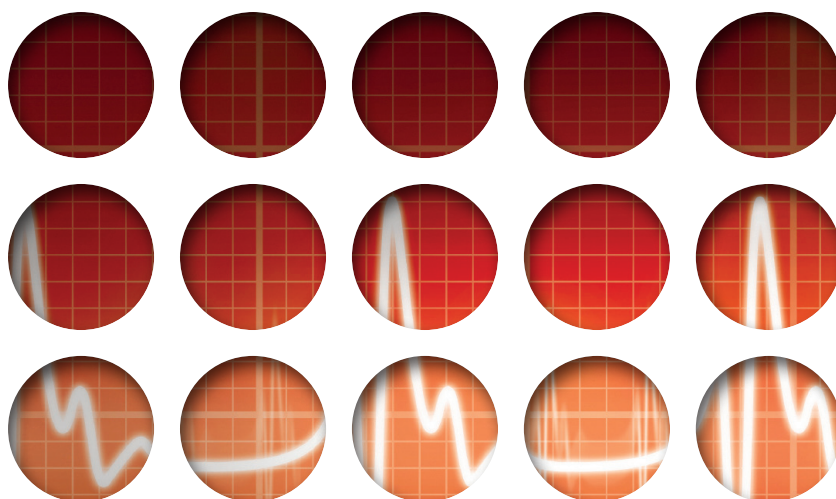
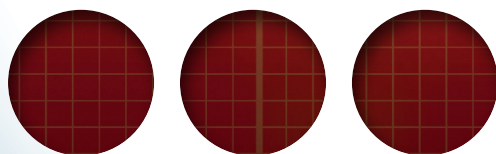




# DIAGNÓSTICO EM GENÉTICA MOLECULAR



Cardiologia



HERMES  
PARDINI



DIAGNÓSTICO  
EM GENÉTICA  
MOLECULAR

Cardiologia



# DIAGNÓSTICO EM GENÉTICA MOLECULAR

## Cardiologia

Os recentes avanços científicos e tecnológicos direcionados à Genética promoveram grande desenvolvimento do diagnóstico laboratorial de diversas doenças cardíacas de natureza hereditária e mesmo adquirida, permitindo definir o risco hereditário de determinadas cardiopatias, por meio de exames preventivos de grande importância clínica. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardíacas são responsáveis por 15 milhões de mortes ao ano, correspondendo a 30 % do total mundial de óbitos.

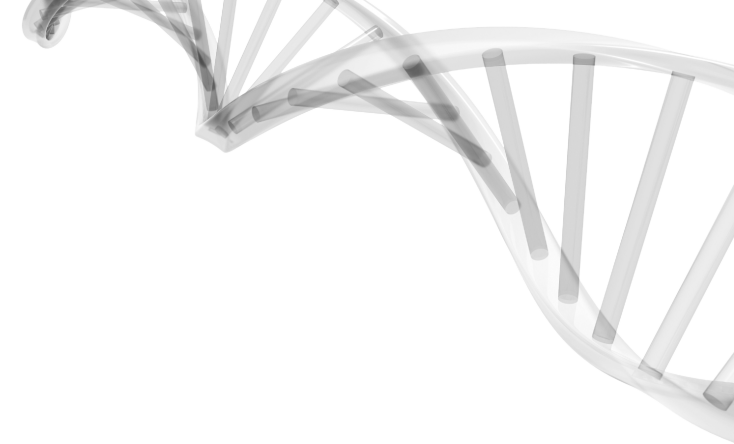
Atualmente, os testes genéticos diretos permitem identificar mutações em genes responsáveis pela susceptibilidade genética a várias condições patológicas, como Doença de Alzheimer, Tromboembolismo, Acidente Vascular Cerebral, Anemia de Fanconi, Síndrome DiGeorge, Sensibilidade à Varfarina, Hemocromatose e Hipertensão, dentre várias outras doenças cardíacas.

Geralmente, os eventos cardiopáticos resultam da associação de fatores ambientais e genéticos. A identificação da predisposição genética tem importante papel ao indicar a necessidade de cuidados adicionais no controle dos fatores de riscos ambientais. Além disso, as alterações genéticas de qualquer natureza têm o risco de serem transmitidas aos descendentes diretos. Portanto, o reconhecimento destas alterações estimula a pesquisa familiar, com o intuito de identificar grupos de pessoas susceptíveis a doenças cardíacas sem qualquer conhecimento e direcioná-los a medidas de prevenção.

A Genética Molecular do Hermes Pardini disponibiliza à classe médica e aos pacientes uma série de testes moleculares, realizados com metodologias modernas, - como, por exemplo, a metodologia de PCR Real Time End Point para genotipagem - que visam elucidar a presença de fatores genéticos que predispõem às doenças cardíacas de forma segura e confiável.

Para informações adicionais e atualizações acerca do menu completo de exames acesse o link

[www.hermespardini.com.br](http://www.hermespardini.com.br)



## Índice

Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar - Estudo molecular	4	Predisposição genética a hiper-homocisteinemia (CBS, MTHFR C677T e MTHFR A1298C)	11
Apolipoproteína E - Estudo genético	4	Predisposição genética à hipertensão (ECA I/D e Proteína G C825T)	11
CADASIL - Estudo molecular da arteriopatia cerebral autossômica dominante	5	Hipertensão, painel genético e farmacogenômica	12
Cistationina Beta Sintetase - Polimorfismo 844INS68	5	Proteína G (Hipertensão) - Polimorfismo C825T	12
Enzima Conversora da Angiotensina - Polimorfismo I/D da ECA (Hipertensão)	6	Protrombina - Mutação	12
Fator V de Leiden	6	Síndromes de Noonan - Gene PTPN11	13
Fator XII - Estudo molecular da mutação C46T	6	Síndromes Ehlers-Danlos - Estudo molecular	13
Hemocromatose - Diagnóstico molecular da mutação C282Y e H63D	7	Trombofilias - Estudo genético	14
Hemocromatose - Diagnóstico molecular das mutações S65C	7	Trombofilias Plus - Estudo genético	15
Hemocromatose - Diagnóstico molecular das mutações C282Y, H63De S65C	8	Trombofilia Hereditária, principais mutações	16
Hemocromatose tipo III - Mutação Y250X no gene TFR2	8	Varfarina - Análise molecular ampliada da sensibilidade - Genes VKORC1 e CYP450	16
Hemocromatose tipo IV	9	Púrpura trombocitopênica trombótica	16
MCAD - Mutação	9	Trombofilia hereditária	17
Metileno tetrahidrofolato redutase - Mutações A1298C e C677T	10	Trombofilia e varfarina, painel genético	17
PAI-1 - Polimorfismo 4G/5G	10	Varfarina - Análise molecular ampliada da sensibilidade - Genes VKORC1 e CYP450	18

## Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar - Estudo molecular

A deficiência familiar de apoB100 (FDB) juntamente com a hipercolesterolemia familiar pertencem ao tipo II/a de hiperlipidemia primária segundo a classificação de Fredrickson. FDB é uma enfermidade autossômica dominante que resulta em hipercolesterolemia. As manifestações clínicas são explicadas pelo acúmulo em plasma de LDL devido a apoB100 defeituosa. Estas trocas em apoB100 produzem uma menor afinidade pelo receptor de LDL (responsável em 80% dos casos). As consequências são hipercolesterolemia, xantoma tendinoso e arterosclerose prematura, que causa a aparição precoce da enfermidade cardíaca e cerebrovascular e morte prematura. A mutação mais comum é a G10699A, a qual resulta em substituição de Arg por Gln (R3500Q). Os portadores da mutação apresentam maiores níveis de colesterol em relação aos não portadores e, conseqüentemente, maior risco de doença cardíaca isquêmica.

A FDB é um dos problemas genéticos mais frequentes que podem ser tratados fenotipicamente através de medicamentos que diminuem os lípidios, ou dieta.

**LOCALIZAÇÃO:** 2p24.1

**HEREDITARIEDADE:** Autossômica dominante

### EXAMES OFERECIDOS:

- Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar - Estudo da mutação R3500Q, R3500W, V3530M, R3531C por sequenciamento.
- Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar - *Screening* R3500Q, R3500W, H3543Y por sequenciamento
- Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar - Sequenciamento completo

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) seguido por sequenciamento

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

Consultar setor técnico

4

## Apolipoproteína E - Estudo genético

A Apolipoproteína E (Apo-E) é uma proteína plasmática que funciona como ligante para receptores de lipoproteínas de baixa densidade. Tem importante papel na manutenção da homeostase lipídica e no reparo neuronal.

Foram descritas três variantes comuns da Apo-E, designadas como E2, E3 e E4. Estas variantes são codificadas pelos alelos 2, 3 e 4 do gene que está localizado no cromossomo 19. A frequência destes alelos tem sido reportada como 7,4%, 78,6% e 14%, respectivamente.

A isoforma E2 tem uma afinidade reduzida pelo receptor de LDL quando comparada às outras formas e sua presença pode levar ao acúmulo de lipoproteínas contendo Apo-E. Embora aproximadamente 90% dos pacientes com hiperlipoproteinemia tipo III sejam homozigotos para E2, apenas 1-4 % dessa população de homozigotos desenvolvem a alteração, o que sugere que fatores adicionais genéticos e/ou ambientais são necessários para a expressão da doença. A Apo-E4 é mais frequente na hiperlipoproteinemia tipo V que é caracterizada por hipercolesterolemia grave e risco aumentado de pancreatite.

Em adição, a Apo-E é também sintetizada e secretada no sistema nervoso central. Pacientes com Doença de Alzheimer têm acentuada concentração de Apo-E e o alelo 4 tem sido particularmente associado a esta doença. Entretanto, embora a genotipagem de Apo-E seja um recurso auxiliar para diagnóstico de Alzheimer em pacientes sintomáticos, não é indicada como teste preditivo em indivíduos assintomáticos.

### MÉTODO

PCR (REACAO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo real (Metodologia in house)

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

12 dias úteis

## CADASIL - Estudo molecular da arteriopatia cerebral autossômica dominante

A arteriopatia cerebral familiar é caracterizada por episódios de enxaqueca que se iniciam a partir da terceira década de vida. Evolui com infartos múltiplos subcorticais e demência entre 50 a 60 anos de idade. As alterações anátomo-patológicas observadas são depósitos granulares na camada média das arteríolas.

CADASIL é uma doença hereditária, autossômica dominante causada por mutações no gene NOTCH3, localizado no cromossomo 19 (p13.12). Aproximadamente 75% das mutações se encontram nos exons 3 e 4 deste gene. A mutação mais frequentemente relacionada à doença é a substituição de uma citosina por timina na posição 268 do exon 3 do NOTCH3 (R90C). Nas provas negativas se continua a análise com o sequenciamento dos exons 2, 5, 6 e 11.

**HEREDITARIEDADE:** Autossômica dominante

**EXAMES OFERECIDOS:**

- Sequenciamento dos éxons 3 E 4-GENE NOTCH3
- Sequenciamento dos éxons 2, 5, 6, 11-NOTCH3

**MÉTODO**

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) seguido por sequenciamento

**CONDIÇÃO**

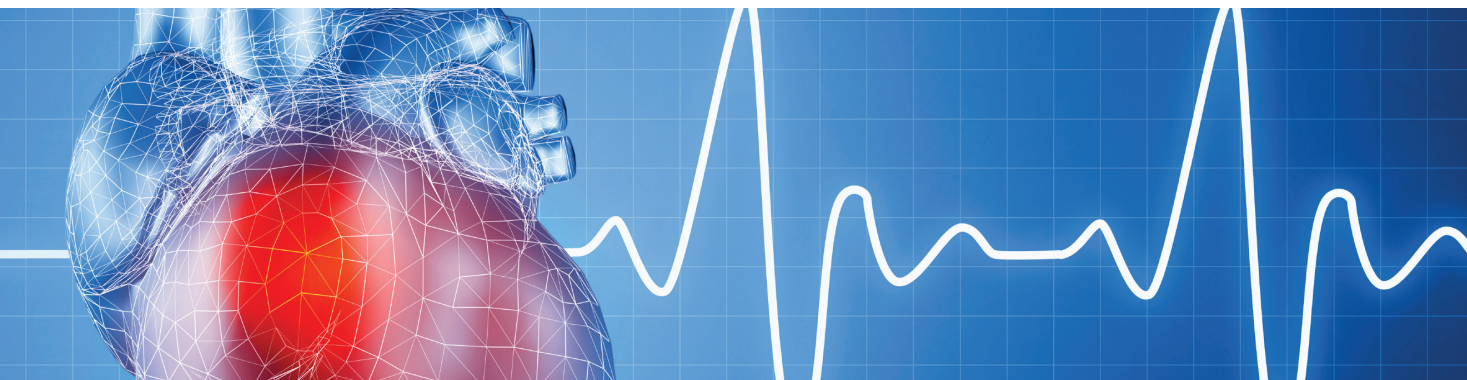
Sangue Total em EDTA

**CONSERVAÇÃO PARA ENVIO**

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

**TEMPO DE LIBERAÇÃO**

Até 35 dias úteis.



## Cistationina Beta Sintetase - Polimorfismo 844ins68

A homocisteína é um derivado da metionina cuja concentração é influenciada por fatores genéticos, nutricionais e patológicos. A hiper-homocisteinemia, mecanismo de hipercoagulabilidade, resulta de alterações funcionais das enzimas envolvidas no metabolismo da metionina ou da deficiência de cofatores enzimáticos como as vitaminas B6 e B12 e o ácido fólico. Entre as causas hereditárias da hiper-homocisteinemia se destacam a deficiência funcional da cistationina b-sintetase (CBS) e a variante termolábil da metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR); responsáveis pela deficiente conversão de homocisteína em cistationina. Isto constitui fator de risco isolado para doenças vasculares, incluindo a doença arterial coronariana, o tromboembolismo venoso e o

acidente cerebral vascular. Estudos de meta-análise reforçam a importância da hiper-homocisteinemia como fator de risco para o tromboembolismo venoso.

**MÉTODO**

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE)  
- (Metodologia in house)

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

**CONSERVAÇÃO PARA ENVIO**

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

**TEMPO DE LIBERAÇÃO**

10 dias úteis.

## Enzima Conversora da Angiotensina - Polimorfismo I/D da ECA (Hipertensão)

A ECA (enzima conversora de angiotensina) é responsável pela regulação da pressão arterial e homeostase cardiovascular através do controle do equilíbrio hidroeletrolítico. Portadores do genótipo DD (homozigose para o alelo D) para a ECA apresentam concentrações séricas mais elevadas da enzima, enquanto portadores do genótipo II (homozigose para o alelo I) apresentam concentração mais baixas de ECA. Segundo dados da literatura, os portadores do genótipo DD possuem um risco de serem acometidos por infarto aumentado em 3,2 vezes em relação aos genótipos II e ID.

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE)  
- (Metodologia in house)

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 5 dias.

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

10 dias úteis.

## Fator V de Leiden

A molécula do fator V da coagulação apresenta três sítios de clivagem para a Proteína C ativada (PCa). Um dos sítios tem o aminoácido Arginina(R), na posição 506. Quando ocorre uma mutação resultante da transição do nucleotídeo G para A na posição 1691 no gene do Fator V, o resultado é a substituição do aminoácido 506 Arginina por Glutamina (Q). Esta mutação é conhecida como Fator V de Leiden e é responsável pelo fenótipo Resistência à Proteína C ativada (RPCA). O fator V mutante torna-se menos susceptível à clivagem da PCa, mantendo-se ativo por mais tempo como fator de coagulação sanguínea. Comparado com a população em geral, o risco para tromboembolismo venoso em indivíduos heterozigotos aumenta aproximadamente 5 vezes, e nos homozigotos em cerca de 50 vezes.

Este exame é disponível nos seguintes mnemônicos:

- FVM - Fator V Leiden
- TROMBO - Estudo genético das trombofilias
- TROMPL - Estudo genético das trombofilias PLUS
- TROMPM - Trombofilia Hereditária, principais mutações.

A deficiência do Fator V de Leiden é suspeitada em pessoas com trombose venosa profunda, embolia pulmonar, em mulheres com história de tromboembolismo venoso durante gestação ou uso de contraceptivo oral e em indivíduos com história pessoal ou familiar de trombose recorrente, principalmente de ocorrência antes de 50 anos.

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA ou swab bucal

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Sangue: Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.  
Swab: refrigerado entre 2° e 8°C em até 2 dias

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

5 dias úteis.

## Fator XII - Estudo molecular da mutação C46T

O FXII é o primeiro fator da via intrínseca da coagulação. O polimorfismo C46T do exon 1 do gene do FXII cria um novo sítio de tradução antes do sítio correto, o que diminui a eficiência da tradução e tem sido apontado como fator de risco para doenças coronarianas.

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

20 dias úteis.



## Hemocromatose - Diagnóstico molecular das mutações C282Y e H63D

Hemocromatose Hereditária clássica (HH) é uma desordem autossômica recessiva comum na população caucasiana, com uma prevalência entre 1:200 a 1:500 indivíduos. Caracteriza-se por aumento inapropriado da absorção do ferro pelo intestino, resultando em seu armazenamento excessivo, principalmente no fígado, pele, pâncreas, coração, articulações e testículos. Os indivíduos não tratados evoluem com fibrose hepática ou cirrose.

Foram identificadas cerca de 20 mutações no gene HFE, sendo que há, dentre elas, duas mutações do tipo missense C282Y e H63D mais comumente associadas à HH. Cerca de 90% dos afetados são homocigotos para a mutação C282Y, ou heterocigotos compostos C282Y/H63D. A variante H63D tem menor penetrância e determina formas mais brandas de HH.

Estudos genéticos das mutações C282Y e H63D são indicados para confirmação diagnóstica, como testes preditivos para familiares de afetados que tenham risco aumentado da doença e para identificação de portadores,

além do diagnóstico pré-natal. É importante ressaltar que o encontro de um certo genótipo determina apenas susceptibilidade genética e não firma o diagnóstico de hemocromatose que requer, além das alterações clínicas, outras análises, de acordo com os órgãos afetados.

---

### MÉTODO

PCR (REACAO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA ou swab bucal

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Sangue: Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

Swab: Enviar em temperatura ambiente até 5 dias

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

10 dias úteis.

## Hemocromatose - Diagnóstico molecular da mutação S65C

A Hemocromatose Hereditária (HH), uma desordem no metabolismo do ferro, pode estar relacionada a ocorrência de várias mutações no gene HFE. Foram identificadas cerca de 20 mutações no gene HFE, sendo que há, dentre elas, duas mutações do tipo missense C282Y e H63D mais comumente associadas à HH.

A mutação S65C foi recentemente relacionada a formas leves da doença. Esta mutação determina a conversão do aminoácido serina (S) na posição 65 por cisteína (C), devido a transversão do nucleotídeo adenina (A) para timidina (T), na posição 193 do gene HFE.

A frequência da S65C em caucasianos é de 0.005 a 0.03. Na população brasileira encontra-se em torno de 0.0087. A população equatoriana apresenta uma frequência alélica de 0.04, a mais alta encontrada até o momento. HH de menor gravidade também associa-se à presença

de heterozigose composta de H63D/S65C e C282Y/S65C.

Este exame verifica a presença da mutação S65C no gene da hemocromatose, que é a terceira mutação mais comum no gene HFE.

---

### MÉTODO

PCR (REACÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

10 dias úteis.





## Hemocromatose - Diagnóstico molecular das mutações C282Y, H63De S65C

A Hemocromatose Hereditária, uma desordem no metabolismo do ferro, pode estar relacionada a ocorrência de varias mutações. A análise molecular deve ser solicitada para a confirmação do diagnóstico clínico de hemocromatose, suspeita após avaliação clínica, pacientes com elevação inexplicável da ferritina ou saturação de transferrina, avaliação de parentes de pacientes afetados e diagnóstico pré-natal. O estudo genético da hemocromatose plus avalia as 3 mutações, C282Y, H63D e S65C, mais frequentemente relacionadas com o desenvolvimento desta patologia.

---

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

10 dias úteis.

8

## Hemocromatose tipo III - Mutação Y250X no gene TFR2

Hemocromatose hereditária se caracteriza por uma absorção de ferro intestinal aumentada que causa acúmulo de ferro no fígado, coração, pâncreas e nos órgãos endócrinos. A hemocromatose tipo 3 está ligada a mutações no gene do receptor de transferrina tipo 2 (TFR2), o único gene associado à doença e que codifica para o receptor da transferrina-2, estando localizado no locus 7q22. Y250X é a principal mutação relatada neste gene, com associação a sobrecarga de ferro. Em casos negativos para Y250X, recomenda-se realizar a análise de mutações pontuais p.Arg30ProfsX31, p.Met172Lys, p.Ala621\_Gln624del in TFR2, que permitem identificar mutações em cerca de 50% dos indivíduos com aTaTFR2-HHC. HHC.TFR2-HHC.

---

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) seguido por sequenciamento

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

35 dias úteis após às 18:30h.

## Hemocromatose tipo IV

A hemocromatose tipo 4 (também chamada doença da ferroportina) é uma rara forma de hemocromatose hereditária (HH), um grupo de doenças caracterizadas pelo depósito excessivo de ferro nos tecidos de origem genética. A doença é fenotipicamente heterogênea, com dois subtipos. A doença da ferroportina forma A é a forma habitual, que é geralmente assintomática, sem dano aos tecidos ou outras complicações. Com a idade, pode ocorrer dano tissular no fígado e causar a fibrose. A doença da ferroportina forma B é mais rara e assemelha-se à hemocromatose tipo 1, mas pode afetar às crianças. A doença da ferroportina é devido a mutações no gene *SLC40A1* localizado no cromossomo 2, que codifica a ferroportina (FPN). Na forma A, as variantes com perda de função da ferroportina são incapazes de exportar ferro das células (especialmente macrófagos) que conduzem à acumulação celular de ferro com menor disponibilidade de ferro para a transferrina no soro, que é refletida na saturação de transferrina baixa. Na forma B, as mutações da ferroportina são responsáveis por um aumento da função com plena capacidade de exportação de ferro, mas com insensibilidade para a regulação da hepcidina (resistência

à hepcidina), que conduz a um fenótipo similar ao da deficiência hepcidina relacionada com HH (ou seja, os tipos 1, 2, e 3). A transmissão é autossômica dominante. A doença da ferroportina forma A tem um desenvolvimento benigno. Na doença da ferroportina forma B espera-se que exista um bom prognóstico, sempre que os pacientes se tratem a tempo, antes da aparição de complicações viscerais.

---

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) seguido por sequenciamento

---

### CONDIÇÃO

Sequenciamento

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Até 5 dias refrigerado entre 2° e 8°C

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

35 dias úteis após às 15h.

## MCAD - Mutação

A Deficiência de acil-CoA desidrogenase da cadeia média (MCAD) consiste em uma doença de herança autossômica recessiva, causada por diminuição da beta-oxidação mitocondrial de ácidos graxos em energia, sendo hoje clinicamente e geneticamente bem caracterizada. A deficiência de MCAD representa uma das principais causas da Síndrome de Morte Súbita na Infância (SIDS), mostrando-se, portanto, potencialmente fatal. Nos casos de deficiência de MCAD, poucos dias após o nascimento, até as primeiras semanas, um recém-nascido previamente saudável começa a manifestar a doença metabólica, progredindo subitamente para hipoglicemia, encefalopatia aguda e letargia após períodos de jejum e infecções. Estudos evidenciam que um terço dos portadores desta deficiência enzimática manifestam os sintomas até o terceiro dia de vida e que 29% dos casos são fatais já no primeiro episódio agudo da doença. Cerca de 20 mutações já foram descritas no gene da MCAD. No entanto, a causa genética mais prevalente nas crianças diagnosticadas é a homozigose para a mutação de sentido trocado A985G (K304E) no gene da MCAD, situado na região p31 do cromossomo 1. Esta mutação causa a substituição de uma lisina para um ácido glutâmico na posição 304 da proteína, e está relacionada a cerca de 90% dos casos de deficiência de MCAD. Estudos de meta-análise indicam que homozigotos 985GG têm probabilidade de 1%

de ocorrência de morte súbita infantil nos Estados Unidos, enquanto que na Austrália estes valores atingem 3%. Esta probabilidade reduz a 0,1% entre indivíduos heterozigotos A985G, que podem, muito raramente, apresentar quadros brandos ou assintomáticos de deficiência de MCAD. Apesar do efeito fundador existente no oeste europeu, os trabalhos publicados até o momento indicam uma variação de 1:6.500 a 1:20.000 nascidos vivos na incidência da deficiência de MCAD.

---

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA ou círculos de sangue (separados) em papel filtro saturados nos dois lados do papel.

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Sangue: Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.  
Papel de filtro: Enviar em temperatura ambiente.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

4 dias úteis .

9

## Metilenotetrahidrofolato redutase - Mutações A1298C e C677T

A Hiperomocisteinemia é o aumento da concentração plasmática de homocisteína, um derivado da metionina, cuja concentração é influenciada por fatores genéticos, nutricionais e patológicos. O aumento da homocisteína plasmática, de natureza genética, resulta de alterações funcionais das enzimas metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) e cistationa beta sintetase (CBS), envolvidas no metabolismo da metionina ou da deficiência de co-fatores enzimáticos, como as vitaminas B6 e B12 e o ácido fólico.

O genótipo homocigoto mutante (677TT), encontrado em 4 a 14% da população em geral, está associado ao aumento de 25% da concentração plasmática de homocisteína e pode gerar defeitos neurológicos, retardo psicomotor, doença vascular prematura e tromboembolismo. A mutação A1298C, em homocigose, é responsável pela redução da atividade da MTHFR, aumentando os níveis de homocisteína. Efeitos similares aos observados para os homocigotos 677TT, ocorrem na combinação de heterocigose para as duas mutações da MTHFR. Esta combinação é de grande relevância clínica para os eventos vasculares, visto que a frequência de A1298C e C677T varia de 40 a 50%, conforme as referências bibliográficas.

Estas mutações estão disponíveis nos seguintes módulos:

- A1298C - Mutações A1298C da MTHFR

- MTHFR - Mutações C677T da MTHFR
- METIL - Mutações A1298C e C677T da MTHFR

Para análises completas do perfil genético de trombofilia, são oferecidos:

- TROMBO - Estudo genético das trombofilias
- TROMPL - Estudo genético das trombofilias PLUS
- PRHOMO - Estudo genético da predisposição a Hiperhomocisteinemia
- TROMPM - Trombofilia hereditária, principais mutações

---

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA ou swab bucal

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

6 dias úteis.

10

## PAI-1 - Polimorfismo 4G/5G

O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) forma um complexo com o ativador do plasminogênio tissular (t-PA), desempenhando atividade reguladora da hemostasia. Mais exatamente, o PAI-1 tem atividade inibidora fibrinolítica. O Polimorfismo 4G/5G, uma variação comum na região promotora do gene do PAI-1, consiste numa inserção ou deleção de uma guanossina, a 675pb após o sítio de início da tradução; que afeta a transcrição deste gene e, portanto, está relacionado com a concentração plasmática do PAI-1. O alelo 4G apresenta um sítio de ligação para um ativador da transcrição, o que reflete em maiores concentrações de PAI-1; enquanto o alelo 5G apresenta um sítio de ligação adicional, destinado a um repressor de transcrição, resultando em menores níveis de PAI-1 circulantes. Homocigotos para o alelo 4G têm concentrações 25% maiores de PAI-1 que indivíduos homocigotos para 5G.

A presença do alelo 4G está associada com o risco aumentado de eventos tromboembólicos e doenças cardiovasculares, inclusive de 20% para o infarto do mio-

cárdio, uma vez que inibe a fibrinólise e pode exacerbar lesões teciduais, afetando negativamente o prognóstico. Além disso, altas concentrações de PAI-1 são encontradas em mulheres com aborto precoce de causa desconhecida, visto que a fibrinólise prejudicada promove a deposição de fibrina na circulação placentária precocemente.

---

### MÉTODO

PCR Fluorescente e Genotipagem em Sequenciador Automático

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

10 dias úteis.

## Predisposição genética a hiperhomocisteinemia (CBS, MTHFR C677T e MTHFR A1298C)

Entre as causas hereditárias da hiperhomocisteinemia destacam-se a deficiência funcional da cistationina b-sintetase (CBS) e a variante termolábil da metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR), responsáveis pela deficiente conversão de homocisteína em cistationina. Isto constitui fator de risco isolado para doenças vasculares, incluindo a doença arterial coronariana, o tromboembolismo venoso e o acidente cerebral vascular. Estudos de meta-análise reforçam a importância da hiperhomocisteinemia como fator de risco para o tromboembolismo venoso. O estudo genético, em conjunto, da CBS e da MTHFR tem maior valor informativo quanto à predisposição à hiperhomocisteinemia do que quando analisado apenas uma das enzimas.

O estudo genético dos polimorfismos da MTHFR e CBS é indicado para indivíduos com história familiar de doença arterial coronariana, tromboembolismo venoso e acidente cerebral vascular, relacionados a hiperhomocistei-

nemia. Mutações em outros genes ou outras mutações que causem hiperhomocisteinemia não estão excluídas por este exame.

---

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) - Metodologia in house, para CBS;  
PCR (REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE) EM TEMPO REAL - Método in house, para MTHFR C677T e MTHFR A1298C

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

10 dias úteis.

## Predisposição genética à hipertensão (ECA I/D e Proteína G C825T)

Estudos independentes mostraram que o genótipo 825TT do GNB3 contribui para um alto risco de hipertensão e obesidade em brancos e negros e ao genótipo thrifty. O alelo 825T associa-se a aumento da massa corporal e retenção de peso na população em geral e, principalmente, em mulheres primíparas. Vários estudos também indicam o papel farmacogenético do polimorfismo 825T, concernente a resposta farmacológica a sibutramina, um fármaco empregado no tratamento de redução de peso e sua manutenção. Diante da significativa variabilidade individual quanto a terapia com sibutramina, pesquisas evidenciaram sua maior efetividade em indivíduos de genótipo CC do que em genótipo CT ou TT.

A ECA (enzima conversora de angiotensina) também é responsável pela regulação da pressão arterial. Portadores do genótipo DD (homozigose para o alelo D) para a ECA apresentam concentrações séricas mais elevadas da enzima, enquanto portadores do genótipo II (homozigose para o alelo I) apresentam concentração mais baixas de ECA. Segundo dados da literatura, os portadores do genótipo DD possuem um risco de serem acometidos por infarto aumentado em 3,2 vezes

em relação aos genótipos II e ID. Cabe ressaltar que a proteína G esta acoplada a receptores da angiotensina II (AT-II), modulando sua afinidade e que, por sua vez, AT-II aumenta a expressão da proteína G. Logo, os genótipos 825TT do GNB3 e DD da ECA atuam independente e sinergicamente para o desenvolvimento de hipertensão. Portanto, o estudo genético dos polimorfismos da Proteína G e da ECA é indicado para indivíduos com história familiar de hipertensão. Um resultado positivo para quaisquer dos dois polimorfismos indica predisposição genética a hipertensão e portanto, sugere a prevenção quanto ao seu desenvolvimento.

---

### MÉTODO

PCR para ECA e PCR RFLP para Proteína G

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

11 dias úteis.

11

## Hipertensão, painel genético e farmacogenômica

O exame genético para hipertensão arterial apresenta dois benefícios diretos ao paciente, sendo: (1) Análise da pré-disposição do desenvolvimento da patologia permitindo que o paciente esteja mais atento à sua alimentação e exames de rotina, e (2) melhora (redução) do tempo para o controle eficaz da pressão arterial ou redução dos efeitos colaterais a partir da análise farmacogenômica.

Neste exame são estudadas 113 alterações em 56 genes que estão relacionadas com (a) o sistema renina-angiotensina-aldosterona, (b) a disfunção do sistema do endotélio vascular, (c) a alça tubular renal, (d) o sistema de transdução de sinal, (e) os canais de sódio, (f) o sistema nervoso autônomo e (g) as do-

enças mendelianas associadas a síndromas monogênicas. São analisadas também as variantes genéticas que modulam a resposta a fármacos anti-hipertensivos.

---

**MÉTODO**

iPLEX MassARRAY

---

**CONDIÇÃO**

Sangue total (EDTA)

---

**CONSERVAÇÃO PARA ENVIO**

Até 5 dias refrigerado entre 2 e 8 °C. .

---

**TEMPO DE LIBERAÇÃO**

23 dias úteis

## Proteína G (Hipertensão) - Polimorfismo C825T

Estudos independentes mostraram que o genótipo 825TT do GNB3 contribui para um alto risco de hipertensão e obesidade em brancos e negros e ao genótipo thrifty. O alelo 825T associa-se a aumento da massa corporal e retenção de peso na população em geral e, principalmente, em mulheres primíparas. Vários estudos também indicam o papel farmacogenético do polimorfismo 825T, concernente a resposta farmacológica a sibutramina, um fármaco empregado no tratamento de redução de peso e sua manutenção.

Diante da significativa variabilidade individual quanto a terapia com sibutramina, pesquisas evidenciaram sua maior efetividade em indivíduos de genótipo CC do que em genótipo CT ou TT.

---

**MÉTODO**

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA

---

**CONSERVAÇÃO PARA ENVIO**

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

**TEMPO DE LIBERAÇÃO**

11 dias úteis.

12

## Protrombina - Mutação

Uma transição G para A no último nucleotídeo 20210 da região não traduzida 3' do DNA complementar do gene do fator II da coagulação (protrombina), aumenta a estabilidade do RNA mensageiro da protrombina e assim, essa mutação eleva os níveis plasmáticos de protrombina, resultando na formação aumentada de trombina e conseqüentemente coagulação exacerbada e risco aumentado para ocorrência de TEV. Em pacientes com eventos tromboembólicos, a prevalência do alelo mutante da protrombina varia de 4% a 7%, enquanto que em indivíduos normais, a frequência está estimada em cerca de 2,3%.

Este exame é disponível nos seguintes mnemônicos:

- GENPRO - Mutação no gene da protrombina
- TROMBO - Estudo genético das trombofilias
- TROMPL - Estudo genético das trombofilias PLUS

- TROMPM - Trombofilia hereditária, principais mutações

---

**MÉTODO**

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE) em tempo real (Metodo in house)

---

**CONDIÇÃO**

Sangue Total em EDTA ou swab bucal

---

**CONSERVAÇÃO PARA ENVIO**

Sangue: Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias  
Swab: Até 5 dias em temperatura ambiente.

---

**TEMPO DE LIBERAÇÃO**

5 dias úteis.

## Síndromes de Noonan - Gene PTPN11

Síndrome de Noonan (SN) se caracteriza pela baixa estatura, defeitos congênitos do coração, pescoço com pregas, forma não usual do tórax (*pectus excavatum*), atraso mental de faixa variável, formas faciais características (olhos de base ampla ou inclinados para baixo, orelhas de implantação baixou de forma anormal). Frequentemente se observam vários tipos de defeitos na coagulação e displasias linfáticas. 50-80% das pessoas afetadas por esta síndrome aparecem cardiopatias congênitas. A estenose de válvula pulmonar, junto a displasia, é o defeito mais comum do coração e aparece em 20-50% das pessoas. A cardiomiopatia hipertrófica, que se encontra em 20-30% das pessoas, podem estar presentes desde o momento do nascimento ou aparecer já na infância. Outros defeitos estruturais observados com frequência incluem defeitos nos septos auricular e ventricular, ramificação estenose da artéria pulmonar e tetralogia de Fallot. A longitude ao nascer habitualmente é normal, mas em adultos está no limite inferior do normal. Leve atraso mental se vê em até um terço das pessoas. Também podem aparecer em até 95% dos afetados, anomalias oculares, incluindo estrabismo, ambliopia e nistagmo.

São vários os genes que foram associados com a síndrome de Noonan PTPN11, KRAS, SOS1 e RAF1. Aproximada-

mente 50% dos indivíduos afetados apresentam mutações no gene PTPN11, entre um 3-17% no gene RAF1, 10% no gene SOS1 e menos de 5% no gene KRAS. Os defeitos nestes genes fazem com que certas proteínas envolvidas no crescimento e desenvolvimento se voltem hiperativas.

- ESTUDO MOLECULAR SINDROME NOONAN (GEN RIT1) - 34 dias úteis
- ESTUDO MOLECULAR SINDROME NOONAN (GEN RAF1) - 424 dias úteis
- ESTUDO MOLECULAR SINDROME DE NOONAN (GEN PTPN11) - 40 dias úteis
- ESTUDO MOLECULAR SINDROME NOONAN (GEN SOS1) - 70 dias úteis

---

### MÉTODO

PCR e sequenciamento

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

Vários (ver acima)

13

## Síndromes Ehlers-Danlos - Estudo molecular

A síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular (também conhecida como EDS tipo IV) se caracteriza porque os indivíduos acometidos com tal síndrome apresentam uma pele delgada e translúcida na qual aparecem hematomas facilmente, uma aparência facial característica e fragilidade arterial, intestinal e uterina. A ruptura arterial pode estar precedida por aneurisma, fístula arteriovenosa ou dissecação. Os recém-nascidos podem apresentar pé torto e/ou luxação congênita no quadril. Na infância é comum a hérnia inguinal, pneumotórax e a deslocação recorrente ou subluxação. As mulheres grávidas com EDS tipo IV tem 12% de risco de morte por ruptura arterial periparto ou ruptura uterina. Uma quarta parte dos indivíduos com EDS tipo IV experimenta importantes problemas de saúde aos 20 anos de idade e mais de 80% aos 40 anos de idade. A idade média na

qual acontece a morte é de 48 anos. COL3A1 é o único gene associado com EDS tipo vascular, codifica as cadeias de procolágeno tipo III, importante componente estrutural da pele, vasos sanguíneos e órgãos ocos. Doença autossômica dominante.

---

### MÉTODO

Sequenciamento

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

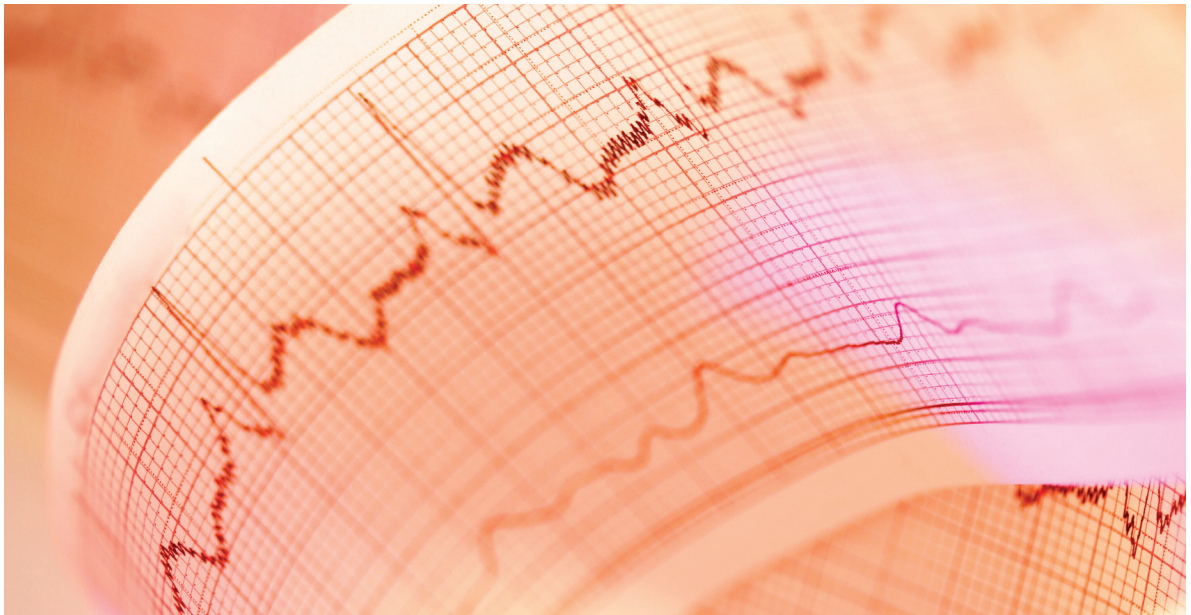
### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

50 dias úteis.



## Trombofilias - Estudo genético

O Fator V Leiden e a mutação no gene da protrombina estão associados ao risco de Trombose venosa, já a mutação no gene da Metilenotetra-hidrofolato Redutase esta associada ao aumento do risco de doença coronariana e ao aumento dos níveis de homocisteína.

14

Trombose é uma desordem multifatorial, resultante de anormalidades no sistema de coagulação, ativação de plaquetas e parede vascular sanguínea. O termo trombofilia define a predisposição a trombose, devido a fatores genéticos e adquiridos.

O Fator V Leiden resulta na resistência do FV a clivagem pela proteína C ativada, aumentando o risco de eventos vasoclusivos venosos, em portadores em homozigose ou heterozigose dessa mutação. Os pacientes heterozigotos possuem um risco trombótico sete vezes maior e os homozigotos até 80% maior do que indivíduos controle. Os eventos trombóticos relacionados a esta mutação são comumente de origem venosa, acometendo principalmente vasos profundos de membros inferiores e menos frequentemente o sistema porta, veias superficiais e cerebrais.

A mutação G20210A no gene da Protrombina acarreta elevação nos níveis plasmáticos desta proteína na ordem de 30%, resultando na formação aumentada de trombina e consequente coagulação exarcebada, com risco aumentado para trombose venosa, cerca de 3 vezes em comparação a população em geral. Este polimorfismo também predis põe a embolia pulmonar e trombo-

se venosa cerebral, sendo que alguns autores sugerem também um risco de trombose arterial. A variante termolábil da metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) é uma responsável genética pela deficiente conversão de homocisteína em cistationina, causando a hiperhomocisteinemia. Isto constitui fator de risco isolado para doenças vasculares, incluindo a doença arterial coronariana, o tromboembolismo venoso e arterial e o acidente cerebral vascular. Estudos de meta-análise reforçam a importância da hiper-homocisteinemia como fator de risco para o tromboembolismo venoso. Em suma, a presença isolada ou em conjunto destes polimorfismos deve ser vista como um fator predisponente a trombofilia e deve direcionar o indivíduo portador a medidas de prevenção.

---

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DE POLIMERASE) EM TEMPO REAL - Metodo in house

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA ou Swab bucal (somente com autorização do setor técnico)

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Sangue: Até 2 dias à temperatura ambiente ou até 7 dias refrigerado entre 2 e 8 °C.

Saliva: Até 2 dias refrigerado entre 2 e 8 °C.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

6 dias úteis.



## Trombofilias Plus - Estudo genético

Trombose é uma desordem multifatorial, resultante de anormalidades no sistema de coagulação, ativação de plaquetas e parede vascular sanguínea. O termo trombofilia define a predisposição a trombose, devido a fatores genéticos e adquiridos.

O Fator V Leiden resulta na resistência do FV a clivagem pela proteína C ativada, aumentando o risco de eventos vasoclusivos venosos, em portadores em homozigose ou heterozigose dessa mutação. Os pacientes heterozigotos possuem um risco trombótico sete vezes maior e os homozigotos até 80% maior do que indivíduos controle. Os eventos trombóticos relacionados a esta mutação são comumente de origem venosa, acometendo principalmente vasos profundos de membros inferiores e menos frequentemente o sistema porta, veias superficiais e cerebrais.

A mutação G20210A no gene da Protrombina acarreta elevação nos níveis plasmáticos desta proteína na ordem de 30%, resultando na formação aumentada de trombina e consequente coagulação exarcebada, com risco aumentado para trombose venosa cerca de 3 vezes em comparação a população em geral. Este polimorfismo também predispõe a embolia pulmonar e trombose venosa cerebral, sendo que alguns autores sugerem também um risco de trombose arterial.

A deficiência funcional da cistationina B-sintetase (CBS) e a variante termolábil da metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) são responsáveis genéticos pela deficiente conversão de homocisteína em cistationina, causando a hiperhomocisteinemia. Isto constitui fator de risco isolado para doenças vasculares, incluindo a doença arterial coronariana, o tromboembolismo venoso e arterial e o acidente cerebral vascular. Estudos de meta-análise reforçam a importância da hiperhomocisteinemia como fator de risco para o tromboembolismo venoso.

O polimorfismo 4G/5G do gene do PAI-1, consiste numa inserção ou deleção de uma guanósina, que afeta a transcrição deste gene e, portanto, está relacionado com a concentração plasmática do PAI-1. Homozigotos para o alelo 4G tem concentrações 25% maiores de PAI-1 que indivíduos homozigotos para 5G. A presença do alelo 4G esta associada com o risco aumentado de eventos tromboembólicos e doenças cardiovasculares, inclusive de 20% para o infarto do miocárdio, uma vez que inibe a fibrinólise e pode exarcebar lesões teciduais, afetando negativamente o prognóstico. Altas concentrações de PAI-1 são encontradas em mulheres com aborto precoce de causa desconhecida, visto que a fibrinólise prejudicada promove a deposição de fibrina na circulação placentária precocemente.

Em suma, a presença isolada ou em conjunto destes polimorfismos deve ser vista como um fator predisponente a trombofilia e deve direcionar o individuo portador a medidas de prevenção.

15

---

### MÉTODO

- PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) em Tempo Real para FV Leiden, MTHFR C677T, MTHFR A1298C e Gene da Protrombina;
- PCR para gene da CBS
- PCR Fluorescente e Genotipagem em Sequenciador Automático para PAI-I

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

10 dias úteis.

## Trombofilia Hereditária, principais mutações

Trombose é uma desordem multifatorial, resultante de anormalidades no sistema de coagulação, ativação de plaquetas e parede vascular sanguínea. O termo trombofilia define a predisposição a trombose, devido a fatores genéticos e adquiridos.

O Fator V Leiden resulta na resistência do FV a clivagem pela proteína C ativada, aumentando o risco de eventos vasoclusivos venosos, em portadores em homozigose ou heterozigose dessa mutação. Os pacientes heterozigotos possuem um risco trombótico sete vezes maior e os homozigotos até 80% maior do que indivíduos controle.

Os eventos trombóticos relacionados a esta mutação são comumente de origem venosa, acometendo principalmente vasos profundos de membros inferiores e menos frequentemente o sistema porta, veias superficiais e cerebrais.

A mutação G20210A no gene da Protrombina acarreta elevação nos níveis plasmáticos desta proteína na ordem de 30%, resultando na formação aumentada de trombina e consequente coagulação exacerbada, com risco aumentado para trombose venosa cerca de 3 vezes em comparação a população em geral. Este polimorfismo também predispõe a embolia pulmonar e trombose venosa cerebral, sendo que alguns autores sugerem também um risco de trombose arterial.

O genótipo homozigoto mutante (677TT), encontra-

doem 4 a 14% da população em geral, está associado a aumento de 25% da concentração plasmática de homocisteína e pode gerar defeitos neurológicos, retardo psicomotor, doença vascular prematura e tromboembolismo.

A mutação A1298C, em homozigose, é responsável pela redução da atividade da MTHFR, aumentando os níveis de homocisteína. Efeitos similares aos observados para os homozigotos 677TT, ocorrem na combinação de heterozigose para as duas mutações da MTHFR. Esta combinação é de grande relevância clínica para os eventos vasculares, visto que a frequência de A1298C e C677T varia de 40 a 50%, conforme as referências bibliográficas.

16

---

### MÉTODO

PCR (Reação em Cadeia de Polimerase) em tempo real

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA.

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Até 2 dias a temperatura ambiente.

Até 7 dias refrigerado entre 2 e 8 °C

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

6 dias úteis.

## Púrpura trombocitopênica trombótica

A PTT inclui anemia hemolítica com a fragmentação dos eritrócitos, trombocitopenia, achados neurológicos difusos e não focais, diminuição da função renal e febre. A PTT congênita, também conhecida como síndrome de Upshaw-Schulman, caracteriza-se por um início neonatal, a resposta à infusão de plasma fresco, e as recaídas frequentes. A PTT adquirida, que é geralmente esporádica, ocorre em adultos e é causada por uma IgG inibidora da protease de clivagem do fator von Willebrand. As mutações no gene ADAMTS13 causam a forma familiar de púrpura trombocitopênica trombótica.

---

### MÉTODO

PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE) em Tempo Real (Metodologia in house)

---

### CONDIÇÃO

Sequenciamento

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Até 5 dias refrigerado entre 2° e 8° C

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

50 dias úteis

## Trombofilia hereditária

As trombofilias congênitas são responsáveis por diversos quadros clínicos, entre eles, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, além de serem responsáveis por parte dos abortos de repetição e perdas fetais. Dentre as 14 mutações nos 10 genes estudados, estão aqueles responsáveis pela hiperhomocisteinemia, fator V de Lyden, alterações na DHFA-redutase, deficiência de proteína S, deficiência de proteína C, protrombina mutante e deficiência de antitrombina.

---

**MÉTODO**

iPLEX MassARRAY

---

**CONDIÇÃO**

Sangue total (EDTA)

---

**CONSERVAÇÃO PARA ENVIO**

Até 5 dias refrigerado.

---

**TEMPO DE LIBERAÇÃO**

23 dias úteis

## Trombofilia e varfarina painel genético

Este painel genético avalia 14 mutações em 10 genes para trombofilias e os genes CYP2C9 e VKORC1 associados à farmacocinética e à farmacodinâmica da varfarina.

As trombofilias congênitas são responsáveis por diversos quadros clínicos, entre eles, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, além de serem responsáveis por parte dos abortos de repetição e perdas fetais. Dentre as 14 mutações nos 10 genes estudadas, estão aqueles responsáveis pela hiperhomocisteinemia, fator V de Lyden, alterações na DHFA-redutase, deficiência de proteína S, deficiência de proteína C, protrombina mutante e deficiência de antitrombina.

A varfarina é o medicamento mais utilizado para anticoagulação oral no mundo, porém apresenta grande variabilidade individual em seu efeito e metabolismo. A análise genética

do metabolismo da varfarina no indivíduo reduz significativamente o risco de efeitos colaterais, trazendo segurança e redução de custo ao paciente.

---

**MÉTODO**

iPLEX MassARRAY

---

**CONDIÇÃO**

Sangue total (EDTA)

---

**CONSERVAÇÃO PARA ENVIO**

Até 5 dias refrigerado entre 2 e 8 °C

---

**TEMPO DE LIBERAÇÃO**

23 dias úteis

17



## Varfarina - Análise molecular ampliada da sensibilidade - Genes VKORC1 e CYP450

Terapia anticoagulante oral com derivados cumarínicos, realizada principalmente com varfarina, e usada amplamente para profilaxia de tromboembolismo, trombose arterial e venosa e sua recorrência, bem como para pacientes com válvula cardíaca mecânica. No entanto, o controle da anticoagulação oral e geralmente dificultada pela variabilidade individual quanto as doses requeridas para prevenção adequada.

O polimorfismo genético G1639A na subunidade 1 do complexo da vitamina K epoxi redutase (VKORC1) altera a atividade da enzima vitamina K epoxi redutase, influenciando a ativação dos fatores de coagulação. Pacientes que apresentam o genotipo 1639AA apresentar um maior risco de desenvolver hemorragias quando medicados com varfarina, enquanto o genotipo 1639GG esta relacionado com maiores doses requeridas deste anticoagulante, para se atingir o equilíbrio da hemostasia. O citocromo P-450 CYP2C9 catalisa a conversão

do enantiômetro mais potente S-varfarina em seus metabólitos inativos, com 100% de atividade para o alelo CYP2C9\*1. Respectivamente, os alelos CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 tem 12 e 5% da atividade enzimática.

---

### MÉTODO

PCR em tempo real para polimorfismo G1639A do gene VKORC1 e PCR RFLP para polimorfismos CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3

---

### CONDIÇÃO

Sangue Total em EDTA

---

### CONSERVAÇÃO PARA ENVIO

Enviar em temperatura ambiente até 2 dias ou refrigerado entre 2° e 8°C em até 7 dias.

---

### TEMPO DE LIBERAÇÃO

7 dias úteis.

18



O Hermes Pardini prioriza a constante atualização de técnicas avançadas e metodologias precisas do mundo científico, buscando a prestação de serviços com excelência na área de Genética Molecular. Isto permite atender e superar as expectativas de nossos clientes na qualidade de nossos exames, permitindo com a máxima precisão, detectar a presença de agentes patogênicos responsáveis pelas doenças infecciosas, diagnosticar desordens genéticas e oferecer testes com total confiabilidade.

O diagnóstico genético molecular vem adquirindo papel preponderante na prática da medicina. Muitos médicos, em sua atividade clínica, têm se encontrado por diversas vezes diante da necessidade de confirmar uma hipótese diagnóstica relacionada com uma doença genética. Deste modo, as alternativas apresentadas neste CATÁLOGO são propostas do Laboratório Hermes Pardini para dar suporte aos Laboratórios Conveniados e profissionais médicos, oferecendo estas e futuras alternativas diagnósticas.

A Genética de Microorganismos do Hermes Pardini é reconhecida por oferecer um amplo menu de exames que auxiliam nas decisões clínicas como contribuição para a melhoria da saúde. Disponi-

bilizamos testes moleculares para diagnóstico preciso e precoce de diversas doenças infecciosas e acompanhamento de pacientes, permitindo um tratamento mais direcionado e o monitoramento da resposta do paciente à terapia.

Dentre as metodologias empregadas temos a Reação em Cadeia de Polimerase(PCR), PCR em Tempo Real, Análise de Perfil de Fragmentação por Enzima de Restrição, Captura Híbrida e Sequenciamento Genético.

## DIAGNÓSTICO EM GENÉTICA MOLECULAR

Como importantes diferenciais de qualidade, a área apresenta pessoal altamente qualificado para a execução de todos os diagnósticos moleculares e

automação total para diagnóstico de alguns microorganismos infecciosos.

A área ocupada pela divisão foi desenhada para atender aos mais altos padrões de qualidade, com fluxo unidirecional, evitando contaminações e garantindo segurança no diagnóstico.

Neste CATÁLOGO DE DIAGNÓSTICO EM GENÉTICA MOLECULAR, os exames são oferecidos ao cliente apresentados por especialidade médica para praticidade e otimização da consulta.





