anualmente com a mamografia a partir dos 40 anos de idade. A orientação de iniciar o rastreamento aos 40 anos se justifica porque a incidência do câncer entre 40 e 49 anos no Brasil é proporcionalmente

maior do que em países desenvolvidos, onde geralmente o rastreamento se inicia aos 50 anos. Nas mulheres acima de 74 anos, a continuidade do rastreamento deve ser decidida individualmente, considerando-se a saúde global e a longevidade estimada da paciente. Assim, em mulheres com 75 anos de idade ou mais, a triagem anual com mamografia, de preferência mamografia digital, é recomendada quando a sobrevida esperada supera sete anos, dependendo das comorbidades.

Os outros métodos diagnósticos como a ultrassonografia e a ressonância magnética de mama não se associam com a redução da mortalidade pelo câncer de mama, de modo que esses exames estão indicados especialmente nos subgrupos de mulheres consideradas de alto risco. A ultrassonografia pode ser feita como exame complementar à mamografia nas pacientes com mamas densas ou como "second-look" após a ressonância.

Fatores de risco para câncer de mama

- História familiar de câncer de mama ou ovário em parentes de primeiro grau, principalmente antes dos 50 anos
- História pessoal de câncer na mama contralateral
- Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*
- Nuliparidade
- Menarca precoce e menopausa tardia
- Obesidade após a menopausa
- Consumo de álcool (≥2 doses por dia)
- Densidade mamária elevada
- Irradiação torácica antes dos 30 anos

A ultrassonografia também tem um papel na avaliação diagnóstica de achados no exame clínico das mamas. Doenças benignas das mamas são mais frequentes durante a menacme, com pico de incidência na quarta e quinta décadas de vida. Diante do achado de nódulos ou de fluxo papilar na pessoa idosa deve-se descartar a presença de origem neoplásica. ▶

TRATO GENITAL INFERIOR

O envelhecimento e a deficiência estrogênica associam-se com alterações da anatomia e fisiologia vulvovaginal e a avaliação do trato genital inferior é feita por meio da anamnese e exame físico (inspeção vulvar e exame especular), com exames complementares dependendo de cada caso.

Na vulva, doenças benignas comuns compreendem lesões como angioqueratoma, acrocórdon, ceratose seborreica e cistos. Importante lembrar do líquen escleroso de vulva, uma doença inflamatória crônica que se manifesta principalmente por prurido vulvar, que tem como um dos picos de incidência o período pós-menopáusicos. Apesar de ser uma doença benigna, o líquen escleroso não tratado ou de difícil controle é uma via carcinogênica para o câncer de vulva. Já a neoplasia de vulva é rara, corresponde a 5% dos tumores ginecológicos e incide principalmente na faixa etária de 65 a 75 anos de idade. Não há método recomendado para o rastreamento do câncer de vulva, sendo essencial o exame físico vulvar durante a consulta ginecológica.

A inspeção vulvar possibilita a identificação de grande parte das lesões vulvares, sendo possível realizar a biópsia e estudo anatomopatológico quando necessário. Em algumas situações específicas, poderá ser indicada a



vulvosopia, exame da vulva feito com magnificação e aplicação de ácido acético a 5% (ver boxe).

No exame especular, faz-se a avaliação de colo do útero e vagina, além de coleta de secreção para exame citopatológico e avaliação do conteúdo no caso de suspeita de infecções. A neoplasia primária de vagina é rara e corresponde a menos de 2% dos tumores ginecológicos. Já o câncer de colo do útero é o terceiro câncer mais incidente entre as mulheres brasileiras, apesar de menos frequente na população acima de 65 anos. No entanto, mulheres que não realizam o rastreamento podem apresentar doença avançada nessa faixa etária.

O principal fator de risco para o câncer de colo do útero é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico, em especial os tipos 16 e o 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer. O rastreamento no Brasil

é recomendado pela coleta do exame citopatológico dos 25 aos 64 anos de idade, nas mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual. O exame deve ser feito inicialmente uma vez por ano e, após dois resultados consecutivos negativos, a cada três anos. Dos 25 aos 64 anos também é possível fazer o rastreamento com a pesquisa molecular do DNA do HPV, pela PCR em tempo real, de forma isolada ou combinada com a colpocitologia. Diante de alterações citológicas ou pesquisa positiva para HPV 16 e/ou 18, está indicada a colposcopia, bem como na presença de HPV de outros tipos identificados pelo teste biomolecular em conjunto com alteração citológica.

A interrupção da coleta do exame citopatológico aos 64 anos poderá ser feita se houver dois exames citopatológicos consecutivos negativos nos últimos cinco anos. Mulheres com mais de 64 anos que nunca fizeram a citologia devem realizar

esse exame duas vezes, num intervalo de um a três anos. É prudente orientar as pacientes a partir dos 65 anos de idade que a dispensa da coleta da citologia não significa a falta de necessidade de manter regularmente a avaliação médica ginecológica.

Entre as condições benignas, é comum a vaginite atrófica pós-menopausa, manifestada por prurido, ardência, disúria, secura vaginal e dispareunia, e considerada um dos fatores de risco para infecções urinárias recorrentes. Também podem ser observados pólipos endocervicais, vulvovaginites de causa infecciosa, devido ao aumento do pH vaginal e diminuição da resistência aos agentes infecciosos decorrentes da atrofia, e prolapso genital.

Indicações de colposcopia e vulvosopia

COLPOSCOPIA:

- Avaliação de alterações citológicas (ASC-H, atipias glandulares, lesão de alto grau, suspeita de microinvasão, lesões escamosas e glandulares invasivas)
- Na citologia ASC-US ou lesão de baixo grau, quando a segunda citologia de controle exibe qualquer tipo de atipia
- Metrorragia e sinusiorragia
- Controle pós-tratamento de lesões pré-invasivas e invasivas
- Pré-operatório de intervenções no trato genital
- Aspecto anormal em colo e vagina no exame especular
- Orientar a realização de biópsia

VULVOSCOPIA:

- Ajudar a delimitar a lesão e a definir o local da biópsia em lesões suspeitas para neoplasia intraepitelial ou câncer invasivo inicial
- Ajudar a delimitar a área a ser tratada
- Acompanhamento pós-tratamento da neoplasia intraepitelial
- Avaliação de pacientes com lesão por HPV em outros locais (descartar doença multicêntrica) e de pacientes com imunossupressão
- Prurido vulvar crônico sem causa definida

ÚTERO E OVÁRIOS

Útero e ovários são avaliados pelo exame de toque vaginal bimanual e a avaliação pode ser complementada com a ultrassonografia por via transvaginal.

O câncer de endométrio é a neoplasia mais frequente do trato genital feminino nos países desenvolvidos e o oitavo mais frequente no Brasil. A neoplasia afeta principalmente mulheres na pós-menopausa, com média etária de 60 anos ao diagnóstico. Os fatores de risco incluem hipertensão, diabetes, obesidade, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, anovulação crônica, síndrome de Lynch, hiperplasia do endométrio, síndrome dos ovários policísticos, etnia branca, radioterapia prévia para tumores de ovário, reposição estrogênica na pós-menopausa e predisposição genética. Entre os sintomas, 90% dos casos apresentam metrorragia pós-menopausa e sangramento irregular na perimenopausa.

Já o câncer de ovário é a sétima neoplasia mais frequente nas mulheres brasileiras e corresponde a 4% de todos os tumores femininos e a 25% dos tumores ginecológicos. É a neoplasia ginecológica com maior agressividade, visto que, em dois terços dos casos, o diagnóstico é feito quando a doença já está avançada. Cerca de 80% a 90% dos casos de câncer de origem epitelial, tipo histológico mais frequente, incidem após os 40 anos de idade e de 30% a 40% após os 65 anos.

Não há recomendações para o rastreamento de câncer de endométrio e de câncer de ovário na população geral assintomática, mas deve-se buscar o diagnóstico precoce dessas neoplasias em mulheres com risco elevado. Na presença de sangramento uterino após a menopausa, está indicada a realização de ultrassonografia transvaginal como exame de primeira linha.

Em pacientes virgens, ou na impossibilidade de se realizar a ultrassonografia transvaginal, a investigação deve ser feita pela ressonância magnética.

Em mulheres na pós-menopausa, considera-se espessura endometrial normal até 5 mm ou, se estiver em uso de terapia de reposição hormonal, até 8 mm. A espessura endometrial igual ou inferior a 4 mm diminui a chance de câncer de endométrio em até 10 vezes, inclusive nas que fazem terapia hormonal. Na presença de espessamento endometrial visto à ultrassonografia, deve-se proceder à investigação com biópsia endometrial ambulatorial, curetagem uterina ou histeroscopia.

A ultrassonografia também possibilita a visualização de pólipos endometriais, encontrados em 10% a 40% das mulheres com sangramento pós-menopausa e em 1% a 12% das assintomáticas.

Outras doenças uterinas como miomas e adenomiose geralmente são mais frequentes durante a menacme. O mioma incide principalmente entre 35 e 50 anos, regredindo após a menopausa. Da mesma forma, a adenomiose ocorre principalmente na faixa etária de 40 a 50 anos.

Em relação ao câncer de ovário, estudos mostram que a ultrassonografia transvaginal de rotina não melhora o prognóstico. No entanto, esse exame é importante na avaliação de pacientes com alto risco para essa neoplasia, feito em conjunto com a dosagem sérica de CA-125. O índice ROMA (*Risk for Ovarian Malignancy Algorithm*), calculado a partir das dosagens de CA-125 e HE4, é uma ferramenta que auxilia a estratificar o risco de câncer de ovário: um resultado >7,4% na pré-menopausa ou >25,3% na pós-menopausa configura alto risco para câncer epitelial de

ovário. A ultrassonografia é um exame de baixa especificidade, mas alta sensibilidade para detectar lesões iniciais.

Os fatores de risco para câncer de ovário são: história familiar de neoplasia de mama ou ovário, mutações nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, síndrome de Lynch, endometriose, obesidade, tabagismo, nuliparidade, idade e terapia de reposição hormonal.

Por fim, deve-se lembrar que, no período pós-menopausa, a queda dos níveis de estrogênio associa-se com aumento da incidência de osteoporose, que deve ser rastreada pela densitometria óssea em todas as mulheres ≥65 anos, ou antes, se houver fatores de risco para osteoporose (antecedente de fratura femoral nos pais, tabagismo, antecedente pessoal de fratura por fragilidade, imobilidade, baixo peso e uso de medicações ou doenças crônicas que afetam a massa óssea).

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Com o avanço da idade, o sistema musculoesquelético também sofre mudanças graduais, com perda de massa e função muscular (sarcopenia) e perda de força e massa óssea, ocasionando osteopenia e osteoporose. Ambas as situações, quando não tratadas adequadamente, podem aumentar o risco de quedas e fraturas, levando ao maior risco de incapacidade física, à diminuição da independência das pessoas idosas e perda da qualidade de vida.

A sarcopenia é definida como a perda progressiva e generalizada de força e massa muscular esquelética ou do desempenho físico e pode ser causada por vários fatores, como doenças, baixa ingestão calórica, disfunção mitocondrial, diminuição nos hormônios anabólicos e aumento de citocinas pró-inflamatórias. Contudo, a diminuição do uso muscular associada ao aumento da idade é considerada uma das principais causas. A prevalência

de perda de massa muscular aumenta com a idade e é estimada em 5-15% em pessoas ≥65 anos de idade, elevando-se para 50% naquelas com mais de 80 anos de idade. Aos 80 anos, cerca de 40% da massa muscular presente na idade dos 20 anos é perdida.

Quanto à perda de massa óssea, as causas também são multifatoriais (fatores genéticos, nutricionais e de estilo de vida, presença de comorbidades),

sendo o envelhecimento a causa mais comum. Mundialmente, estima-se que a prevalência de osteopenia e osteoporose é de cerca de 40% e 20%, respectivamente. Na ausência de tratamento, há aumento do risco de fratura de fragilidade na coluna lombar, quadril, antebraço distal e úmero proximal.

Na avaliação da perda de massa óssea, as Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa recomendam uma triagem inicial mínima com hemograma, cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina, TSH, 25-OH-vitamina D, calciúria de 24 horas e creatinina, incluindo outros exames de acordo com a suspeita clínica, para descartar causas secundárias de osteoporose.

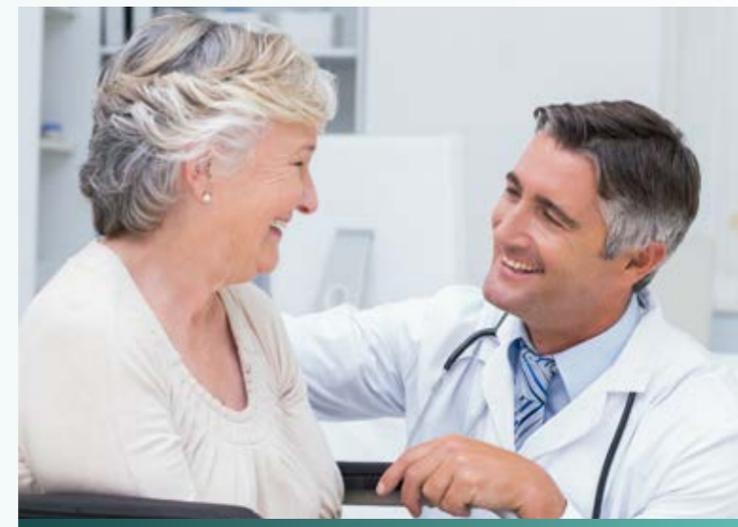
Destaca-se que as pessoas com idade acima de 60 anos pertencem ao grupo de risco para hipovitaminose D.

A avaliação da densidade mineral óssea é recomendada em mulheres com idade ≥65 anos ou antes, naquelas com antecedente de fratura por fragilidade, baixo peso ou uso de medicações/doenças relacionadas à redução de massa óssea.

Outros exames que podem ser úteis na avaliação do sistema musculoesquelético incluem a avaliação de fratura vertebral por densitometria óssea, composição corporal e escore trabecular ósseo.

Para melhor estratificar o risco de fraturas, há a ferramenta gratuita denominada Frax (Fracture Risk Assessment Tool), que calcula a probabilidade da ocorrência de fratura osteoporótica maior (vértebra, quadril, antebraço e úmero) e de fratura de quadril nos próximos dez anos.

A ferramenta está disponível no site: <https://abrasso.org.br/frax-brasil/>.



Fatores de risco para osteopenia/osteoporose

Não modificáveis

- Presença de fratura prévia
- Idade avançada
- Sexo feminino
- História familiar de osteoporose (em parentes de primeiro grau)
- Etnia caucasiana e asiática
- Baixo pico de massa óssea

Modificáveis

- Etilismo
- Tabagismo
- Sedentarismo
- Ingestão inadequada de cálcio e de vitamina D
- Baixo índice de massa corporal (<21 kg/m²)
- Hipogonadismo
- Deficiência estrogênica

Critérios diagnósticos de osteopenia e osteoporose pela densitometria óssea

Mulheres na pós-menopausa

Classificação	T-score*
Normal	≥-1,0 desvio-padrão (DP)
Osteopenia	De -1,1 a -2,4 DP
Osteoporose	≤-2,5 DP

Mulheres na pré-menopausa (20 anos até a menopausa)

Classificação	Z-score
Massa óssea dentro do esperado para a idade cronológica	>-2,0 DP
Massa óssea abaixo do esperado para a idade cronológica	≤-2,0 DP

*Pode ser utilizado também para as mulheres na transição menopausal.

oncotype DX®

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

A heterogeneidade biológica do

câncer de mama impõe a necessidade de estratégias terapêuticas mais precisas, capazes de considerar as particularidades de cada paciente. Nesse contexto, o conceito de tratamento personalizado tem ganhado destaque, promovendo abordagens individualizadas que buscam otimizar os resultados clínicos e minimizar efeitos adversos desnecessários.

O texto a seguir tem como objetivo discutir a importância do tratamento personalizado no câncer de mama, destacando o papel das inovações tecnológicas no diagnóstico e no planejamento terapêutico, com ênfase nos benefícios clínicos, preditivos e prognósticos proporcionados pelo teste Oncotype DX®.

Apresenta-se o caso de uma paciente do sexo feminino, 68 anos, previamente hígida, pós-menopáusia, com histórico de terapia de reposição hormonal por dois anos com estrogênio isolado. Durante exames de rastreamento, foi identificado um nódulo sólido na mama esquerda, classificado como BIRADS 4.

Foi realizada biópsia por core biópsia

guiada, que evidenciou carcinoma mamário invasivo tipo não especial, grau 2, com imuno-histoquímica: RE 100%, RP 5%, Her2 +1 e Ki-67 de 30%. O estadiamento inicial não evidenciou doença metastática.

A paciente foi submetida a cirurgia *upfront*, com quadrantectomia e biópsia do linfonodo sentinela. O exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de carcinoma mamário invasivo do tipo não especial, grau histológico 2, medindo 13 x 13 mm, com ausência de neoplasia em 2 de 2 linfonodos avaliados. Estadiamento final: pT1cNOMO.

Apesar de se tratar de uma paciente pós-menopáusia com tumor pequeno, foi recomendada a realização do teste Oncotype DX®, utilizado para determinar o benefício esperado da quimioterapia em casos de câncer de mama em estágio inicial.

A paciente concordou com a indicação e, diante do resultado do teste — Escore de Recorrência (RS) 32 —, optou-se por modificar a conduta clínica, que inicialmente seria apenas a hormonioterapia.

Essa decisão foi baseada nos resultados do estudo clínico TAILORx, publicado em 2018. Trata-se de um estudo clínico prospectivo e randomizado, com 10.273 pacientes com câncer de mama inicial e linfonodos negativos. O estudo foi atualizado com 12 anos de seguimento — *TAILORx Update: 12-Year Recurrence and Survival Outcomes* (última atualização: 31/05/2023).

Os resultados concluíram que a quimioterapia não reduz o risco de recorrência em pacientes com escore de RS entre 0 e 25,

especialmente em mulheres com linfonodos negativos. No entanto, uma análise exploratória sugeriu que mulheres com 50 anos ou menos poderiam obter um benefício modesto com a quimioterapia a partir de um RS de 16, benefício esse que aumenta à medida que o escore se aproxima de 25 ou mais.

Com base nesse resultado, a paciente realizou quimioterapia adjuvante com TC (docetaxel e ciclofosfamida), em seis ciclos a cada 21 dias, com boa tolerância. Atualmente, encontra-se em uso de letrozol adjuvante. ◼

Conclusão

No caso apresentado, o teste Oncotype DX® alterou de forma significativa a conduta clínica. A paciente, que inicialmente seria tratada com hormonioterapia, passou a receber quimioterapia adjuvante com base no escore genômico, o que reflete a importância da medicina personalizada na prática oncológica atual.

Resultado Recurrence Score® (RS)

32

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

Risco de recorrência a distância em 9 anos

Com TAM isolado

20%
IC 95% (15%, 27%)

NSABP B-14

TAM: tamoxifeno
IC: Intervalos de Confiança

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

RS 26-100 Todas as idades

>15%
IC 95% (9%, 37%)

NSABP B-20

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

Pontuações quantitativas de gene único¹

10,8 RE Positivo

<3,7 6,5 ≥12,5

4,2 RP Negativo

<3,2 5,5 ≥10,0

10,2 HER2 Negativo

<7,6 10,7 11,5 ≥13,0

Dra. Luciana Aquino é oncologista da Liga Contra o Câncer e da Clínica de Oncologia e Mastologia de Natal. Mestre em Ensino pela UFRN e doutoranda em Ciências da Saúde pela mesma instituição.



f | Genômica

A melhor decisão

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

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

O que é oncotypeDX[®]?

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

Assessoria

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

COMO solicitar oncotypeDX[®]?

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



Agora coberto pela GEAP Saúde

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

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

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



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



oncotypeDX[®]
Breast Recurrence Score

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

GrupoFleury



Consultoria médica:



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

Reserva Ovariana

► Fatores que interferem na dosagem do **hormônio antimülleriano**



O que fazer?

Sou ginecologista e atendi uma paciente de 30 anos que tem desejo reprodutivo futuro. Ela fez uso de anticoncepcionais orais por cerca de dez anos, parou recentemente e gostaria de avaliar sua reserva ovariana. Entre os exames solicitados, a dosagem do hormônio antimülleriano (AMH) mostrou resultado de 0,28 mIU/L e a contagem de folículos antrais veio baixa. Não há histórico de tratamento de neoplasias, de tabagismo nem de familiar com insuficiência ovariana prematura.



O AMH consiste em uma glicoproteína dimérica pertencente à superfamília do fator de crescimento TGFB, que induz à regressão dos ductos de Müller durante o processo de diferenciação sexual masculino. Nas mulheres, é produzido pelas células da granulosa dos folículos ovarianos pré-antrais e antrais pequenos e reflete indiretamente o número de folículos remanescentes no ovário, com a vantagem de não apresentar variações importantes durante o ciclo menstrual. Quando se trata de reserva ovariana, há ainda outros marcadores laboratoriais como a contagem dos folículos antrais (CFA), o FSH e o estradiol e a medida do volume ovariano, obtida por meio da ultrassonografia.

No caso descrito, os níveis de AMH encontram-se reduzidos para a idade da paciente. A contagem de folículos antrais e o volume ovariano também parecem sugerir baixa reserva ovariana. No entanto, chama a atenção o relato de uso prolongado de contraceptivo oral. Estudos mostram que usuárias desses medicamentos podem ter diminuição do volume ovariano, da contagem de folículos antrais e dos níveis de AMH da ordem de 50%, 18% e 14-55%, respectivamente. Em relação ao efeito do contraceptivo oral, a redução nos níveis de AMH

pode ser influenciada pelo tipo de contraceptivo, tempo de uso, momento da medida do AMH no ciclo menstrual, bem como o ensaio utilizado na dosagem. Assim, valeria a pena repetir esses exames em sua paciente depois de um período para reavaliar os marcadores de reserva ovariana. Na literatura, não está claro qual o intervalo ideal para a reavaliação, mas se recomenda aguardar cerca de seis meses.

Convém destacar que a vitamina D, quando em concentrações baixas, também exerce influência negativa na dosagem em questão. Estudos mostram que o AMH pode cair em até 20% em mulheres com deficiência dessa vitamina e que sua reposição eleva os níveis do hormônio. Outros fatores ainda podem diminuir as concentrações do hormônio, como uso de agonistas de GnRH, mutações no gene *BRCA1*, síndrome do X frágil, endometriose, histórico de cirurgias ovarianas, doenças sistêmicas, lúpus eritematoso sistêmico e doença de Crohn, entre outros. Por fim, deve-se ter em mente que, embora úteis, os marcadores de reserva ovariana precisam ser analisados com cuidado em pacientes jovens e sem maiores fatores de risco para depleção folicular ovariana. É importante ressaltar que a dosagem do AMH não prediz fertilidade futura. ◼



Quando se trata de reserva ovariana, além da dosagem do AMH há ainda outros marcadores laboratoriais como a contagem dos folículos antrais (CFA), o FSH e o estradiol.



POR
DENTRO
DO

NIPT convencional, NIPT ampliado e NIPT de doenças recessivas

► Fleury Genômica coloca em rotina três versões do teste não invasivo para trissomias fetais. Conheça cada uma delas

O teste não invasivo para trissomias fetais, ou NIPT, do inglês *noninvasive prenatal testing*, analisa fragmentos de DNA fetal livre circulantes no sangue periférico materno, a fim de determinar se o feto apresenta risco alto para aneuploidias, como as síndromes de Down (trissomia do cromossomo 21), de Edwards (trissomia do cromossomo 18) e de Patau (trissomia do cromossomo 13), além de aneuploidias nos cromossomos sexuais, como as síndromes de Turner (monossomia do X), de Klinefelter (XXY), do XXX e do XYY. Para gestações de feto único, ainda informa o sexo fetal.

O exame apresenta altas taxas de detecção para as trissomias dos cromossomos 21, 13 e 18, em torno de 98%, com especificidade de 99,9%, valor preditivo negativo de 99,9% e valor preditivo positivo de 89,1% (Dar *et al*, 2022). Um resultado positivo pode necessitar de outros exames confirmatórios, que são indicados mediante consulta médica ou aconselhamento genético.

Consultoria médica:



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



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



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

INDICAÇÕES DO NIPT

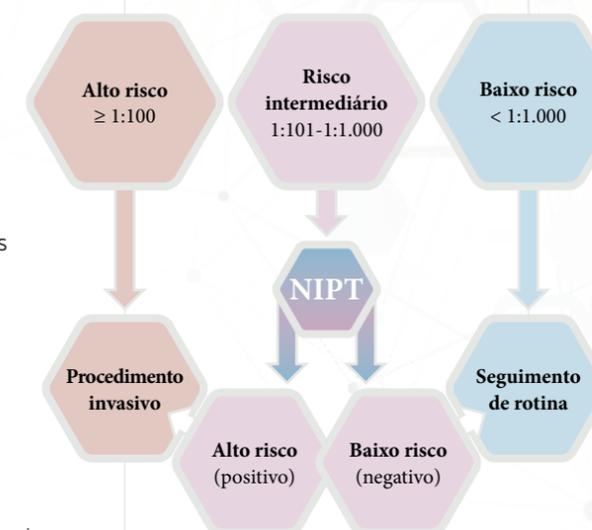
Pode ser feito como exame de triagem em todas as gestações a partir de dez semanas de gravidez e não há limite superior de idade gestacional para sua realização. O exame tem mais utilidade em grávidas de alto risco, mas não há contra-indicação para aquelas de baixo risco. Em 2017, o Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras reforçou a recomendação para indicá-lo principalmente nos casos de:

- ✓ Idade materna acima de 35 anos
- ✓ Alterações ultrassonográficas associadas a trissomias
- ✓ Filho anterior acometido por trissomia
- ✓ Pais com translocação robertsoniana balanceada, com risco aumentado de trissomia do 21 ou do 13

Em gestantes submetidas ao rastreamento combinado (idade materna, translucência nucal e perfil bioquímico materno) e classificadas como risco intermediário (1:101-1:1.000), o NIPT entra como teste de triagem para selecionar o subgrupo que se beneficiaria da biópsia de vilos coriais ou da amniocentese. Assim, as gestantes de alto risco fariam sempre o teste invasivo (biópsia de vilos coriais ou amniocentese) e as do grupo de risco intermediário fariam primeiro o NIPT e, caso este viesse positivo, prosseguiriam a investigação (fluxograma). Com tal estratégia, apenas 25% das pacientes teriam indicação de realizar o NIPT e 98% dos fetos com trissomia do 21, 18 e 13 seriam diagnosticados, com uma taxa de testes invasivos de 0,8%.

RASTREAMENTO COMBINADO ENTRE 11 E 13 SEMANAS

(Idade materna, TN, beta-hCG livre, PAPP-A e PLGF)*



*TN: translucência nucal; PAPP-A: proteína A plasmática associada à gestação; PLGF: hormônio do crescimento placentário

O NIPT convencional pode ser feito em gestações de feto único ou gemelares, incluindo casos de fertilização *in vitro*, com ovócitos próprios ou não, mas não em gravidezes de gêmeos em que houve óbito de um dos embriões/fetos. Além disso, nas gemelares, o teste não avalia o sexo do feto nem os riscos de alterações nos cromossomos sexuais (X e Y). O NIPT ampliado não pode ser realizado em gestações gemelares. Em gestações trigemelares ou mais, não há dados para embasar o uso do NIPT. ►

Interpretação do resultado

POSITIVO

Configura forte indicação de que o feto apresenta uma das doenças investigadas. A alteração, no entanto, deve ser confirmada por análise de cariótipo, razão pela qual se recomenda aconselhamento com especialista em Medicina Fetal.

NEGATIVO

Indica risco baixíssimo, mas não garante a ausência de anomalias em 100% dos casos. Nessa situação, o monitoramento da gravidez continua normalmente.

INCONCLUSIVO

Para esses raros casos, a equipe médica do Grupo Fleury entra em contato com o médico para discutir o direcionamento diagnóstico mais adequado. A consulta com especialista em Medicina Fetal ou geneticista também pode ser útil para explicar o resultado e avaliar os exames complementares.

CASO O CASAL QUEIRA CONFIRMAR TESTE POSITIVO PARA TRISSOMIA DO 21:

É recomendável o cariótipo fetal, que já pode ser feito pela biópsia de vilos coriais, independentemente dos achados ultrassonográficos, dada a alta acurácia do método para essa alteração.

EM CASOS DE POSITIVIDADE PARA TRISSOMIA DO 18 E/OU DO 13:

Deve-se correlacionar o resultado com os achados ultrassonográficos. Na ausência de malformações fetais ou marcadores de cromossomopatias pela ultrassonografia, convém optar pela amniocentese para evitar os mosaicismos placentários como causa de NIPT positivo. O mesmo vale para a positividade decorrente de monossomia do X.

EM CASOS DE ALTO RISCO PARA MONOSSOMIA DO X (SÍNDROME DE TURNER):

Até 90% dos fetos com síndrome de Turner apresentam translucência nucal (TN) aumentada. Se a TN estiver dentro da normalidade, o valor preditivo do NIPT se reduz e o índice de falso-positivo aumenta, fazendo da amniocentese o melhor método para a confirmação diagnóstica. Se a TN estiver aumentada, a biópsia de vilos coriais pode ser utilizada com essa finalidade.

Nas gestações com cromossomos sexuais alterados, como XXY, XXX e XYY, a opção do diagnóstico invasivo deve ser ponderada diante das baixas repercussões observadas na evolução clínica de indivíduos com essas alterações. No entanto, o valor preditivo positivo do teste aparentemente independe dos achados ultrassonográficos.

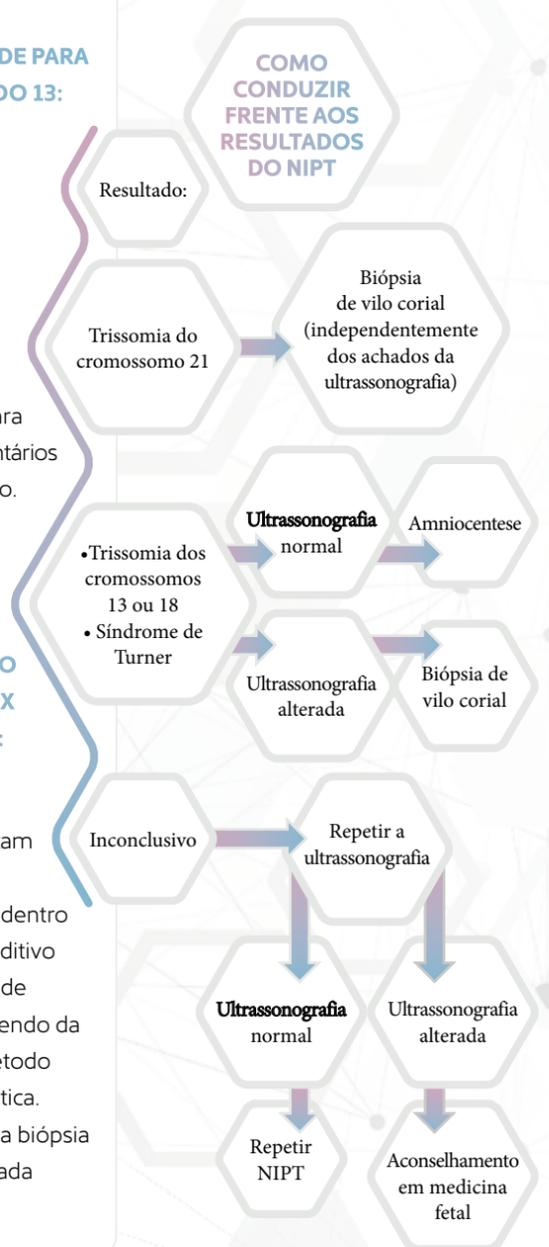


Ilustração: Sergio Parise

NIPT AMPLIADO

O Fleury Genômica também possui em seu portfólio de exames, o NIPT ampliado, teste que avalia, além das alterações numéricas nos cromossomos já mencionados, o risco de aneuploidias em todos os outros cromossomos e de algumas síndromes genéticas mais raras, associadas a microdeleções subcromossômicas, como a de Wolf-Hirschhorn (microdeleção 4p16.3), a de Cri-Du-Chat (microdeleção 5p15.2), a de Angelman/Prader-Willi (microdeleção 15q11.2) e a de DiGeorge (microdeleção 22q11.2). Nesse exame, a acurácia é superior a 99,5%. O NIPT ampliado também pode ser feito a partir de 10 semanas de gestação, em gravidez de feto único espontânea ou de fertilização *in vitro* (ovócitos próprios apenas).

Quando preferir o procedimento invasivo

Não há contraindicação para a realização do NIPT, mas apenas situações em que os procedimentos invasivos clássicos são preferenciais em relação ao teste:

- ✓ TN igual ou superior a 3,5 mm, devido ao risco elevado de outras aneuploidias raras, não pesquisadas pelo NIPT.
- ✓ Suspeita ultrassonográfica de triploidia fetal.
- ✓ Malformações fetais maiores diagnosticadas na ultrassonografia, como holoprosencefalia, onfalocelo e megabexiga.
- ✓ Bioquímica materna muito baixa (PAPP-A e beta-hCG livre inferiores a 0,3 MoM).
- ✓ Infecções congênicas.

SÍNDROMES DETECTADAS EM CADA EXAME	NIPT	NIPT ampliado
Síndrome de Down (trissomia do 21)	✓	✓
Síndrome de Edwards (trissomia do 18)	✓	✓
Síndrome de Patau (trissomia do 13)	✓	✓
Síndrome de Turner (monossomia do X)	✓	✓
Síndrome de Klinefelter (XXY)	✓	✓
Síndrome do triplo X (XXX)	✓	✓
Síndrome de Jacobs (XYY)	✓	✓
Síndrome de Wolf-Hirschhorn (microdeleção 4p16.3)	✓	✓
Síndrome de Cri-Du-Chat (microdeleção 5p15.2)	✓	✓
Síndrome de Angelman/Prader-Willi (microdeleção 15q11.2)	✓	✓
Síndrome de DiGeorge (microdeleção 22q11.2)	✓	✓
Demais cromossomos	✓	✓

Não há recomendações de sociedades médicas para a realização do NIPT ampliado, mas o teste pode ser reservado para algumas situações: restrição do crescimento fetal abaixo do percentil, cardiopatia fetal conotruncal, pela associação com síndrome de DiGeorge (deleção 22q11.2), e NIPT inconclusivo por alteração em alguma parte do genoma, quando a gestante não aceita realizar a biópsia de vilos coriais ou a amniocentese.

NIPT COM ANÁLISE DE DOENÇAS RECESSIVAS

Realizado em parceria com a empresa BillionToOne e disponível no Fleury Genômica, o NIPT com análise de doenças recessivas analisa o risco fetal para doenças genéticas que vão além de alterações cromossômicas, a exemplo de condições monogênicas com padrão de herança autossômico recessivo, como a fibrose cística (FC), a atrofia muscular espinhal (AME), a anemia falciforme (AF), as alfa e betatalassemias e a doença hemolítica do feto ou do recém-nascido. Da mesma forma que nas outras versões do NIPT, o NIPT para análise de doenças recessivas pode ser feito a partir de 10 semanas de gestação e não há limite superior de idade gestacional para a coleta. No entanto, não é realizado para gestações gemelares. Também informa o sexo fetal.

Rastreamento de doenças autossômicas recessivas como diferencial

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

Tradicionalmente, essa pesquisa tem sido feita por exames genéticos que analisam o estado de portador heterozigótico para uma variante patogênica relacionada a essas condições em cada genitor e, assim, determinam um risco de até 1 para 4 (25%) ao bebê. O teste pré-natal não invasivo vem como uma alternativa promissora para tal rastreamento, uma vez que apresenta maior sensibilidade, consegue estabelecer um risco de até 9 para 10 para cada doença investigada e dispensa a amostra paterna, algumas vezes indisponível.

RASTREAMENTO DE DOENÇAS AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS PELO TESTE PRÉ-NATAL NÃO INVASIVO

Como é feito o rastreamento fetal para doenças autossômicas recessivas?	O teste avalia, por sequenciamento de nova geração (NGS), o estado de portador heterozigótico da mãe para FC, AME, AF, alfa e betatalassemias. Se a gestante é identificada como portadora de uma variante patogênica em um ou mais desses genes, o exame segue com a detecção de cfDNA no sangue materno e análise pela tecnologia QCT e bioinformática, determinando o risco fetal para tais condições.
Sensibilidade para condições monogênicas com padrão de herança autossômico recessivo	93,3%
Valor preditivo positivo	48,3%
Valor preditivo negativo	99,4%
Doenças avaliadas	FC, AME, AF, alfa e betatalassemias

O teste conta ainda com uma versão ampliada

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

✓ Aneuploidias:

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

	Sensibilidade	Especificidade	Taxa de falso-positivo
Trissomia do 21	99,7%	99,7%	<0,1%
Trissomia do 18	99,5%	>99,9%	<0,1%
Trissomia do 13	>99,9%	>99,9%	<0,1%
Monossomia do X (Síndrome de Turner)	97,3%	99,9%	<0,1%
XXX (Síndrome do triplo X)	Reportada quando detectada	>99,9%	<0,1%
XXY (Síndrome de Klinefelter)	Reportada quando detectada	>99,9%	<0,1%
XYY (Síndrome de Jacobs)	Reportada quando detectada	>99,9%	<0,1%
Microdeleção 22q11.2	>95%	>99,9%	-

✓ Sistema RhD e outros antígenos eritrocitários fetais

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

A análise traz maior critério para a recomendação de terapia com imunoglobulina anti-D para gestantes Rh-negativas. Uma vez que 40% dessas mulheres geram fetos também Rh-negativos,

com o uso do teste pré-natal não invasivo, elas poderiam prescindir, naquela gestação, do tratamento com o imunobiológico.

IMPORTANTE: O teste rastreia, mas não faz diagnóstico, de modo que resultados que indicam risco aumentado para determinada condição devem ser confirmados por outros exames. Da mesma forma, não substitui os demais testes preconizados no pré-natal, como a ultrassonografia morfológica ou o perfil bioquímico fetal. ◼

Referências bibliográficas

- ACOG Committee on Practice Bulletins. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e48-e69.
- ACOG. Committee Opinion No 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1532-4.
- Dar P, et al. Cell-free DNA screening for trisomies 21, 18, and 13 in pregnancies at low and high risk for aneuploidy with genetic confirmation. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227:259.e1-14.
- Gil MM, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:302-14.
- Norton ME, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1589-97.
- Rego S, et al. Cell-free DNA analysis for the determination of fetal red blood cell antigen genotype in individuals with alloimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2024;144(4):436-443.
- Wynn J, et al. Performance characteristics of a next generation sequencing-based cfDNA assay for common aneuploidies in a general risk population. *Ann Gynecol Obstetr Res.* 2024;7(1):1027.

Nirsevimabe

Como o imunizante ajuda a prevenir a infecção e as complicações pelo VSR em lactentes

- ▶ **Com eficácia de 80 a 90% na prevenção de doenças graves causadas pelo vírus, imunizante está indicado para todos os bebês abaixo de 12 meses**

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais causadores de infecções agudas do trato respiratório superior e inferior em lactentes. Estima-se que o VSR responda por mais de 60% desses quadros em todo o mundo. Felizmente, já existem estratégias para impedir a replicação do vírus e prevenir complicações, como o anticorpo monoclonal nirsevimabe (Beyfortus®).

Nossos especialistas prepararam um material completo que responde às principais dúvidas sobre o nirsevimabe.

Confira a seguir:

Por que o VSR configura motivo de apreensão em familiares e médicos?

O VSR é vírus de RNA, altamente infeccioso, transmitido por gotículas respiratórias e capaz de causar doenças respiratórias potencialmente graves em bebês, crianças pequenas e idosos. Costuma ser particularmente agressivo em crianças prematuras e em portadoras de pneumopatia crônica e cardiopatias congênitas, assim como em outras condições. No entanto, 80% dos pacientes pediátricos internados em terapia intensiva em decorrência do VSR são crianças saudáveis e

nascidas a termo. Estima-se que o agente responda por mais de 60% das infecções respiratórias em lactentes em todo o mundo.

Podem ocorrer complicações prolongadas após a resolução da infecção aguda?

Sim. Algumas crianças se tornam “bebês chiadores”, apresentando quadros respiratórios caracterizados por sibilância de repetição, que, em geral, podem persistir até os 5 anos de idade.

Existe possibilidade de prevenir esses quadros?

Sim. O nirsevimabe (Beyfortus®) é um anticorpo monoclonal contra o VSR, que atua bloqueando a replicação do vírus e prevenindo o desenvolvimento de doença grave nos seis meses seguintes ao seu uso.

O produto é seguro?

Sim. Além dos estudos clínicos que avaliaram o perfil de segurança em milhares de participantes, o nirsevimabe já é utilizado há cerca de dois anos no Hemisfério Norte, não tendo surgido preocupações quanto à sua segurança desde então. Eventos adversos incomuns incluíram erupção cutânea, reações locais e febre dentro de sete dias após a aplicação.

A quem está indicado o nirsevimabe?

A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomendam a administração

do produto, em qualquer mês do ano, em todas as crianças abaixo de 12 meses que passarão pela sazonalidade do VSR. Crianças até 24 meses de idade que permaneçam vulneráveis à doença grave causada pelo vírus, em sua segunda temporada, também devem receber a profilaxia com o anticorpo monoclonal. Esse grupo abrange portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica, fibrose cística, doenças neuromusculares, anomalias congênitas das vias aéreas, imunocomprometimento e síndrome de Down, mas não se restringe a tais casos. As sociedades médicas não preconizam a aplicação do produto em bebês cujas mães o tenham recebido na gestação – embora isso não constitua uma contraindicação –, salvo os de muito risco.

Como o produto deve ser utilizado?

O produto é administrado em dose única por via intramuscular profunda. Menores de 5 kg precisam de uma dose de 50 mg e maiores de 5kg, de 100 mg. Entre 1 e 2 anos de idade, na segunda temporada do VSR (nos casos especiais citados acima), são feitos 200 mg em dose única, divididos em duas aplicações de 100 mg.

Qual a eficácia do nirsevimabe?

Os estudos clínicos iniciais descreveram uma eficácia de 70% a 75% para doença grave associada ao VSR. Entretanto, dados recentes,

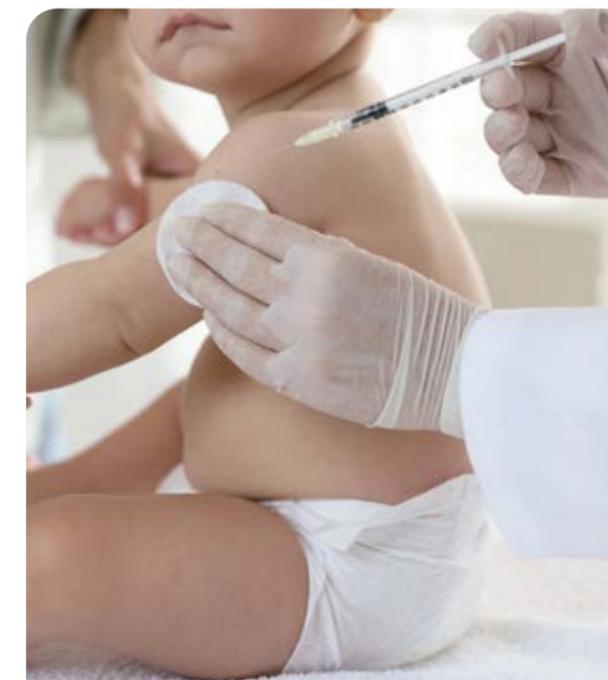
provenientes de experiência de vida real, demonstram uma efetividade ainda maior, que atingiram cerca de 80-90% nos seis meses seguintes à administração do anticorpo monoclonal.

O produto interfere na vacinação de rotina dos lactentes?

Não. O esquema vacinal de rotina da criança deve seguir normalmente, sem necessidade de intervalos diferentes ou prorrogação das vacinas programadas para a idade. O produto pode ser aplicado simultaneamente aos imunizantes de rotina, se necessário.

Há contraindicações para o uso do nirsevimabe?

A única contraindicação absoluta é a história de evento alérgico grave (anafilaxia) após dose anterior do nirsevimabe ou após outros anticorpos monoclonais da classe IgG1. ◻



*Confira na nossa Central de Atendimento se o imunizante já está disponível na sua região.

PREVENÇÃO DA

doença pneumocócica invasiva



Streptococcus pneumoniae (pneumococo) é uma das principais causas de doença invasiva (DPI, que contempla pneumonia bacterêmica, meningite e sepse), e doença não invasiva/mucosa (otite média aguda e pneumonia não bacterêmica) em crianças pequenas, idosos e populações de alto risco.

A vacina polissacarídica 23-valente (PPV23; Pneumovax®, da MSD) foi uma das primeiras a serem comercializadas para lidar com a carga da doença pneumocócica, em 1983. Devido aos seus mecanismos de ação independentes de células T, porém, resulta em respostas insatisfatórias em crianças menores de 2 anos, induz imunidade de curta duração, não tem resposta anamnésica após doses subsequentes (*booster*) e não gera impacto na colonização nasofaríngea. Apesar dessas limitações, tem sido amplamente recomendada há mais de quatro décadas para a proteção direta de pessoas ≥2 anos de idade com comorbidades específicas que aumentam o risco de DPI.

Com base nas necessidades não atendidas da PPV23 na população

pediátrica e no aumento de cepas de pneumococo com suscetibilidade reduzida à penicilina, atrelados ao desenvolvimento bem-sucedido da vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b nos anos 1980, a primeira vacina pneumocócica conjugada (PCV) surgiu na década seguinte, conjugando sete sorotipos capsulares com proteínas carreadoras de forma covalente. Uma década depois, duas PCV de segunda geração incluíram sorotipos adicionais e foram licenciadas com base em dados de imunogenicidade, já em substituição à PCV7: a

PCV10 (Synflorix®, da GSK) e a PCV13 (Prevenar®13, da Pfizer), que divergem no número de sorotipos incluídos, concentração de polissacarídeos, métodos de conjugação e proteína carreadora.

Em mais de duas décadas de uso, as PCV provaram ser seguras e imunogênicas em crianças pequenas e adultos e altamente eficazes contra infecções e prevenção de colonização assintomática de nasofaringe. De 2000 a 2015, seu uso resultou em redução de cerca de 40% nos casos pediátricos de pneumonia

pneumocócica em todo o mundo. Não há estudos randomizados e comparativos entre PCV10 e PCV13 disponíveis e revisões sistemáticas não demonstraram diferenças nos efeitos dessas vacinas contra hospitalizações por pneumonia. Em uma revisão sistemática recente, com dados de seis países da América Latina e Caribe, a efetividade de tais imunizantes variou de 7,4% a 20,6% para pneumonia clínica, de 8,8% a 37,8% para pneumonia confirmada radiograficamente, de 13,3% a 87,7% para meningite e de 56% a 83,3% para hospitalização por DPI. ▶

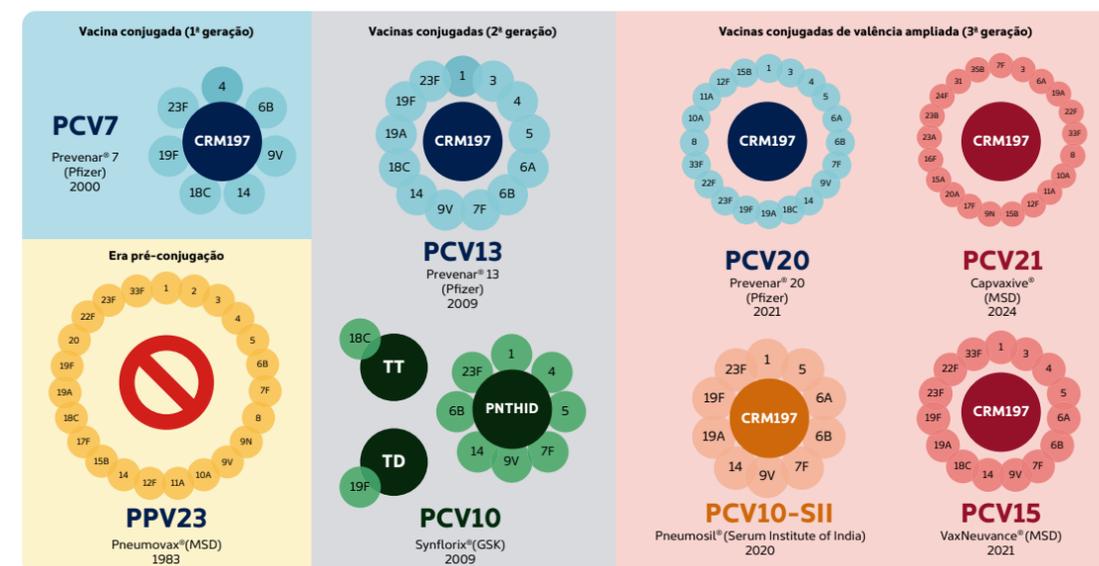
▶ **Passado, presente e perspectivas futuras dos imunizantes desenvolvidos para proteger direta e indiretamente a população suscetível contra os sorotipos mais importantes do pneumococo**

Consultoria médica:



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

Vacinas pneumocócicas já aprovadas no mundo, com suas composições de sorotipos e proteínas carreadoras



As PCV diferem não apenas em número de sorotipos, mas também na concentração dos polissacarídeos capsulares, proteínas portadoras, processo de conjugação e imunogenicidade



Impacto das vacinas conjugadas em pneumococos resistentes

Os pneumococos multirresistentes tornaram-se cada vez mais prevalentes e estão particularmente associados a colonização e doença em crianças pequenas, configurando uma causa proeminente do consumo de antibióticos em todo o mundo. Por diminuir a circulação de cepas resistentes, as PCV representam uma estratégia poderosa para reduzir a resistência bacteriana, impedindo sobretudo a disseminação horizontal de cepas não sensíveis dentro de uma comunidade e diminuindo o uso de antimicrobianos. Dos sorotipos que, com frequência, se associam à resistência, o 19A é o único clinicamente significativo, com prevalência global, altamente multirresistente e nada afetado pela PCV10.

No Brasil, assim como em outros países que não incorporaram a

PCV13 ao Programa Nacional de Imunização (PNI), uma combinação de expansão clonal de sorotipos não contemplados nas vacinas (NVT) e troca de cápsulas levou ao desenvolvimento de linhagens do sorotipo 19A com alto nível de não suscetibilidade à penicilina. De 2014 a 2019, essa tendência foi acompanhada de um aumento significativo e progressivo na proporção de cepas com maiores pontos de corte de concentração inibitória mínima (CIM) para penicilina e ceftriaxona – impulsionado principalmente pelo sorotipo 19A. Além disso, o percentual de multirresistência atingiu, de 2018 a 2021, alarmantes 75%.

A dinâmica dos pneumococos na era das PCV

A conquista inquestionável das PCV em diferentes cenários de mundo real foi seguida por uma redistribuição de sorotipos no período pós-vacinal tardio – conceito conhecido como substituição de sorotipos – e pela chamada doença residual, ou seja, maior incidência de DPI causada por NVT. Esses fenômenos combinados erodem o impacto inicialmente observado após a introdução de uma vacina pneumocócica conjugada. De forma similar, em crianças brasileiras menores de 5 anos, o sorotipo 19A aumentou de

3,5%, no período pré-PCV10 e no período vacinal precoce, para cerca de 50%, em 2022-2023. Já o sorotipo 3 – considerado peculiar devido à sua cápsula abundante, capacidade de evasão imune e virulência – mostrou tendência semelhante, tendo atingido recorde histórico de mais de 15%, em 2023. Quando levados em conta todos os grupos etários, os sorotipos adicionais da PCV13, PCV15 e PCV20 respondem por 35%, 2,2% e 14,5% dos casos de DPI no Brasil, respectivamente.

Novas perspectivas para a vacinação pneumocócica

A fim de aliviar algumas das limitações das PCV atualmente em uso – em particular a questão da substituição de sorotipos (e especialmente o 19A) e a reduzida imunogenicidade e efetividade contra o sorotipo 3 –, uma nova geração de vacinas pneumocócicas vem sendo desenvolvida. A PCV10-SII (Pneumosil®, do *Serum Institute of India*) inclui o sorotipo 19A e outros sorotipos causadores de doenças prevalentes na América Latina e Caribe, África e Ásia. Aliando baixo custo sem precedentes e pré-qualificação da OMS, pode se tornar uma opção acessível para países de baixa e média renda.

Vacinas de espectro mais amplo também foram desenvolvidas,

com sorotipos associados a uma carga de doença mais significativa em países com programas de vacinação com PCV13 já maduros. É o caso da PCV15 (Vaxneuvance®, da MSD), que contém os sorotipos 22F e 33F e está aprovada e licenciada no Brasil para crianças e adultos, e da PCV20 (Prevenar®20, da Pfizer), que possui outros sorotipos adicionais (8, 10A, 11A, 12F e 15B) e está licenciada para todas as idades em nosso país. Enquanto a PCV20 oferece cobertura mais ampla, a nova técnica de conjugação da PCV15 resulta em respostas imunológicas aprimoradas contra o sorotipo 3 em comparação à PCV13. Por fim, uma nova vacina, a PCV21 (Capvaxive®, da MSD), concebida para adultos, vem sendo comercializada nos EUA desde o início do segundo semestre de 2024 e agrega sorotipos tipicamente identificados e relevantes para indivíduos com 50 anos ou mais, complementando a vacinação feita com PCV13/15/20 nesse grupo etário.

O fato é que, em um cenário de melhorias consistentes na prestação de cuidados de saúde, no nível socioeconômico e nas intervenções de saúde com impacto na mortalidade infantil no Brasil, a PCV10 acrescenta reduções relativamente modestas – embora expressivas, em termos absolutos – de hospitalização e mortalidade por doenças pneumocócicas, sobretudo nas regiões de menor renda do País. No entanto, o progresso vacinal tem sido continuamente corroído pelo fenômeno de substituição de sorotipos. Se administradas a crianças no PNI brasileiro, outras PCV (incluindo aquelas de espectro mais amplo) podem fornecer proteção direta e indireta contra o sorotipo 19A e outros sorotipos adicionais de importância crescente.

A introdução da vacina pneumocócica conjugada 20-valente no Brasil

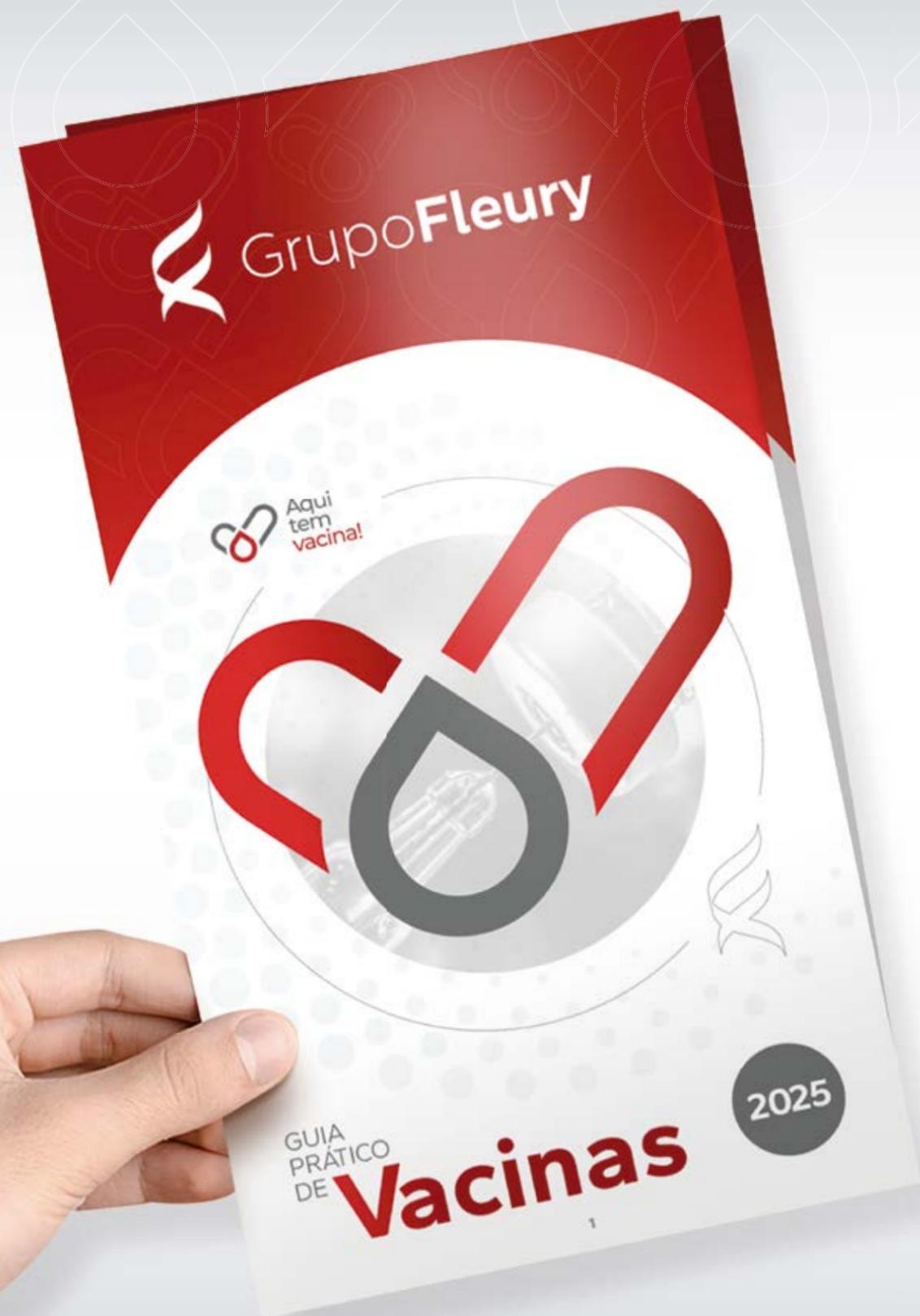
A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), com o intuito de ampliar a proteção para sorotipos adicionais, recomenda, na imunização de rotina de crianças menores de 5 anos, o uso preferencial das vacinas PCV20 ou PCV15, tanto no esquema básico quanto no reforço. Considerando que ambos os produtos foram aprovados por atingirem resposta imune adequada após vacinação completa, a decisão de escolha entre os produtos costuma ser definida pelos sorotipos causadores de doença pneumocócica invasiva no Brasil e que estão contemplados em cada imunizante.

A PCV20 também está indicada para adultos com mais de 60 anos de idade e, para esse grupo, é preferencial à PCV15, e para quaisquer indivíduos que apresentem condições clínicas que aumentem o risco de doença pneumocócica invasiva. Nesses casos em particular, a PCV20 dispensa a aplicação posterior da pneumocócica polissacarídica 23-valente, uma vez que a resposta imune e a duração da proteção que oferece superam os benefícios das vacinas polissacarídicas, mesmo tendo alguns sorotipos a menos em sua composição.

Por se tratar de uma plataforma vacinal amplamente conhecida, a PCV20 pode ser administrada no mesmo dia com outras vacinas da rotina pediátrica e do adulto. A contraindicação se restringe às pessoas que já apresentaram uma reação alérgica grave (anafilaxia) a algum componente desse imunizante. Os eventos adversos mais descritos são locais (dor, inchaço e vermelhidão), além de indisposição e cefaleia.

Referências

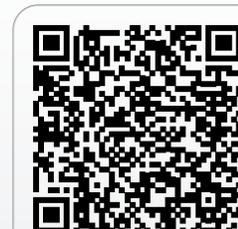
1. Lancet Glob Health. 2018;6(7):e744-57
2. Clin Microbiol Rev. 2016;29(3):525-52.
3. J Infect Dis. 2010;201(1):32-41.
4. PLoS One. 2016;11(12):e0166736.
5. J Pediatr (Rio J). 2023 Mar-Apr;99 Suppl 1(Suppl 1):S46-S56.



Aqui
tem
vacina!

Guia Prático de **Vacinas**

Confira material completo e de referência para prescritores e profissionais na sala de vacinação, preparado por nossos médicos especialistas.



Aponte a câmera do seu smartphone para o QR Code e acesse o material completo.

 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 