fleury medicina e saúde

revista médica

ano 5 | edição 1 | janeiro - fevereiro 2017

ONCOLOGIA MOLECULAR

O papel de outros genes, além de *BRCA 1* e *2*, no **câncer de mama hereditário**

veja também:

cardiologia
endocrinologia
ginecologia
hematologia
infectologia
neurologia

O poder do diagnóstico preciso em mais duas novas unidades.
A qualidade Fleury está ainda mais perto dos seus pacientes nas novas unidades Moema e Brasil. Nelas são realizados exames de análises clínicas e ultrassom com toda excelência do Fleury que você já conhece.
Unidade Fleury Moema - Al. dos Nhambiquaras, 353. De segunda a domingo, das 6h30 às 12h30.
Unidade Fleury Brasil - Av. Brasil, 216. De segunda a sábado, das 6h30 às 12h30. Na mesma avenida, também contamos com a Unidade Jardim América, localizada no número 1.891.
fleury
#saúdeépoder
www.fleury.com.br/medicos - FleuryMedicinaeSaúdeMedicos - Central de Atendimento exclusiva para médicos: (11) 3179-0820
Responsável Técnico Fleury - Dr. Edgar Gil Rizzatti – CRM SP 94.199

Aumentam as frentes de **diagnóstico do câncer**

À medida que se descobrem os genes implicados nas doenças, novas perspectivas diagnósticas e terapêuticas são abertas. Até há pouco tempo, só conhecíamos o envolvimento do *BRCA1* e do *BRCA2* no câncer de mama hereditário. Hoje, porém, estudos têm demonstrado a participação de outros genes nesse contexto, como você confere na matéria de capa desta edição. O melhor da história é que eles podem ser pesquisados num único teste, um painel multigenes exclusivo para esse tipo de neoplasia, que não apenas reduz o custo da análise, como também o tempo da investigação.

A associação entre genética e câncer não para aí. Na seção de Doenças Raras, você vai saber mais sobre o retinoblastoma, um tumor de fácil identificação clínica, por conta da leucocoria, mas que pode ou não ser hereditário, quando tem um pior prognóstico. Para esclarecer essa dúvida, o Fleury dispõe do sequenciamento do gene *RB1*, relacionado aos casos que envolvem hereditariedade.

A Oncologia ainda ganhou destaque no Relatório Integrado deste número, que traz um caso de câncer de endométrio, e na Prática Clínica, que apresenta um novo tratamento para metástases ósseas de neoplasia de próstata: a aplicação de rádio-223, um emissor da partícula alfa, até então nunca utilizada em terapias de Medicina Nuclear.

É claro que, apesar de o câncer ser nosso assunto de destaque na presente oportunidade, a revista está repleta de outras atualidades. Não posso deixar de mencionar a entrevista da edição, na qual trazemos o neurocientista brasileiro Alysson Muotri, que conseguiu tratar células neurais de autistas em laboratório. E, indo um pouco mais para a prática, quero chamar a sua atenção para a possibilidade de solicitar o perfil lipídico de seus pacientes sem jejum, o que não requer dificuldade na hora de interpretar os resultados, como você vai ver na seção de Assessoria Responde.

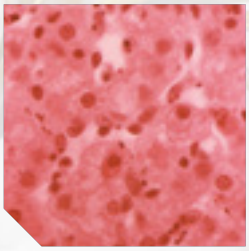
Aproveite a leitura e tenha um excelente início de ano!

Forte abraço,

ARQUIVO FLEURY

Dra. Jeane Tsutsui
Diretora Executiva Médica | Grupo Fleury

nesta edição



7

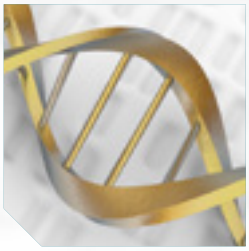
MURAL
Avanço da febre amarela já amplia indicações da imunoprevenção

8

DÊ O DIAGNÓSTICO
Sintomas cardíacos após teste ergométrico normal. Sinal de emergência?

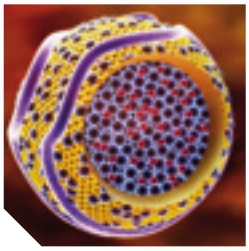
12

PRÁTICA CLÍNICA
Fleury incorpora tratamento inédito de Medicina Nuclear, com emissor de partícula alfa



18

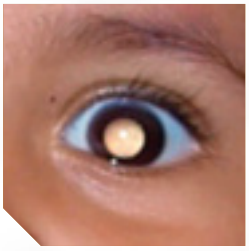
CAPA
Novos genes ajudam a determinar as pacientes de maior risco para o câncer de mama



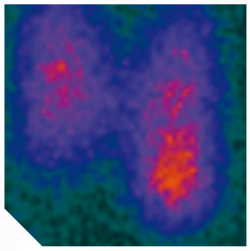
21

ASSESSORIA MÉDICA
Perfil lipídico pode ser feito sem jejum de 12 horas. Mas como fica a interpretação?

26



DOENÇAS RARAS
Teste genético define forma hereditária do retinoblastoma



28

PESQUISA
Nem todos os casos de adenoma de paratiroide apresentam retenção tardia

Alguns dos nossos especialistas
que participaram desta edição:

RELATÓRIO INTEGRADO

Dra. Ana Paula Carvalhal Moura,
assessora médica em Imagem Pélvica

CAPA / DOENÇAS RARAS

Dr. Caio Robledo Costa Quaio,
assessor médico em Genética

ASSESSORIA MÉDICA / PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Gustavo Loureiro,
assessor médico em Bioquímica Clínica

PESQUISA

Dr. Javier Miguelez,
assessor médico em Medicina Fetal

ATUALIZAÇÃO

Dr. Marcelo Astolfi Nico,
assessor médico em Imagem do Sistema Musculoesquelético

PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Marco Antonio Condé de Oliveira,
assessor médico em Medicina Nuclear

PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Wilson Mathias Junior,
assessor médico em Cardiologia

EXPEDIENTE

ano 5 | edição 1 | janeiro - fevereiro 2017

RESPONSÁVEL TÉCNICO
Dr. Edgar Gil Rizzatti, CRM 94.199

FALE CONOSCO

E-MAIL
educacaomedica@grupofleury.com.br

INTERNET
www.fleury.com.br/medicos

TELEFONE
55 11 3179 0820

EDITORAS CIENTÍFICAS
Dra. Ana Carolina Silva Chuery
Dra. Barbara Gonçalves da Silva
Dra. Fernanda Aimée Nobre

EDITORA EXECUTIVA
Solange Arruda (MTB 45.848)

SUPERVISÃO EDITORIAL
Thaís Arruda
Patrícia Maeda

DESIGN GRÁFICO
Sérgio Brito

SUPERVISÃO GRÁFICA
Joaquim Cruz / Grupo Fleury

IMPRESSÃO
RR Donnelley

TIRAGEM
8.700 exemplares

DAVID PARKER/SPL/LATINSTOCK

Imagem conceitual de uma dupla hélice de DNA sobre representação autorradiográfica.

FSC

Mortalidade infantil

Cuidados neonatais devem ser o foco da prevenção

Temos assistido a grandes avanços na Ciência, mas, do ponto de vista global, ainda não conseguimos resolver um problema de base: evitar os quase 16 mil óbitos que ocorrem todos os dias ao redor do mundo entre crianças com menos de 5 anos de idade, de acordo com os dados de 2015 da Organização Mundial da Saúde, o que representa 5,9 milhões de mortes anuais nessa população. A grande maioria dos casos (83%) decorre de doenças infecciosas – sobretudo a pneumonia –, deficiências nutricionais e condições neonatais. A mortalidade neonatal responde por 45% do total de óbitos, sendo a prematuridade a causa mais frequente.

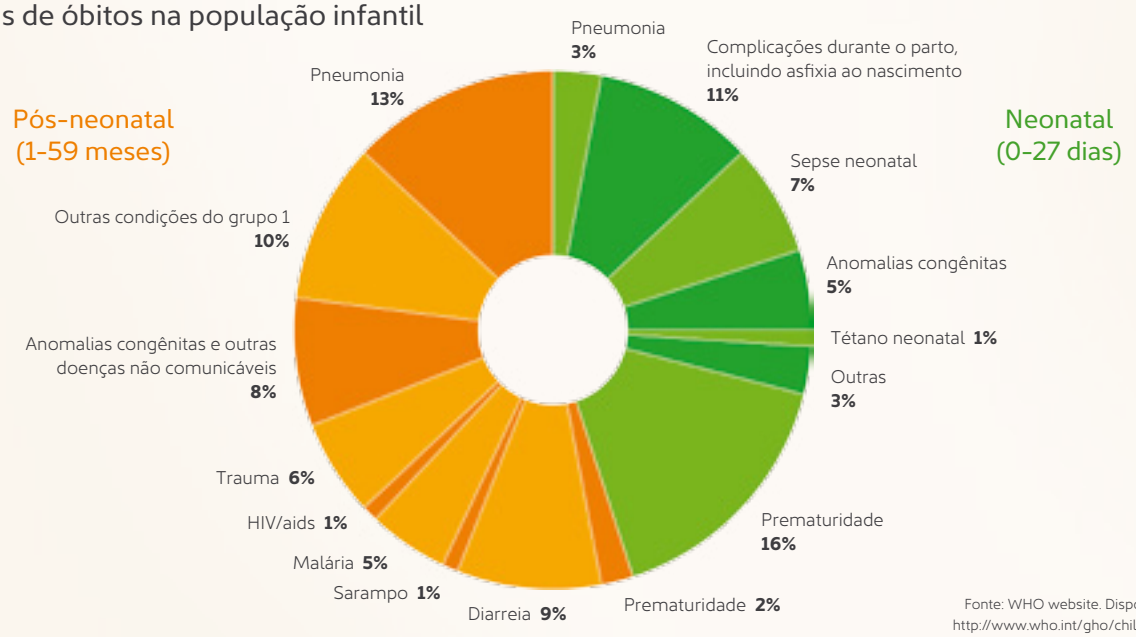
Globalmente, o alvo MDG4, de reduzir em dois terços a taxa de mortalidade abaixo dos 5 anos de idade entre 1990 e 2015, ainda não foi alcançado, sobretudo pelos índices da África, do Sudeste Asiático e do Mediterrâneo Oriental. As Américas, a Europa e o Pacífico Ocidental atingiram essa meta. Em 2015, 47% dos óbitos foram registrados na África, 26% no Sudeste da Ásia, 16% no Mediterrâneo Oriental, 5% no Pacífico Ocidental, 4% nas Américas e 2% na Europa.

E as nossas crianças?

No Brasil, a taxa de mortalidade abaixo dos 5 anos diminuiu drasticamente desde 1955, tendo passado de uma taxa mediana estimada em 197,8 óbitos por 1.000 nascidos vivos para 16,4, em 2015. Em termos de mortalidade neonatal, nosso país ocupa a 18ª posição entre as nações americanas. Em 2015, a taxa de mortalidade neonatal brasileira foi de 8,9 por 1.000 nascidos vivos, índice pouco acima da média do continente (7,7 por 1.000 nascidos vivos).

MAURO FERMARIELLO/SPL/LATINSTOCK

Causas de óbitos na população infantil



Fonte: WHO website. Disponível em: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en

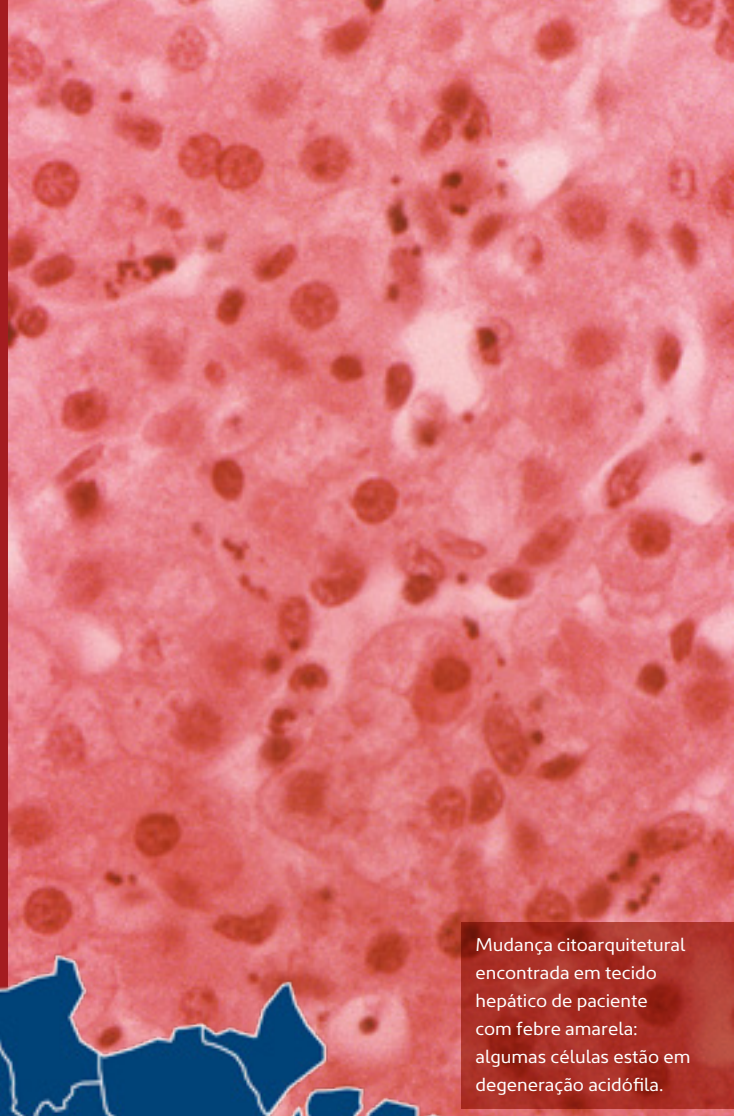
Febre amarela

Com número crescente de casos, indicação da vacina se amplia

O surto de febre amarela que começou em Minas Gerais motivou a presença, naquele Estado, de uma equipe da Organização Pan-Americana de Saúde/ Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS) para acompanhamento das investigações, uma vez que a situação ganhou proporções alarmantes em janeiro deste ano. Até 13 de março, foram confirmados 396 casos da doença – contra nove, em 2015, e sete, em 2016 –, com 134 óbitos, e outros 958 registros permanecem em investigação. Soma-se ainda a esse cenário a concomitante ocorrência de epizootias em macacos.

Além do Brasil, que, vale assinalar, teve apenas registros de febre amarela silvestre, somente a Colômbia e o Peru apresentaram episódios da doença no continente americano nos últimos anos.

Para prevenir a infecção, a OPAS/OMS avalia que a melhor estratégia é vacinar a população. Ademais, a entidade recomenda que se mantenham os esforços para detectar, confirmar e manejar os casos suspeitos em um contexto de circulação de diversas arboviroses. Dessa forma, é importante que os profissionais de saúde estejam atualizados e treinados, especialmente nas áreas de circulação do vírus.



Mudança citoarquitetural encontrada em tecido hepático de paciente com febre amarela: algumas células estão em degeneração acidófila.

CDC

Quem deve ser vacinado

O Ministério da Saúde (MS) preconiza a vacinação de crianças e adultos entre 9 meses e 60 anos de idade que residam em municípios que compõem a Área com Recomendação de Vacinação, ampliada durante o surto atual, ou que tenham pretensão de visitar esses locais. Para idosos com 60 ou mais, o risco e o benefício da imunização devem ser analisados individualmente. O Sistema Único de Saúde oferta a vacina em todo o País.

- Área com recomendação temporária de vacinação
- Área com recomendação permanente de vacinação
- Área sem recomendação de vacinação

Fonte: OPAS/OMS e MS

Desconforto e náuseas após **teste ergométrico** normal

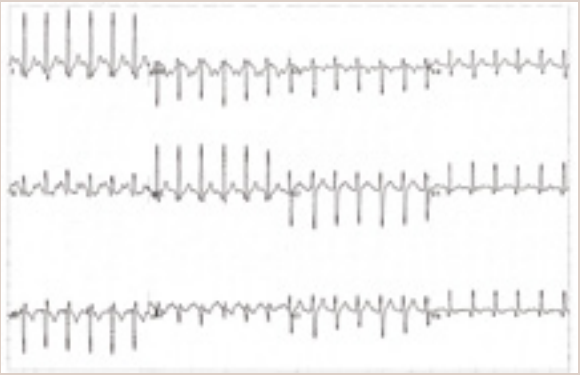
O que pensar diante do histórico, dos sintomas e do traçado do ECG?

Homem, 60 anos, assintomático, tabagista, dislipidêmico, em uso de rosuvastatina e com antecedentes familiares de doença arterial coronariana, foi encaminhado para teste ergométrico. O paciente iniciou o exame, feito com o protocolo de Ellestad, com PA de 120/85 mmHg e frequência cardíaca (FC) de 56 bpm. Após nove minutos, alcançou exercício máximo com PA de 220/70 mmHg e FC de 153 bpm, tendo atingido 95% de sua FC máxima e mantido eletrocardiograma (ECG) normal para o exercício físico realizado. Após dois minutos de recuperação ativa e quatro minutos de recuperação passiva, começou a se queixar de desconforto em região mandibular, com irradiação para ambos os braços, sudorese fria e náuseas, quando foi submetido a mais um ECG.

Diante do traçado abaixo, realizado após os sintomas, qual a hipótese diagnóstica mais provável?

- Taquicardia sinusal, compatível com recuperação normal após teste de esforço
- Fibrilação atrial
- Distúrbio de condução intraventricular secundário à isquemia miocárdica
- Extrassístoles ventriculares isoladas

Veja a resposta dos assessores médicos do Fleury em Cardiologia/Teste Ergométrico na página 34.



ECG da fase de exercício máximo.

ARQUIVO FLEURY

ECG após sintomas.

ASSESSORIA MÉDICA

Cardiologia/Teste Ergométrico

Dr. Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira
carlos.oliveira@grupofleury.com.br

Dra. Ivana Antelmi
ivana.antelmi@grupofleury.com.br

Dra. Lais Vissotto Garchet Santos Reis
lais.reis@grupofleury.com.br

Dr. Renato Scotti Bagnatori
renato.bagnatori@grupofleury.com.br

A ultrassonografia com contraste nas **doenças vasculares**

O método tem aplicação geral nos territórios arteriais, com destaque para o carotídeo e o aortoilíaco

Dr. André Paciello Romualdo*

No início deste século, a ultrassonografia (US) ganhou um novo aliado para o estudo do fluxo: o agente de contraste ultrassonográfico. As primeiras pesquisas para o uso clínico desse recurso se concentraram na avaliação de lesões hepáticas focais, o que levou à publicação do primeiro *guideline*, em 2004, pela Federação Europeia de Ultrassonografia. Desde então, surgiram novos agentes e suas recomendações se ampliaram, incluindo a avaliação de doenças arteriais.

Nesse campo, as principais e mais reconhecidas indicações da US com contraste estão no território carotídeo, em particular na suspeita de oclusão carotídea e na investigação da vascularização de placas ateromatosas, e no território aortoilíaco, na caracterização do extravasamento no controle de endopróteses aórticas *(endoleak)*.

A US com Doppler das carótidas tem certa limitação para distinguir suboclusão e oclusão bulbar carotídea, uma diferenciação clinicamente importante, visto que, no primeiro caso, ainda há indicação de cirurgia e, no segundo, não. Quando feito com contraste, porém, o ultrassom consegue identificar exatamente o fluxo filiforme residual, dada sua maior sensibilidade para a detecção de fluxos de baixa velocidade que o Doppler.

Já na abordagem de placas ateromatosas carotídeas, é cada vez maior a preocupação com a descrição do seu padrão morfológico, pois muitos pacientes sem estenose luminal significativa acabam tendo AVC à custa de complicações de placas denominadas vulneráveis. Os critérios para determiná-las se relacionam à sua maior hipoecogenicidade e irregularidade, bem como à presença de hemorragia intraplaca ou ulcerações. A US com contraste traz novo subsídio para esse diagnóstico, ou seja, ausência (padrão I) ou presença (padrão II) de vascularização intraplaca, indicativa de neovascularização e, portanto, de maior grau de vulnerabilidade, auxiliando a tomada da decisão terapêutica.

No seguimento de endopróteses para aneurismas de aorta, o aspecto mais relevante é o crescimento do saco aneurismático residual, que pode estar associado a uma complicação cirúrgica *(endoleak)*. Até há pouco tempo, a US com Doppler apenas acompanhava seus diâmetros, tendo pouca sensibilidade na captação do extravasamento em si. A utilização do contraste ultrassonográfico, entretanto, tornou essa caracterização bastante eficiente, com a vantagem de ser realizada em tempo real, sem expor o paciente à radiação nem à possível injúria renal pelo contraste iodado. Em muitos centros, o algoritmo de seguimento já estabelece o emprego dessa modalidade de exame nos controles precoces, intercalada com a angiotomografia computadorizada.

Mas o uso desse recurso na avaliação de doenças arteriais não se limita aos pontos aqui abordados. Em termos gerais, suspeita de oclusão ou caracterização de *endoleak* em endopróteses também podem ser mais bem avaliadas pelo método nos demais territórios arteriais. Além disso, a circulação de contraste caracteriza melhor as artérias normalmente menos acessíveis ao Doppler, como o território esplâncnico, além de malformações vasculares e fístulas arteriovenosas. O fato é que se trata de uma alternativa viável e interessante, particularmente para pacientes com contraindicações para a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética e com estudo com Doppler inconclusivo.

ARQUIVO FLEURY

* Dr. André Paciello Romualdo é médico sênior dos Setores de Ultrassonografia e Imagem Cardiovascular e autor do livro "Doppler sem segredos" – Elsevier.

andre.romualdo@grupofleury.com.br

Um novo horizonte para o autismo

Pesquisador brasileiro que "curou" um neurônio doente conta suas descobertas sobre o espectro autista

Até há pouco tempo, julgava-se que o espectro autista era irreversível. Mas um trabalho do neurocientista brasileiro Alysson Renato Muotri questionou essa tese. "Fizemos a reversão dos defeitos moleculares e celulares tanto de forma genética quanto farmacológica, com drogas experimentais", explica ele, que é professor e diretor associado do Programa de Células-Tronco do Departamento de Pediatria e Medicina Molecular e Celular da Faculdade de Medicina da Universidade da Califórnia, em San Diego, EUA. Na entrevista a seguir, Muotri fala desse e de outros estudos que vem conduzindo, mostrando-se bastante otimista com as perspectivas que os resultados obtidos trazem para o tratamento e a possibilidade de cura de uma doença que afeta, em média, 1% da população mundial.

O espectro autista engloba o autismo, a síndrome de Asperger e o transtorno global do desenvolvimento, sem outra especificação. Qual a diferença entre tais alterações?
Essas definições são clínicas e buscam estratificar o autismo com base em características comuns. Por exemplo, Asperger seria um tipo mais leve. As formas sindrômicas, como a síndrome de Rett ou do X frágil, seriam consideradas mais graves. Isso varia com o tempo e, fora da prática, tem pouco impacto na pesquisa. Cientistas preferem chamar de diferentes tipos de autismo, todos com três sintomas em comum, mas variando em intensidade: dificuldade na fala, comportamento social inadequado e movimentos repetitivos/estereotipados.

ARQUIVO PESSOAL

Dr. Alysson Renato Muotri, professor e diretor associado do Programa de Células-Tronco do Departamento de Pediatria e Medicina Molecular e Celular da Faculdade de Medicina da Universidade da Califórnia, em San Diego, EUA.

O senhor realizou um estudo utilizando a síndrome de Rett como modelo genético. O que descobriu sobre a biologia do autismo e, a propósito, por que usou essa condição específica como ponto de partida?

A síndrome de Rett foi um protótipo em nosso trabalho e a escolhemos por se tratar de uma doença mais grave e com uma mutação genética definida (alterações no gene *MECP2)*. Nesse estudo, mostramos que é possível recriar células nervosas derivadas desses indivíduos e compará-las com neurônios provenientes de pessoas controle, saudáveis, também chamadas de neurotípicas. Descobrimos diversos defeitos, tanto em nível molecular quanto em nível celular, o que serviu para demonstrarmos a possibilidade de recapitular a biologia do autismo em laboratório. Mais impressionante foi a constatação de que essas alterações não são permanentes, como se acreditava, mas passíveis de reversão – revertemos os defeitos de maneira genética, corrigindo o gene alterado, e farmacológica, usando drogas experimentais para o tratamento das redes neurais. O trabalho foi publicado numa das mais prestigiosas revistas do mundo, a *Cell*, e abriu a perspectiva de tratamento e cura de síndromes do espectro autista. Depois dos estudos com a síndrome de Rett, repetimos nossos achados com outras formas de autismo, incluindo as clássicas, que configuram a grande maioria dos casos. Até o momento, todas se mostraram passíveis de reversão, o que é muito interessante do ponto de vista terapêutico.

Qual a implicação das células-tronco nas doenças do espectro autista? Como o senhor tem empregado esse conhecimento em seus estudos?

Trata-se de um modelo humano experimental do espectro autista. Usamos células-tronco reprogramadas dos próprios pacientes para recriar *minicérebros* de autistas em laboratório. Os minicérebros nos auxiliam a interpretar como as alterações genéticas podem causar alterações no comportamento desses indivíduos e igualmente servem como ferramenta para testes de drogas. Podemos, assim, testar em ambiente laboratorial milhares de medicamentos, escolher quais serão mais eficazes em cada paciente, otimizar a dose e prever qualquer tipo de efeito colateral antes de administrar o tratamento na pessoa. É o que chamamos de medicina personalizada. No futuro, todos nós teremos nossos minicérebros, avatares de nosso neurodesenvolvimento, em algum laboratório.

A neuroplasticidade pode ser aplicada ao autismo?

Sim, é a base de muitas terapias comportamentais, como a análise comportamental aplicada (ABA). O fato de termos trajetórias clínicas distintas, incluindo autistas que saem do espectro, indica que existe a plasticidade neural. Nossos dados com neurônios derivados de autistas também evidenciam isso claramente, pois tais pacientes não respondem imediatamente a certas drogas, por exemplo.

Como a metabolômica pode contribuir com as pesquisas atuais nesse tema?

De acordo com os conhecimentos que temos sobre o assunto, não existe uma assinatura metabólica conhecida do autismo. Há, sim, alguns casos com mutações em vias metabólicas já conhecidas, porém representam uma fração pequena do espectro.

Na sua opinião, o estudo mais aprofundado do gene ligado à simpatia poderia oferecer novas pistas para o entendimento do autismo e de outras condições psiquiátricas, como as ligadas à depressão?

Sim, nossos achados recentes com os genes que controlam nossa disposição social e nossa empatia podem ser úteis para futuros tratamentos de autistas e de portadores de outras condições psiquiátricas. Estamos, inclusive, buscando formas de alterar a atividade desses genes farmacologicamente, com o intuito de gerar novos medicamentos mais específicos para essas condições.

Classicamente, como se diagnostica o autismo? A prefeitura de Curitiba tornou obrigatória a realização de dois exames para o diagnóstico precoce da doença: os indicadores clínicos de risco para o desenvolvimento infantil nos primeiros 18 meses e o M-Chat, que contém 23 perguntas aplicadas para a faixa etária entre 18 e 36 meses. Essas estratégias são válidas, no seu entender?

O diagnóstico é clínico, feito por meio da observação do paciente. Em casos mais sutis, o mapeamento genético auxilia a fechar a hipótese. Em relação aos testes mencionados, podem não ser as ferramentas mais específicas nesse contexto, mas auxiliam a detectar um comportamento alterado. E o fato é que, quanto antes se diagnostica o autismo e se começa um tratamento, maiores são as chances de melhora do prognóstico e da trajetória clínica. Daí a importância do diagnóstico precoce.

Por que o senhor resolveu concentrar seus estudos no autismo?

Escolhi trabalhar com o espectro autista por ser uma condição fascinante e uma porta de entrada para o estudo do cérebro social, uma das características essenciais que nos faz humanos. Nesse aspecto, somos muito diferentes de outros animais.

Entrevista concedida ao **Dr. Gustavo Maciel**,
assessor médico do Fleury em Biologia Molecular

oncologia

Como funciona o novo **tratamento com rádio-223** para metástases ósseas de câncer de próstata

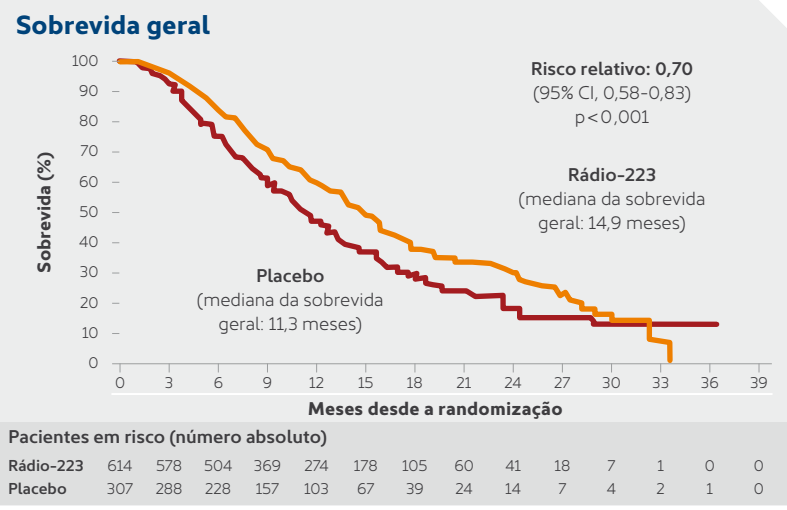
Já está disponível, no Fleury, a terapia com rádio-223, um emissor de partícula alfa. Até então, sempre haviam sido utilizados raios beta nesse contexto, porém esta é a primeira vez em que um tratamento de Medicina Nuclear usa raios alfa.

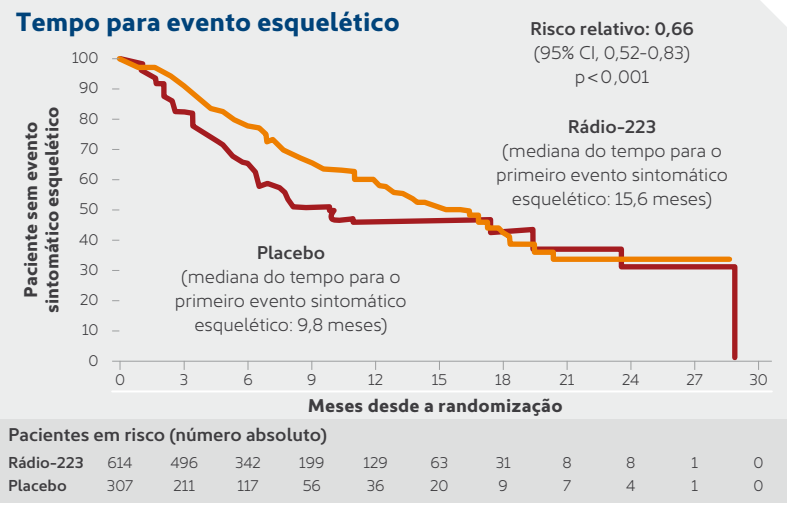
A nova terapia tem indicação em pacientes com câncer de próstata resistente à castração, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais. A neoplasia prostática, vale assinalar, é uma das mais associadas com lesões metastáticas esqueléticas, que representam uma causa importante de mortalidade e de redução da qualidade de vida dos pacientes.

Por ser muito semelhante ao cálcio, o rádio-223 se concentra nas áreas de metástases ósseas do câncer de próstata, que tipicamente formam osso e necessitam de cálcio para essa finalidade. Como o elemento fica depositado bem próximo às células metastáticas, a partícula alfa emitida quebra as moléculas de DNA dessas células. O fato é que, por ser grande, tal partícula consegue disseminar uma quantidade expressiva de energia, ocasionando importante dano às células metastáticas, porém sem penetração significava na medula óssea e, portanto, com menor toxicidade medular – diferentemente do samário-153, empregado no passado nesse cenário.

O estudo Alsympca, publicado no *New England Journal of Medicine,* em 2013, mostrou que o tratamento com rádio-223 aumentou a sobrevida global mediana, com redução de 30% do risco de morte em comparação com o placebo, e elevou a qualidade de vida em uma porcentagem significativa dos pacientes. Houve também um maior intervalo do tempo para o aparecimento de eventos esqueléticos relacionados às metástases ósseas e redução mais significativa dos níveis de PSA. O perfil de toxicidade do elemento foi bem favorável quando comparado ao placebo e, em uma análise posterior do estudo Alsympca, notou-se ainda que a terapia não afetou a realização posterior de eventuais quimioterapias necessárias.

No Fleury, o paciente pode receber as aplicações de rádio-223 fora do ambiente hospitalar, sem internação, o que lhe confere uma maior sensação de conforto. Simples e seguro, o tratamento consiste em administrações endovenosas mensais, com supervisão do médico nuclear, que solicita exames para avaliar possíveis efeitos colaterais.





O tratamento com rádio-223 aumentou a sobrevida mediana e o tempo para o aparecimento de evento esquelético, em comparação ao placebo.

Parker C, et al. ALSYMPCA Trial. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23.

ASSESSORIA MÉDICA

Dr. Marco Antonio Condé de Oliveira
marco.oliveira@grupofleury.com.br

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

Hepatite E também pode ser diagnosticada por **método molecular**

O arsenal de exames para diagnóstico das hepatites virais acaba de ganhar mais um reforço no Fleury – o teste molecular para o vírus da hepatite E (VHE), feito por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR).

Doença de transmissão predominantemente fecal-oral, a hepatite E ocorre de forma esporádica ou em surtos na população geral e tem, como causa, um RNA-vírus que possui quatro diferentes genótipos. A doença classicamente se apresenta como hepatite aguda, de modo muito semelhante à hepatite A, em que, após um período de incubação de duas a dez semanas, há sintomas como febre baixa, inapetência, náuseas e vômitos, com progressão para icterícia, em geral acompanhada por acolia, colúria e, até mesmo, por hepatomegalia.

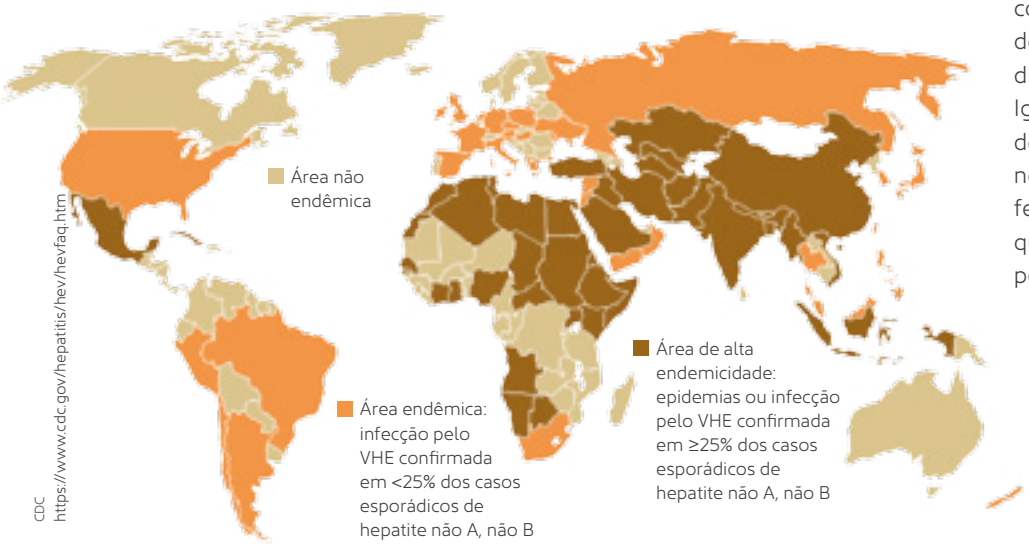
Apesar de benigna e autolimitada na maioria dos casos, a infecção aguda pelo VHE pode ser grave e evoluir para hepatite fulminante, o que é mais frequente em gestantes. Sabe-se que grávidas com a doença apresentam risco aumentado de insuficiência hepática e perda fetal, com taxas de mortalidade de 15% a 25%, sobretudo no terceiro trimestre. A infecção também é preocupante em pacientes imunossuprimidos, grupo em que casos de hepatite E crônica são observados, principalmente nos transplantados em tratamento com drogas imunossupressoras.

A hipótese da doença deve ser considerada em qualquer pessoa com sintomas característicos que tenha viajado para uma região endêmica para essa infecção ou para uma área recentemente acometida por uma epidemia, bem como nos indivíduos com quadro de elevação das transaminases ou hepatite aguda de causa não definida e marcadores sorológicos negativos para as hepatites A, B e C e outros vírus hepatotrópicos.

O diagnóstico definitivo depende da confirmação laboratorial e pode ser feito por detecção de anticorpos da classe IgM específicos, que têm maior valor preditivo positivo quando acompanhados pela IgG. Já a RT-PCR, cujo resultado, no Fleury, fica pronto em até 20 dias corridos, tem particular utilidade para corroborar o quadro em áreas onde a doença não é frequente, em especial diante do achado da presença isolada da IgM. Vale ainda destacar que outra grande aplicação do teste molecular reside no diagnóstico e no seguimento da infecção crônica nos imunossuprimidos, já que, nessa população, a soroconversão pode não ocorrer.

Os diferentes genótipos do VHE

Características	Genótipo 1	Genótipo 2	Genótipo 3	Genótipo 4
Localização geográfica	África e Ásia	México e África Ocidental	Países desenvolvidos	China, Taiwan e Japão
Via de transmissão	Fecal-oral	Fecal-oral	Alimentar	Alimentar
Grupos de maior risco para a infecção	Adulto jovem	Adulto jovem	Adultos e pacientes imunossuprimidos	Adulto jovem
Transmissão zoonótica	Não	Não	Sim	Sim
Infecção crônica	Não	Não	Sim	Não
Epidemias	Comuns	Em pequena escala	Incomum	Incomum



CDC
https://www.cdc.gov/hepatitis/hev/hevfaq.htm

ASSESSORIA MÉDICA
Dra. Carolina S. Lázari
carolina.lazari@grupofleury.com.br
Dr. Celso Granato
celso.granato@grupofleury.com.br

cardiologia

Ecocardiografia com contraste favorece a visualização das **cavidades esquerdas**

A ecocardiografia com Doppler pela via transtorácica é a técnica de imagem cardíaca mais utilizada na prática clínica e apresenta altos valores diagnóstico e prognóstico. Entretanto, em alguns pacientes, as imagens obtidas se mostram inadequadas por limitação da janela acústica. Por isso, há alguns anos foram desenvolvidos contrastes ecocardiográficos capazes de melhorar a qualidade das imagens.

Hoje, os contrastes comercialmente disponíveis são compostos de microbolhas formadas por fina camada proteica, lipídica ou surfactante, preenchida com gás perfluoropropano ou hexafluoreto de enxofre. Essas soluções são infundidas por via venosa, em bólus ou continuamente, atravessam a circulação pulmonar e atingem as cavidades esquerdas, inclusive o miocárdio, por circulação coronariana. Com um software próprio e ajustes específicos, a ecocardiografia detecta as microbolhas.

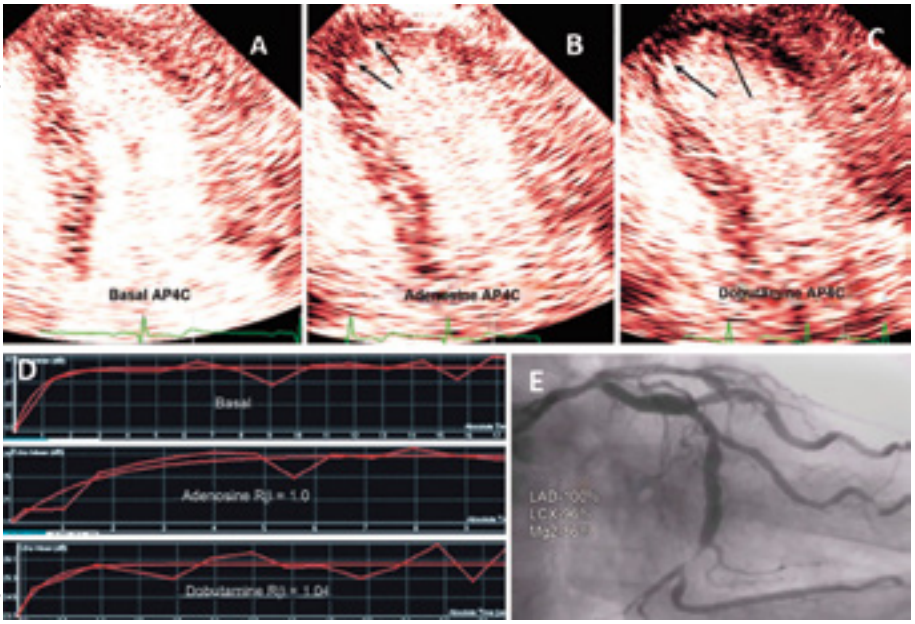
A aplicação inicial dessa modalidade ecocardiográfica, e também a mais empregada, é o preenchimento da cavidade do ventrículo esquerdo e a melhoria do delineamento das bordas do endocárdio nos pacientes com imagem limitada. Em ecocardiogramas convencionais, o recurso aprimora as medidas de volume e da fração de ejeção e reduz a variação intra e interobservadores. Além disso, possibilita a análise completa dos segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo na ecocardiografia de estresse.

Nos exames de estresse, a propósito, a associação da análise da perfusão miocárdica com o ecocardiograma com contraste aumenta a sensibilidade e a especificidade do método para a detecção de doença arterial coronariana. A perfusão miocárdica pode ser avaliada de forma qualitativa, conforme um sistema de pontuação, e também quantitativa, o que é feito por meio de pós-processamento de imagens com um software que considera os vários parâmetros de fluxo microvascular.

Outras aplicações do ecocardiograma com microbolhas

- Identificação de massas intracardíacas
- Diferenciação entre trombos e tumores
- Detecção de miocárdio não compactado
- Envolvimento apical do ventrículo esquerdo por endomiocardiofibrose ou miocardiopatia hipertrófica apical
- Aumento do sinal de Doppler dos fluxos através das valvas mitral, aórtica e tricúspide
- Análise da perfusão miocárdica em pacientes com dor torácica e suspeita de síndrome coronariana aguda – a associação de alteração contrátil segmentar e defeito de perfusão com contraste ecocardiográfico adiciona valor prognóstico a tais casos

ARQUIVO FLEURY



ARQUIVO FLEURY

Imagens do plano apical (4-câmaras) de um homem de 67 anos, submetido à ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real. **A**: em repouso, o movimento da parede e a perfusão miocárdica qualitativa foram normais; **B**: o estresse com adenosina demonstrou um defeito de perfusão apical (seta); **C**: o estresse com dobutamina no mesmo paciente mostrou discinesia apical e defeito de perfusão evidente; **D**: curvas obtidas da análise quantitativa da perfusão em repouso e durante o estresse com adenosina e dobutamina demonstraram baixo parâmetro de reserva; **E**: a angiografia de coronárias revelou doença coronariana significativa. AP4C: apical de quatro câmaras; LAD: artéria coronária descendente anterior; LCx: artéria coronária circunflexa; LMA: tronco da artéria coronária esquerda.

ASSESSORIA MÉDICA

Dr. Cristiano Vieira Machado
cristiano.machado@grupofleury.com.br

Dr. Frederico José N. Mancuso
frederico.mancuso@grupofleury.com.br

Dr. Valdir A. Moisés
valdir.moises@grupofleury.com.br

Dr. Wilson Mathias Junior
wilson.mathias@grupofleury.com.br

imunização

Vacina isolada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b volta à rotina

Inativada e incapaz de provocar doença, a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), uma bactéria gram-negativa, encapsulada e associada a infecções graves, é produzida a partir da cápsula polissacarídica do agente, conjugada ao toxoide tetânico. Tal conjugação proteica transforma o polissacarídeo, originalmente um antígeno T-independente, em um T-dependente, o que aumenta sua imunogenicidade, em particular na infância precoce.

Indicado, rotineiramente, dos 2 meses aos 19 anos de idade, o imunizante tem eficácia clínica estimada em 95% a 100%, com o desenvolvimento de anticorpos em níveis considerados protetores contra meningite, epiglotite, pneumonia e outras doenças invasivas causadas pela bactéria em 95% das crianças que completam o esquema primário de vacinação.

Para a população infantil, a vacina contra o Hib é preferencialmente administrada de forma combinada com outros imunizantes indicados para a mesma faixa etária. A formulação isolada pode ser usada em situações específicas, a critério médico, e também é a recomendada para as crianças maiores e para adolescentes e adultos.

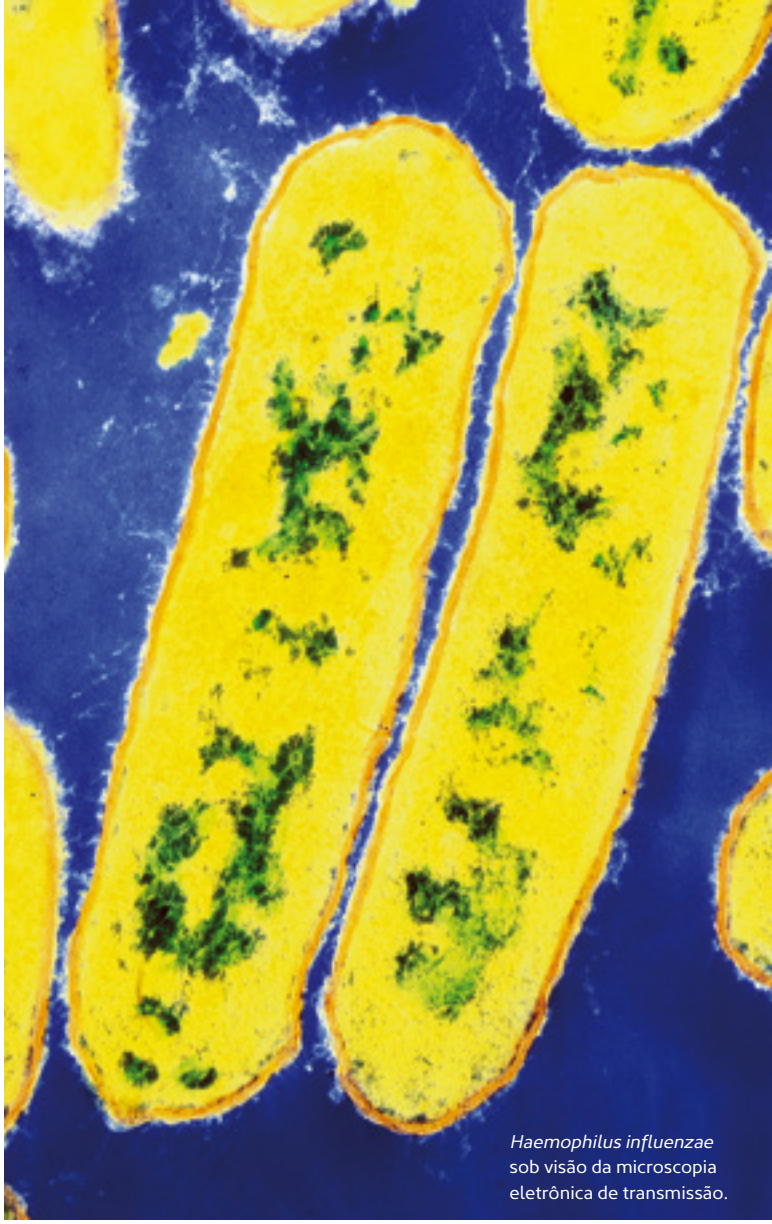
O Programa Nacional de Imunizações preconiza a vacinação aos 2, 4 e 6 meses de vida. As Sociedades Brasileiras de Pediatria e de Imunização orientam ainda uma quarta dose entre 12 e 18 meses. Para as crianças que iniciam a imunoprevenção com mais de 12 meses, recomenda-se uma única dose, se saudáveis, e duas doses, se imunossuprimidas. Acima dos 19 anos, a vacinação contra o Hib está indicada apenas para indivíduos que apresentam fatores de risco para doença invasiva pela bactéria e que não receberam previamente o esquema completo. Nesses casos, são aplicadas duas doses da vacina, com intervalo de oito semanas entre elas.

Vale ressaltar que qualquer produto contendo o imunizante contra o Hib em sua formulação não deve ser administrado antes de 6 semanas de vida, pois pode induzir tolerância e reduzir a eficácia das doses subsequentes.

ASSESSORIA MÉDICA

Dra. Isabela Garrido da Silva Gonzalez
isabela.gonzalez@grupofleury.com.br

Dra. Janete Kamikawa
janete.kamikawa@grupofleury.com.br



CNRI/SPL/LATINSTOCK

Haemophilus influenzae sob visão da microscopia eletrônica de transmissão.

Fatores de risco para doença invasiva pelo Hib

- Asplenia anatômica[1] ou funcional
- Imunodeficiências primárias
- Deficiências do complemento
- Crianças e adolescentes entre 5 e 18 anos com infecção pelo HIV
- Pacientes elegíveis para quimioterapia ou radioterapia para doenças neoplásicas
- Pacientes submetidos a transplante de células tronco-hematopoéticas[2]

[1] Pacientes que serão submetidos à esplenectomia devem receber uma dose da vacina pelo menos duas semanas antes do procedimento, se não foram imunizados previamente.

[2] Pacientes submetidos a transplante de células tronco-hematopoéticas devem receber três doses da vacina, de 6 a 12 meses após o procedimento, com intervalo mínimo de quatro semanas entre elas, independentemente da história vacinal pregressa.

endocrinologia

Nova prova funcional ajuda a estudar o **metabolismo da glicose**

O teste de refeição mista é o mais recente exame incorporado ao Setor de Provas Funcionais do Fleury para a pesquisa de hipoglicemia após ingestão alimentar. Com duração de duas a cinco horas, compreende dosagens em jejum e seriadas de glicose, insulina e peptídeo C após alimentação padronizada pelo laboratório ou recomendada pelo médico solicitante.

A queda nas taxas de glicose pode ocorrer de duas a cinco horas depois da alimentação, particularmente em pessoas que comem muito rápido e preferem refeições ricas em carboidratos. A hipoglicemia ainda costuma ser observada após a ingestão de álcool e em indivíduos com insulinoma – predominantemente em jejum – ou com anticorpos anti-insulina.

Na prática, considera-se significativo um resultado de glicemia inferior a 55 mg/dL nessa prova. Contudo, muitos indivíduos apresentam sintomas compatíveis com o quadro mesmo com níveis glicêmicos um pouco mais elevados, decorrentes, em geral, mais do grau de oscilação das taxas de glicemia do que do valor absoluto, o que pode ser evidenciado pelo teste. Nesse contexto, a dosagem do peptídeo C contribui para diagnosticar a hipoglicemia factícia, na qual é caracteristicamente indetectável.

Para mexer com a glicose

O lanche padronizado pelo Fleury para o teste de refeição mista é constituído por uma dieta hiperglicídica de 494 kcal, composta de 9,1% de proteínas, 27,5% de lipídios e 63,4% de carboidratos, provenientes de um pão francês, metade com manteiga (10 g) e metade com geleia de morango (20 g), acompanhado de café solúvel (2,5 g) com leite desnatado (80 mL) e com açúcar (10 g).

ASSESSORIA MÉDICA

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

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

Dra. Milena Gurgel Teles Bezerra
milena.teles@grupofleury.com.br

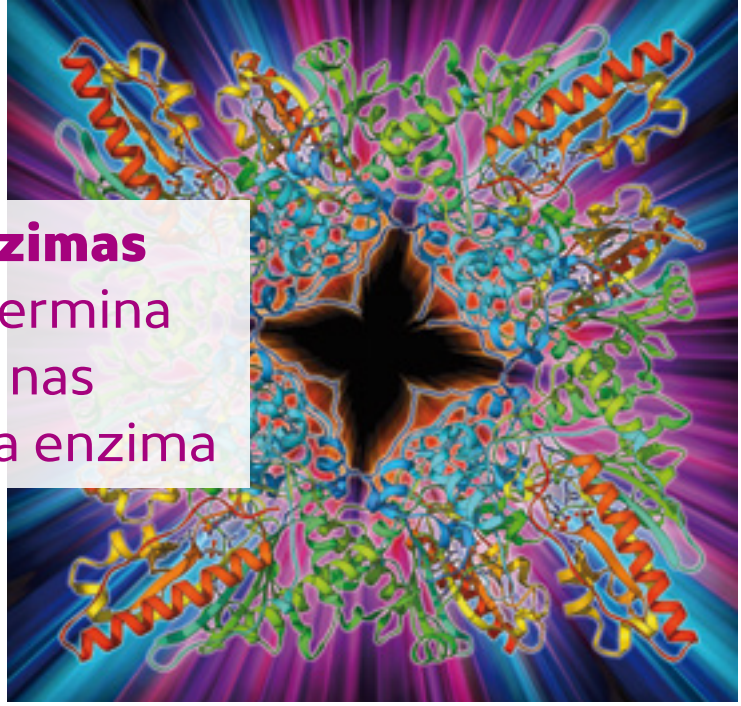
Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

STEVE LOWRY/SPL/LATINSTOCK

Microscopia de luz polarizada mostra cristais de açúcar refinado, ingrediente de destaque nessa prova funcional.

bioquímica clínica

Eletroforese de isoenzimas da creatinoquinase determina a fração predominante nas elevações séricas dessa enzima



LAGUNA DESIGN/SPL/LATINSTOCK

Modelo molecular da CK.

A creatinoquinase (CK) é uma enzima que catalisa a fosforilação reversível da creatina pelo ATP, formando a fosfocreatina, uma fonte de energia para as células. A CK compõe-se de duas subunidades formadoras de dímeros (M e B), que dão origem a três isoenzimas – CK-BB ou CK1, CK-MB ou CK2 e CK-MM ou CK3 –, as quais podem ser separadas e caracterizadas por método eletroforético, permitindo determinar a fração predominante nas situações de elevação da atividade da CK sérica.

É oportuno lembrar que a CK-total corresponde à medida concomitante das três isoenzimas. Já a CK-MB massa diz respeito à dosagem específica da concentração da CK-MB circulante. Apesar de a CK estar presente em muitos tecidos, o miocárdio e o músculo esquelético apresentam as maiores concentrações da enzima. No tecido cerebral, predomina a CK-BB, no músculo esquelético, quase exclusivamente a CK-MM, e, no miocárdio, cerca de 30% de CK-MB e 70% de CK-MM. Normalmente, porém, a atividade da CK no soro humano provém da CK-MM (96%) e da CK-MB (4%).

A medida das isoenzimas da CK ajuda a esclarecer a origem de um aumento persistente ou não explicado da CK total. Em indivíduos saudáveis, por exemplo, a CK liberada do músculo esquelético responde por quase toda a atividade dessa enzima no plasma. Tanto é assim que a CK atinge um pico após 12-36 horas da prática intensa de exercícios físicos e retorna ao nível basal depois de três a quatro dias.

A eletroforese de isoenzimas da CK também consegue caracterizar a macro-CK, que igualmente explica a elevação crônica da CK total, na ausência de doenças musculares. A pesquisa específica da macro-CK pode ser realizada por método de cromatografia por permeação de gel, mas exige que a atividade da CK total no sangue esteja acima de 200 U/L. Ambos os exames (eletroforese de isoenzimas de CK e pesquisa de macro-CK) estão disponíveis no Fleury.

Situações de elevação das isoenzimas CK-BB e CK-MB e da macro-CK

CK-BB

- Pacientes com doenças cerebrais. Há aumento ainda em algumas neoplasias, como carcinoma de pulmão de pequenas células e câncer de ovário. Sua utilidade como marcador tumoral ainda não está bem estabelecida.

CK-MB

- No infarto do miocárdio, o nível sérico começa a aumentar 4-6 horas após o início da dor, atingindo o pico em 18-24 horas e podendo persistir por 72 horas. Outras situações incluem envenenamento por monóxido de carbono, embolia pulmonar, hipotiroidismo, lesões por esmagamento e distrofia muscular. Elevações extremas decorrem de *turnover* da célula muscular esquelética, como na polimiosite, e, em menor grau, na rabdomiólise, observada em exercício extenuante, sobretudo em atletas condicionados.

Macro-CK tipo 1

- Trata-se de um complexo de CK-BB ou CK-MM, ligado à IgG ou à IgA. Embora não seja regra, é encontrada com maior frequência em mulheres de idade mais avançada e causa aumento persistente e crônico da atividade da CK total no sangue, mas sem associação patológica.

Macro-CK tipo 2

- Constitui um complexo oligomérico de origem mitocondrial, que pode estar presente em pacientes com neoplasia.

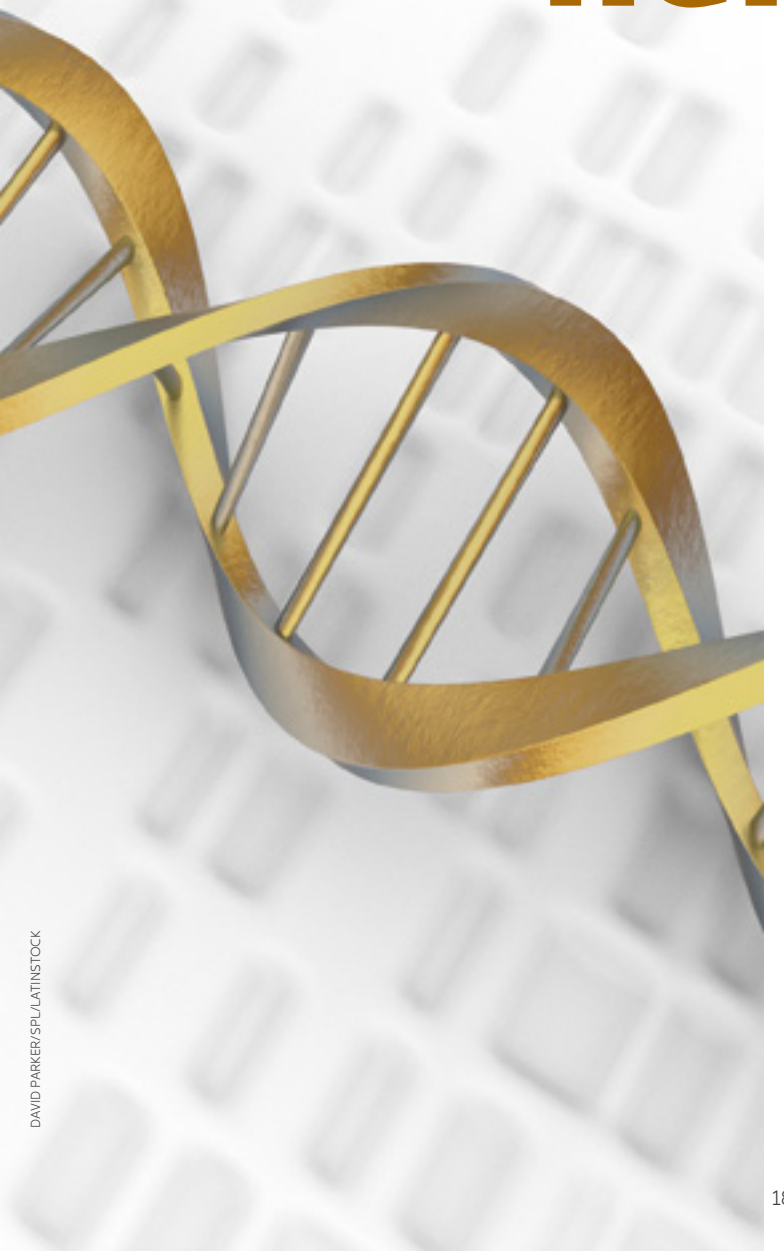
ASSESSORIA MÉDICA

Dr. Gustavo Loureiro
gustavo.loureiro@grupofleury.com.br

Dr. Nairo Massakazu Sumita
nairo.sumita@grupofleury.com.br

Cresce o papel da genética no manejo do

câncer de mama hereditário



DAVID PARKER/SPL/LATINSTOCK

Apesar da importância do *BRCA1* e do *BRCA2*, outros genes começam a despontar em tal contexto. E esse é só o começo

A identificação de mulheres com risco aumentado para o câncer de mama vem ganhando destaque nos últimos anos, já que essa estratégia pode ter impacto direto no acompanhamento e no manejo de tais pacientes, possibilitando um diagnóstico mais precoce, uma conduta individualizada e o aconselhamento familiar. Tanto é assim que a maioria dos *guidelines* orienta que, diante de um risco estimado maior que 20% para neoplasia mamária, a realização de mamografia antes dos 40 anos e a adição da ressonância magnética ao rastreamento anual devem ser consideradas.

Muitas mulheres preenchem os critérios para esse grupo de risco, que são determinados por estimativas que levam em conta a história familiar ou uma história pessoal de hiperplasia lobular ou ductal atípica ou de carcinoma lobular *in situ*. Atualmente, porém, testes genéticos que procuram variantes patogênicas (VP) hereditárias em genes de suscetibilidade ao câncer de mama também estão sendo bastante usados para classificar as pacientes segundo o risco para a doença.

Isso porque, quando isolada, a história familiar falha na identificação de mais de 70% das mulheres saudáveis que poderiam ser apontadas como de risco para um rastreamento mais agressivo, conforme demonstrou um estudo publicado em 2016 no *Jornal do Colégio Americano de Radiologia*. Entre as pacientes com câncer de mama diagnosticado e mutações presentes em genes relevantes, 80% não teriam sido consideradas de risco elevado com o uso de somente um modelo de estimativa baseado nos antecedentes de seus parentes. Para as filhas de portadoras de tais mutações, que apresentam 50% de chance de herdar a variante, 81% não seriam elegíveis para um rastreamento diferenciado apenas a partir da história familiar.

Genes envolvidos

No fim do século 20, o reconhecimento da predisposição familiar ao câncer de mama levou a uma corrida pela descoberta dos genes associados à doença. O *BRCA1* foi o primeiro no qual mutações de alta penetrância relacionadas às neoplasias mamárias e ovarianas foram encontradas, tanto em pacientes jovens quanto em membros de famílias com múltiplos casos desses tumores. Em 1994, foi a vez de o *BRCA2* ser identificado, com mutações implicadas no aumento do risco de diversos cânceres.

Hoje se estima que as VP em *BRCA1* e *2* estão presentes em 0,2% a 0,3% da população geral e em 5% a 10% dos pacientes com tumor de mama. A ocorrência de mutação nesses genes está associada a um risco de neoplasia mamária de 43% a 87%, aos 70 anos, assim como a uma probabilidade aumentada de desenvolver câncer de ovário, próstata, pâncreas e melanoma.

Nos últimos 20 anos, os testes genéticos para avaliação do risco de neoplasia mamária familiar se concentraram sobretudo nesses dois genes e pacientes negativos para alterações em *BRCA1* e *2* raramente realizavam exames adicionais. Contudo, na medida em que a pesquisa genômica evoluiu, o papel de outros genes na doença de origem hereditária despertou interesse.

Dados de vários estudos demonstram que os genes *ATM*, *CHEK2* e *PALB2* estão relacionados com um risco de neoplasia mamária, ao longo da vida, que excede 20% e são os mais frequentemente alterados em mulheres com suspeita de câncer de mama hereditário, mas negativas para *BRCA1* e *2*. Recentemente, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) até os adicionou à lista dos genes que apresentam dados suficientes para, quando mutados, conduzirem a paciente a um rastreamento mais agressivo.

Ademais, há pequenos grupos de pessoas que se distinguem por uma história familiar ou pessoal sugestiva de outras síndromes neoplásicas hereditárias, com um aumento na probabilidade de uma variedade de tumores, incluindo o mamário. É o caso das síndromes do câncer gástrico difuso hereditário, de Cowden,, de Peutz-Jeghers e de Li-Fraumeni, associadas aos genes *CDH1, PTEN, STK11* e *TP53*, respectivamente.

O fato é que o conhecimento de tais alterações trouxe, à prática clínica, a demanda por testes genéticos que possibilitem a avaliação desses vários genes, quando indicada.

Painéis multigenes

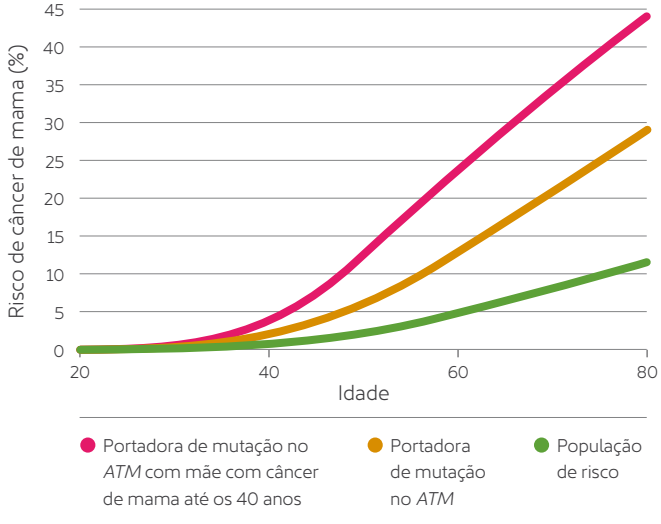
Até há poucos anos, a pesquisa de mutações era realizada por análise específica de cada gene, o que tornava os exames genéticos laboriosos, lentos e caros.

Nos dias atuais, entretanto, a revolução na capacidade de processamento desses testes possibilita, por meio de painéis expandidos, baseados em sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês, *next generation sequencing)*, a análise de múltiplos genes de forma rápida, mais barata e simultânea, com crescentes aplicações clínicas. Em geral, esses painéis contemplam genes associados a

O gene *ATM* e a história familiar

A probabilidade de câncer de mama em portadoras de mutação no gene *ATM* sofre influência direta dos antecedentes familiares. Enquanto o risco estimado da doença em uma mulher com esse gene alterado é de aproximadamente 29%, para aquelas que, além da mutação, têm história materna positiva para a neoplasia aos 40 anos, o risco sobe para 44%. Essa diferença impacta diretamente o rastreamento e o manejo da paciente.

Risco presumido de câncer de mama em relação à presença de mutação no gene *ATM* e à história familiar



Adaptado de: Kurian AW et al. Refining breast cancer risk stratification: additional genes, additional information. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35: 44-56.

>

um risco aumentado para determinada doença, com uma baixa frequência de portadores na população geral.

Foi nesse contexto que o Fleury recentemente introduziu, em sua rotina, o painel genético para câncer de mama hereditário. O teste realiza, por NGS, a análise de todas as regiões codificantes e flanqueadoras adjacentes aos éxons de 13 genes associados à neoplasia mamária. O resultado fica pronto em até 45 dias corridos e é acompanhado por um laudo interpretativo.

Genes analisados no painel para câncer de mama hereditário do Fleury

			BRCA1
BRCA2	*TP53*	*PTEN*	*STK11*
CDH1	*PALB2*	*CHEK2*	*ATM*
NBN	*BARD1*	*BRIP1*	*RAD51C*

Na prática clínica

Os painéis genéticos para neoplasia de mama têm sido amplamente incorporados ao processo de avaliação de risco usado para analisar as mulheres que podem se beneficiar de um rastreamento mais agressivo ou de uma conduta específica direcionada. Alguns estudos mostram que, em pacientes negativas para *BRCA1* e *2*, a prevalência de mutações em outros genes varia de 4% a 16%, o que corrobora a necessidade da pesquisa multigênica na suspeita de um tumor hereditário.

Atualmente, os *guidelines* clínicos, incluindo o da NCCN, estabelecem recomendações específicas sobre o manejo das pacientes que apresentam alterações em genes com um perfil de risco bem determinado, assim como observações em relação a outros genes frequentemente considerados. Da mesma forma, alguns modelos de avaliação de risco para neoplasia mamária têm acrescentado o encontro das VP nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama a seus critérios.

Como usar os principais genes incluídos no painel

Gene	Risco estimado de câncer de mama ao longo da vida	Considerar rastreamento com RM?	Considerar mastectomia profilática?
BRCA1	46-87%	Sim	Sim
BRCA2	43-84%	Sim	Sim
CDH1	39-52%	Sim	Sim
PTEN	77-85%	Sim	Sim
STK11	45-50%	Sim	Sim
TP53	Alto risco	Sim	Sim
ATM	17-52%	Sim	Não
CHEK2	23-48%	Sim	Não
PALB2	17-58%	Sim	Sim

Genes de suscetibilidade para o câncer de mama com risco estimado ainda incerto e atualmente sem *guidelines* oficiais específicos para o manejo: *BARD1, NBN*.

Genes para os quais ainda não há risco estabelecido para o câncer de mama: *BRIP1, RAD51C*.

Adaptado de: Resenthal et al. Increased identification of candidates for high-risk breast cancer screening through expanded genetic testing. *J Am Coll Radiol.* 2016; S1546-1440(16)1032-8. Kurian AW. Refining breast cancer risk stratification: additional genes, additional information. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35: 44-56. fsdf

Limitações

Ainda existem algumas preocupações em relação às análises multigênicas e, portanto, a interpretação dos achados deve ser cuidadosa e realizada por centros e profissionais especializados. As variantes de significado incerto (VOUS, na sigla em inglês), por exemplo, constituem uma limitação importante desses testes, já que correspondem a alterações encontradas que não apresentam associação estabelecida com doença à luz do conhecimento atual, não tendo, portanto, relevância clínica bem determinada.

Para dar uma ideia, nos painéis de sequenciamento multigenes, a prevalência de, pelo menos, uma VOUS é de 20% a 40% – o que, contudo, ocorre de forma pouco frequente no caso de *BRCA1* e *2* (de 2% a 5%), já que a difusão da avaliação desses genes há mais tempo permitiu uma melhor definição do espectro de variação do normal.

Ademais, recomenda-se cautela na avaliação de mutações aparentemente patogênicas em genes que, apesar de pertencerem ao painel, têm sua associação com risco de câncer ainda pouco compreendida. Ocorre que as pesquisas na área da genética são muito dinâmicas, razão pela qual os resultados dos testes precisam sempre dessa visão crítica em sua análise, pois seu significado pode sofrer modificações de acordo com as novas descobertas. Especialmente para outros genes que não o *BRCA1* e o *BRCA2*, estudos relacionados com prevalência, penetrância e fenótipo associado às mutações trarão novas informações para aprimorar a interpretação dos achados.

Sabe-se que o câncer de mama apresenta etiologia multifatorial. Assim, outros fatores de risco, como história pessoal, estilo de vida e características hormonais, também são continuamente estudados, notadamente em relação à sua interferência no desenvolvimento da doença em pacientes portadoras de mutações genéticas. Por último, convém considerar que, apesar de extensa investigação, cerca de 50% dos casos familiares ainda permanecem sem diagnóstico.

ASSESSORIA MÉDICA

Dr. Caio Robledo Costa Quaio
caio.quaio@grupofleury.com.br

Dr. Carlos Eugênio Fernandez de Andrade
carlos.andrade@grupofleury.com.br

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

Na era do **colesterol sem jejum**

Com as recentes mudanças em relação à coleta do perfil lipídico sem a necessidade do jejum de 12 horas, como devo proceder em relação à interpretação clínica dos resultados?

No fim de 2016, foi lançado o Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico com o objetivo de estabelecer os critérios para a flexibilização do jejum para a avaliação do perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, não HDL e triglicérides). Segundo o documento, essa revisão se baseou em diferentes motivações, entre elas a maior praticidade dos testes, a amplitude de horários de coleta e a maior segurança no estado pós-prandial para diabéticos em uso de insulina – dado o risco de hipoglicemia –, gestantes, crianças e idosos, o que minimiza intercorrências e aumenta a adesão à realização dos exames.

Além disso, a determinação do perfil lipídico não sofre alterações significativas se realizada no estado pós-prandial ou no de jejum. Apesar de haver aumento nos triglicérides em indivíduos alimentados, tal elevação é pouco relevante quando se considera uma refeição usual não sobrecarregada em gordura, havendo a possibilidade de ajustar os valores de referência.

Assim, nos adultos com mais de 20 anos, os níveis desejáveis de colesterol total e de HDL são os mesmos na coleta com ou sem jejum de 12 horas (<190 mg/dL e >40 mg/dL, respectivamente). A presença de colesterol total >310 mg/dL pode ser indicativa de hipercolesterolemia familiar. Já para os triglicérides, o nível desejável é <150 mg/dL e <175 mg/dL, com e sem jejum, respectivamente. Se a concentração dessa gordura estiver >440 mg/dL sem jejum, o médico solicitante deve pedir outra avaliação com jejum de 12 horas.

É sempre importante ressaltar que a definição sobre a coleta desses testes com ou sem jejum de 12 horas cabe ao médico. As sociedades científicas sugerem apenas que o paciente seja orientado no momento da consulta e que a instrução conste no pedido médico.

Valores de alvo terapêutico para LDL e não HDL, com ou sem jejum de 12 horas, conforme avaliação de risco cardiovascular, para adultos com mais de 20 anos

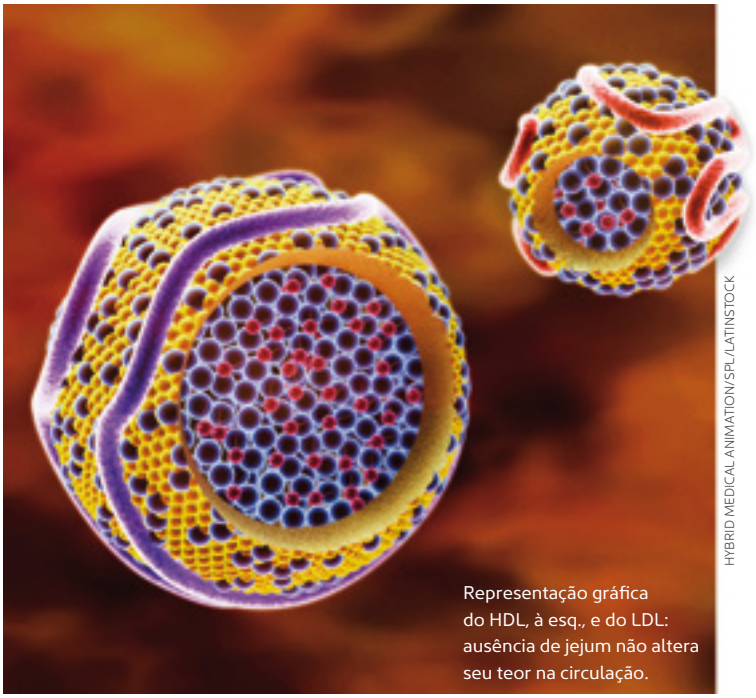
Categoria de risco	LDL (mg/dL)	Não HDL (mg/dL)
Baixo	<130	<160
Intermediário	<100	<130
Alto	<70	<100
Muito alto	<50	<80

Valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para crianças e adolescentes

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol total*	<170	<170
HDL	>45	>45
Triglicérides**		
(0-9 anos)	<75	<85
(10-19 anos)	<90	<100
LDL	<110	<110

*Um resultado de colesterol total >230 mg/dL pode ser indicativo de hipercolesterolemia familiar.

**Quando os níveis de triglicérides estiverem >440 mg/dL (sem jejum), o médico solicitante deve solicitar outra coleta com jejum de 12 horas.



HYBRID MEDICAL ANIMATION/SPL/LATINSTOCK

Representação gráfica do HDL, à esq., e do LDL: ausência de jejum não altera seu teor na circulação.

Para saber mais, acesse:
http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf

Dr. Nairo Massakazu Sumita e ***Dr. Gustavo Loureiro***,
assessores médicos do Fleury em Bioquímica Clínica

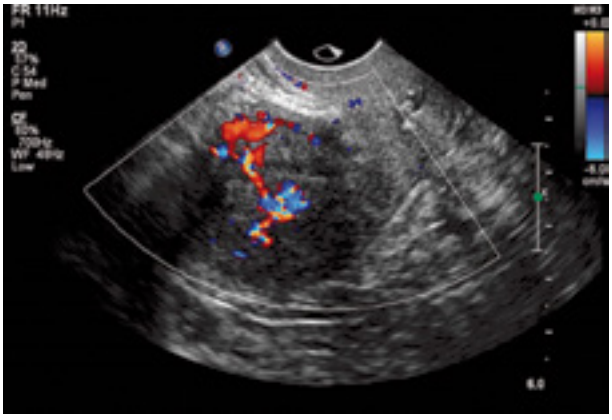
nairo.sumita@grupofleury.com.br
gustavo.loureiro@grupofleury.com.br

Adenocarcinoma do endométrio

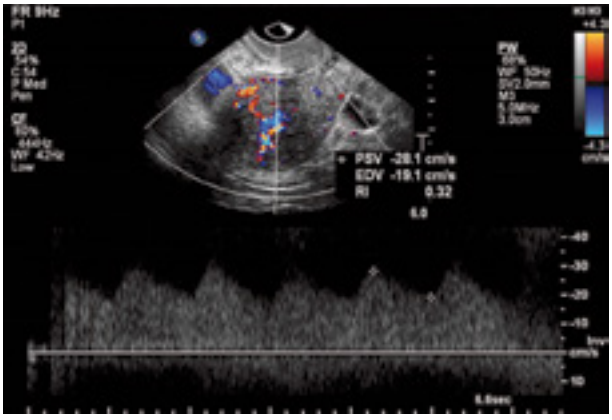
Diante de suspeita, a combinação de ultrassom, histeroscopia com biópsia e estudo anatomopatológico permite a confirmação diagnóstica na maioria dos casos

ARQUIVO FLEURY

Corte sagital do útero mostra espessamento endometrial.



Estudo com Doppler colorido: hipervascularização do endométrio, mais evidente no folheto posterior.



Avaliação com Doppler espectral demonstra fluxo de baixa resistência.

O CASO

Paciente do sexo feminino, 68 anos, GII PII A0, com menarca aos 11 anos e menopausa aos 46 anos, procurou o ginecologista com queixa de sangramento vaginal pós-menopausa. Tinha história de terapia de reposição hormonal até 12 anos antes, tendo passado a usar estriol creme vaginal desde então. Saiu da consulta com encaminhamento para avaliação ultrassonográfica.

Ultrassonografia

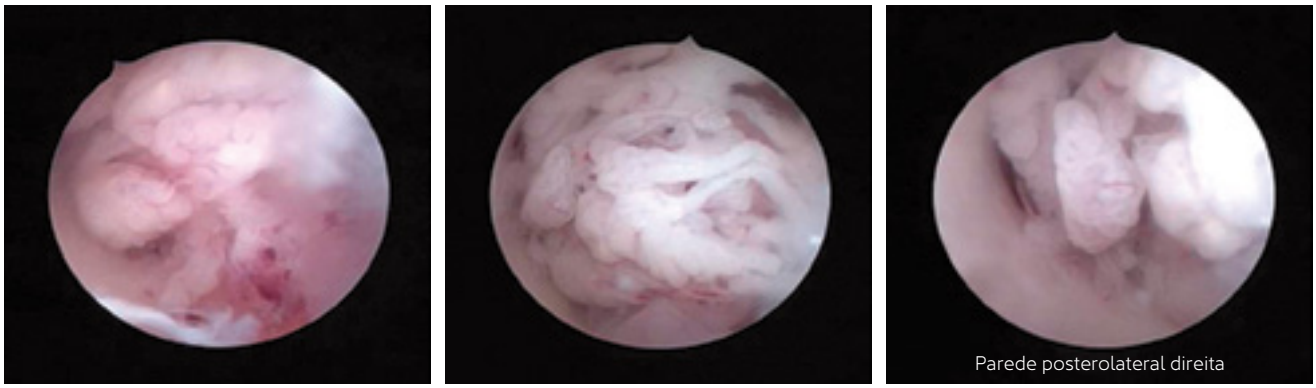
Feito por via transvaginal, o ultrassom apontou útero de dimensões normais, miométrio homogêneo e espessamento do eco endometrial com 13 mm – o valor normal vai até 5 mm. Ao estudo complementar com Doppler colorido, observou-se hipervascularização mais acentuada no folheto posterior do endométrio, na região fundocorporal da cavidade. Diante disso, foi sugerida complementação com histeroscopia e biópsia de endométrio.

Exame anatomopatológico

Os cortes histológicos mostraram neoplasia epitelial com células cuboidais de núcleos de volume aumentado, com hipercromasia e nucléolos evidentes, dispostas em arranjo glandular e viloso, com áreas de diferenciação escamosa. O estudo acusou a presença de mitoses atípicas, consistentes com adenocarcinoma endometrioide, também com áreas de diferenciação escamosa (grau 1 histológico, grau 2 nuclear).

Detalhe da neoplasia, com áreas com formação de glândulas (à esq.) e de diferenciação escamosa (região central, à dir.) (HE, 20x).

Neoplasia com proliferação de glândulas endometriais complexas (HE, 40x).

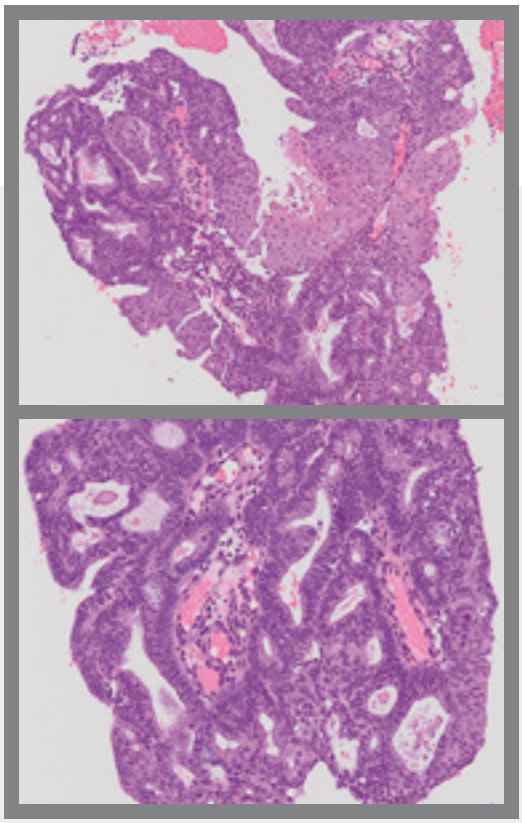


ARQUIVO FLEURY

Imagens histeroscópicas evidenciam a formação de aspecto neoplásico, com neovascularização e vasos atípicos.

Histeroscopia

O exame revelou cavidade uterina de morfologia distorcida devido à presença de formação volumosa, de aspecto neoplásico, com neovascularização exuberante, inserida em parede corporal posterior, local de realização da biópsia dirigida. Por sua vez, as paredes laterais e anterior estavam livres, revestidas por endométrio de aspecto atrófico.



ARQUIVO FLEURY

A DISCUSSÃO

O adenocarcinoma de endométrio

O câncer endometrial é uma das neoplasias malignas do trato genital feminino mais frequentes em países desenvolvidos. Mais de 90% dos casos ocorrem em mulheres com idade superior aos 50 anos (com média de idade de 63 anos), contribuindo para 1% a 2% de todas as causas de morte por câncer. No Brasil, é a segunda doença maligna ginecológica mais frequente nas mulheres – a primeira ainda é o tumor do colo uterino –, tendo correspondido a 3,4% de todas as neoplasias na população feminina no ano de 2016, segundo os dados do Inca.

O risco de apresentar adenocarcinoma de endométrio atualmente é de 2,8% (um caso em cada 41 mulheres), o qual, contudo, está em elevação devido ao envelhecimento populacional, ao uso de terapias estrogênicas prolongadas sem oposição por progestágenos e a condições como síndrome dos ovários policísticos, tumores produtores de estrogênios, nuliparidade, ciclos menstruais irregulares, idade precoce de menarca, idade tardia de menopausa, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial. Convém lembrar que há entidades genéticas que também aumentam esse risco, como a síndrome de Lynch e a doença de Cowden.

O sintoma mais comum da neoplasia é a metrorragia, que ocorre em aproximadamente 95% dos casos e sempre deve ser investigada. Afinal, se diagnosticada logo após o início dessa manifestação, em mais de 75% das pacientes a doença ficará restrita ao útero e, portanto, em estágio inicial, com prognóstico favorável e altas taxas de cura por meio de cirurgia e, eventualmente, radioterapia associada.

>

Classificação da doença

Histologia

A classificação tradicional do câncer de endométrio baseia-se em características clínicas, epidemiológicas e endocrinometabólicas, dividindo os casos em carcinoma endometrioide (tipo I) e carcinoma seroso papilífero (tipo II).

A graduação histológica da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, aplicada apenas aos adenocarcinomas endometrioides e mucinosos, avalia o nível de diferenciação da neoplasia, levando em conta características arquiteturais (porcentagem de padrão sólido não glandular e não escamoso) e o grau nuclear. Vale adicionar que a atipia nuclear acentuada aumenta o grau histológico em um ponto. Sendo assim, tem-se:

Grau 1 <5% de padrão sólido
Grau 2 6-50% de padrão sólido
Grau 3 >50% de padrão sólido

Tipo de neoplasia	Carcinoma endometrioide (tipo I)	Carcinoma seroso papilífero (tipo II)
Frequência	¾ dos casos	¼ dos casos
Grau da neoplasia ao diagnóstico	Na maioria, trata-se de neoplasia de baixo grau, limitada ao útero	Neoplasia de alto grau, com pior prognóstico – responde por 40% dos óbitos por câncer de endométrio – e risco significativo de doença extrauterina
Mutações genéticas associadas	Nos genes *PTEN, KRAS* e *PAX2*	No gene *TP53*
Lesão precursora	Hiperplasia endometrial (risco cumulativo de 27,5% de progressão para câncer em 19 anos)	Carcinoma seroso intraepitelial endometrial

Convém ponderar que, quando baseada somente nas características morfológicas, a classificação histológica do câncer de endométrio pode ser complicada, especialmente nos casos de neoplasia pouco diferenciada, de alto grau, razão pela qual há indicação praticamente obrigatória de estudo imuno-histoquímico para confirmação do tipo histológico. Nesse sentido, os marcadores mais utilizados são os receptores hormonais, em geral positivos nos carcinomas endometrioides, com *PTEN* e *p53* negativos, refletindo a perda de expressão das proteínas associadas a esses genes supressores de tumor e reparo do DNA. Outros marcadores avaliados nos painéis imuno-histoquímicos incluem o Ki-67 (proliferação celular), o HNF-1 (expresso em carcinomas de células claras) e o p16 (usualmente expresso nos carcinomas de alto grau do tipo II).

Genética

A partir da publicação dos estudos do *The Cancer Genome Atlas*, em 2013 *(Nature* 2013;497:67-73), demonstrou-se que o uso do sequenciamento e da expressão gênica permite a classificação mais fidedigna e reprodutível dos carcinomas endometriais, com possibilidade de direcionamento mais adequado do tratamento oncológico. Por essa nova tecnologia, ainda não comercialmente disponível no Brasil, os carcinomas do endométrio se dividem em quatro grupos, conforme detalhado na tabela abaixo.

Os quatro grupos de câncer de endométrio, segundo a classificação genômica

	Grupo 1 *POLE* ultramutado	Grupo 2 *MSI* hipermutado	Grupo 3 Baixo número de cópias (endometrioide)	Grupo 4 Alto número de cópias (seroso-*like*)
Taxa de mutação	232×10^{-6}	18×10^{-6}	$2{,}9 \times 10^{-6}$	$2{,}3 \times 10^{-6}$
Aberrações do número de cópias	Poucas	Poucas	Poucas	Numerosas
Instabilidade de microssatélites	Mista (alta, baixa e estável)	Alta; hipermetilação do promotor de MLH1	Estável	Estável
Genes mutados	*POLE*	*PTEN, RPL22, KRAS, ARID5B*	*PTEN, CTNNB1*	*TP53, FBXW7, PPP2R1A*
Histologia	Endometrioide	Endometrioide	Endometrioide	Seroso e endometrioide GH3 (25% dos casos)
Grau histológico	Misto (1, 2 e 3)	Misto (1, 2 e 3)	1 e 2	3
SV livre de progressão	Melhor	Intermediária	Intermediária	Pior

Adaptado de: Kandoth *et al*, 2013 (TCGA).

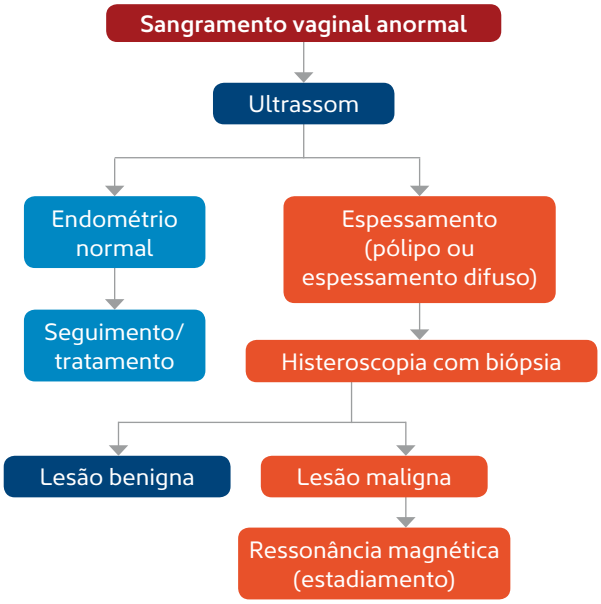
Estadiamento

O sistema de estadiamento para o câncer de endométrio é cirúrgico-patológico e definido após a histerectomia total abdominal, salpingo-oforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e periaórtica e citologia peritoneal. O prognóstico depende da idade da paciente, do tipo e do grau histológico do tumor, da profundidade de invasão no miométrio, do comprometimento cervical e das metástases linfonodais.

Classificação da neoplasia endometrial por estágios evolutivos

	Envolvimento
I	Tumor limitado à cavidade uterina
II	Acometimento do canal cervical
III	Propagação para fora do útero por extensão (metástases vaginais, pélvicas, citologia peritoneal positiva e linfonodos pélvicos ou paraórticos implicados)
IV	Comprometimento da mucosa de bexiga/reto e presença de metástase a distância ou de linfonodos inguinais metastáticos

Roteiro de investigação do adenocarcinoma endometrial



CONCLUSÃO

O exame de primeira linha na investigação do sangramento vaginal anormal, seja em pacientes na menacme, seja em menopausadas, é a ultrassonografia, de preferência por via transvaginal (exceto em virgens). Se constatado o espessamento do eco endometrial, deve-se prosseguir a pesquisa com a histeroscopia e a biópsia de endométrio.

O diagnóstico do câncer de endométrio exige a biópsia e o estudo anatomopatológico. Atualmente, a histeroscopia diagnóstica configura o método de escolha para a obtenção da amostra de tecido endometrial, uma vez que possibilita a execução de biópsia dirigida sob visão histeroscópica, além de permitir a visualização de toda a cavidade uterina, assim como a avaliação da extensão das lesões endometriais e do acometimento do canal endocervical.

Alguns anos atrás, existiam controvérsias quanto ao uso desse método na suspeita de adenocarcinoma, devido à possível disseminação de células neoplásicas na cavidade endometrial. Contudo, estudos recentes comprovaram que não há alteração no prognóstico da doença, sendo a histeroscopia hoje indicada para diagnosticar e avaliar a amplitude da lesão. Associado à biópsia, o procedimento resulta em economia de tempo para o ginecologista e de custos para a paciente, podendo ainda, no caso do Fleury, ser realizado sob anestesia e em ambiente ambulatorial.

Vale adicionar que a ressonância magnética tem importância no estadiamento dos casos positivos para carcinoma de endométrio, mas não para o diagnóstico, pois não pode diferenciar um espessamento benigno de um maligno.

ASSESSORIA MÉDICA

Anatomia Patológica

Dra. Mônica Stiepcich
monicas@grupofleury.com.br

Histeroscopia

Dra. Patrícia De Luca
patricia.luca@grupofleury.com.br

Ultrassonografia

Dra. Ana Paula Carvalhal Moura
ana.moura@grupofleury.com.br

Retinoblastoma

Tumor maligno ocular mais comum na criança, o retinoblastoma (RTB), de origem nas células em desenvolvimento da retina, tem incidência estimada em 21 a 27 casos por milhão, representando de 2% a 4% dos cânceres infantis. Na grande maioria dos casos, é diagnosticado antes dos 3 anos, embora possa ocorrer em qualquer idade.

A leucocoria, decorrente da perda do reflexo vermelho pupilar consequente à massa tumoral intraocular, é o sinal mais comum da doença, tanto que, em alguns Estados do Brasil, foi instituído o teste do reflexo vermelho nas maternidades. Outros achados incluem o estrabismo, a hiperemia conjuntival e a redução da visão, os quais impõem avaliação imediata da criança pelo oftalmologista.

Do diagnóstico precoce depende o prognóstico do RTB, já que lesões em estágios iniciais são mais facilmente tratadas, com maiores taxas de cura e chances de preservar o globo ocular comprometido. Para tanto, basta o exame oftalmológico acompanhado da fundoscopia indireta com dilatação pupilar – o mapeamento da retina. A ultrassonografia (US), que demonstra as calcificações intratumorais típicas do RTB, e a ressonância magnética (RM), que aponta sinais de extensão para o nervo óptico ou para o sistema nervoso central, também podem ser úteis para identificar o tumor e diferenciá-lo de outras causas.

O RTB foi a primeira neoplasia a ter sua etiologia genética descrita, que consiste, na grande maioria dos casos, em mutações em ambos os alelos do gene *RB1*. Localizado no cromossomo 13, o *RB1* pode ser afetado por um espectro heterogêneo de anormalidades, como deleção e translocação cromossômicas, rearranjos e mais de 900 mutações pontuais.

Cerca de 60% das crianças com retinoblastoma apresentam a doença unifocal e unilateral causada por mutações do *RB1* nas células retinianas. Nos outros 40%, há um defeito germinativo herdado de um dos pais ou por nova mutação no momento da fertilização. Diante da suspeita da forma hereditária, o teste genético se impõe e, no Fleury, pode ser realizado por sequenciamento completo – Sanger ou NGS – de todas as regiões codificantes adjacentes aos éxons do *RB1*, contando com uma análise criteriosa em busca de variantes genéticas patogênicas.

ARQUIVO FLEURY

A genética do retinoblastoma

Para o desenvolvimento do tumor ocular, os dois alelos do gene *RB1* na célula da retina precisam estar mutados. Nos casos não hereditários, uma célula retiniana sofre duas mutações somáticas, causando um tumor unilateral e unifocal. Na forma hereditária, a primeira alteração se dá na célula germinativa embrionária e, portanto, as da retina já apresentam, constitucionalmente, um alelo mutado. Nesses pacientes, o advento de uma mutação somática no alelo remanescente de uma ou mais células retinianas leva ao desenvolvimento de tumores em um ou em ambos os olhos, únicos ou múltiplos e, em geral, ainda no primeiro ano de vida da criança. A forma hereditária do RTB está associada com maior risco de evolução para outras neoplasias, em especial o osteossarcoma, com 50% de chance de transmissão da mutação no *RB1* para os descendentes.

ASSESSORIA MÉDICA

Genética

Dr. Caio Robledo Costa Quaio
caio.quaio@grupofleury.com.br

Dr. Carlos Eugênio Fernandez de Andrade
carlos.andrade@grupofleury.com.br

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

Oftalmologia

Dra. Huang S. Jiun
huang.jiun@grupofleury.com.br

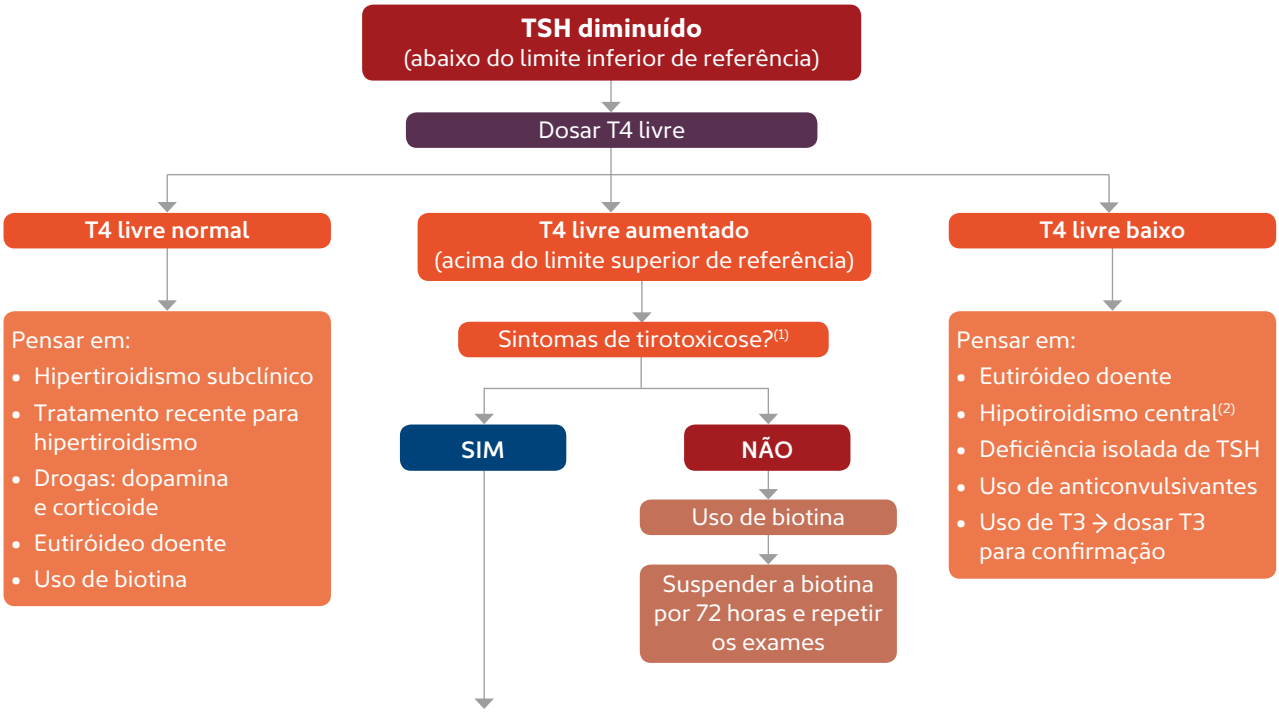
Dra. Margara Zanotele H. de Almeida
margara.zanotele@grupofleury.com.br

Dra. Sung Eun Song
sung.song@grupofleury.com.br

Dra. Vera Regina C. Castanheira
vera.castanheira@grupofleury.com.br

Diagnóstico diferencial de **tirotoxicose**

Diversas condições devem ser consideradas diante dessa suspeita, inclusive o uso de biotina em doses elevadas



	Hipertiroidismo Moléstia de Basedow-Graves	Hipertiroidismo BMNT/BUNT[3]	Uso de L-T4 (tirotoxicose factícia)	Tiroidite destrutiva	Tiroidite subaguda
Dor à palpação	Não	Não	Não	Não	Sim
Alterações oftalmológicas	Sim	Não	Não	Não	Não
TRAB+	Sim (em 80%)	Não	Sim/não	Sim/não	Sim/não
Ac anti-TPO+	Sim (em 60%)	Não	Sim/não	Sim/não	Sim/não
Tiroglobulina	↑	N ou ↑	↓	N ou ↑	↑ ou N
VHS	N ou ↑	N	N	N	↑
Ultrassonografia	Bócio difuso	Nódulo(s) tiroidianos(s)	N ou ecotextura heterogênea	Ecotextura heterogênea	Predomina hipoecogenecidade
Cintilografia	Captação difusa	Captação nos nódulos	↓ captação	↓ captação	↓ captação

[1] Nervosismo, sudorese excessiva, intolerância ao calor, palpitação, fadiga, perda de peso, dispneia, fraqueza, aumento do apetite, queixas oculares, edema de membros inferiores, hiperdefecação, diarreia e distúrbios menstruais.

[2] Apesar da possibilidade de o TSH estar diminuído, o mais frequente, no hipotiroidismo central, é o achado de nível normal/aumentado de TSH.

[3] BMNT = bócio multinodular tóxico; BUNT = bócio uninodular tóxico.

N = normal ↑ aumento ↓ redução

ASSESSORIA MÉDICA

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

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

Dra. Milena Teles
milena.teles@grupofleury.com.br

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

Adenoma de paratiroide e retenção tardia na cintilografia: uma associação cada vez menos comum

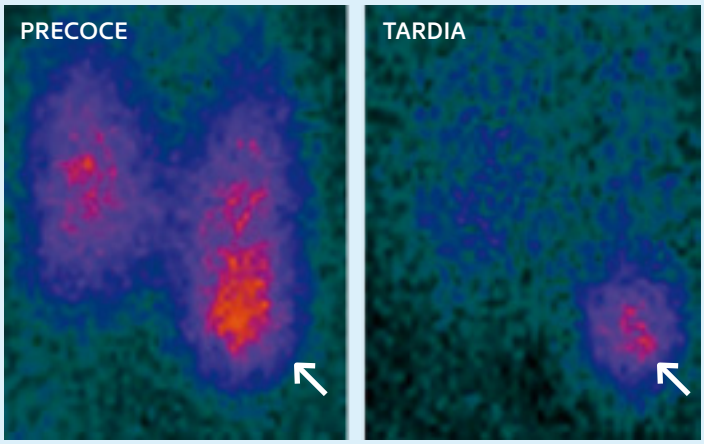
Já que o tratamento definitivo do hiperparatiroidismo primário (HPP) é cirúrgico, a cintilografia das paratiroides (CP) tem papel fundamental na localização do adenoma dessa glândula, especialmente em casos de lesão ectópica ou com localização cervical profunda. Contudo, apesar de se dar grande importância para a retenção do sestamibi nas imagens tardias, a literatura mostra que nem todos os casos preenchem esse critério.

Diante de tal constatação, a equipe de médicos nucleares do Fleury desenvolveu um estudo para avaliar a prevalência da retenção tardia em pacientes com HPP, além de relacioná-la a outras variáveis como idade, sexo, tempo da imagem tardia e níveis séricos de cálcio (Ca) e paratormônio (PTH). Para tanto, foram selecionadas 143 cintilografias de pacientes com HPP que haviam realizado as dosagens séricas de Ca e PTH em período próximo ao do exame de imagem. As variáveis mencionadas passaram por análise do teste exato de Fisher e regressão logística, tendo sido considerado significativo $p<0,05$.

A retenção tardia foi observada em apenas 53,8% dos pacientes. Na análise por regressão logística, valor do Ca e menores idade e tempo de aquisição da imagem tardia apresentaram associação independente com maior retenção do radiofármaco e, ao categorizar as variáveis, nível de Ca superior a 10,3 mg/dL, imagens abaixo de duas horas e valor de PTH maior que 80 pg/mL também mostraram contribuição independente.

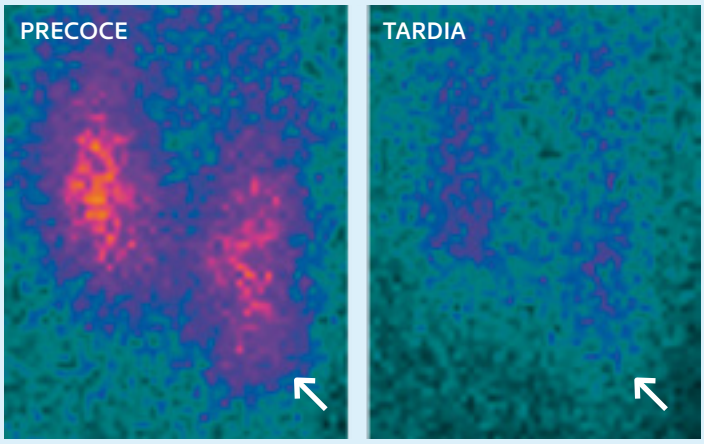
De acordo com o assessor médico do Fleury em Medicina Nuclear, Marco Antônio Condé de Oliveira, embora a retenção tardia seja importante, outros elementos devem ser considerados para uma localização acurada do adenoma de paratiroide. "Os casos com HPP e valores de Ca não muito elevados e imagens tardias com mais de duas horas, por exemplo, foram associados com ausência de retenção, o que reforça a relevância das imagens Spect e da correlação anatômica com a tomografia", sustenta.

Autores: Oliveira, MAC; Lapa, FV; Alexandre, LM; Maeda, SS; Smanio, PEP.

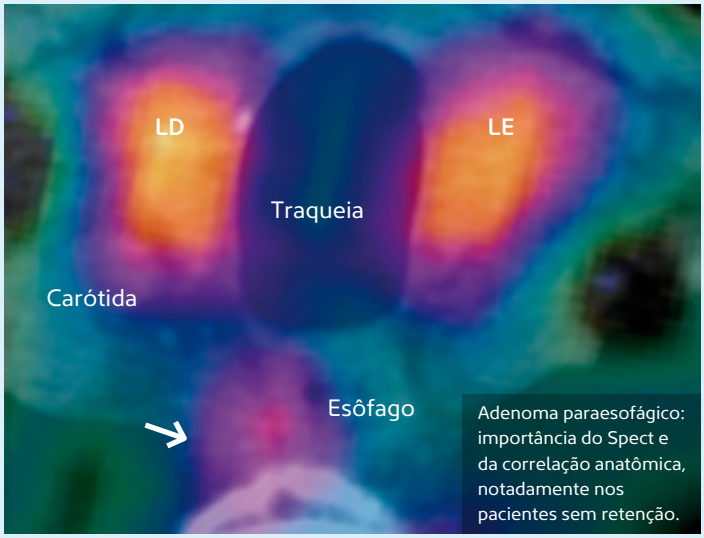


ARQUIVO FLEURY

Adenoma de paratiroide com retenção tardia.



Adenoma de paratiroide sem retenção tardia.



Adenoma paraesofágico: importância do Spect e da correlação anatômica, notadamente nos pacientes sem retenção.

Estudo busca identificar **marcadores de microcefalia** por Zika vírus

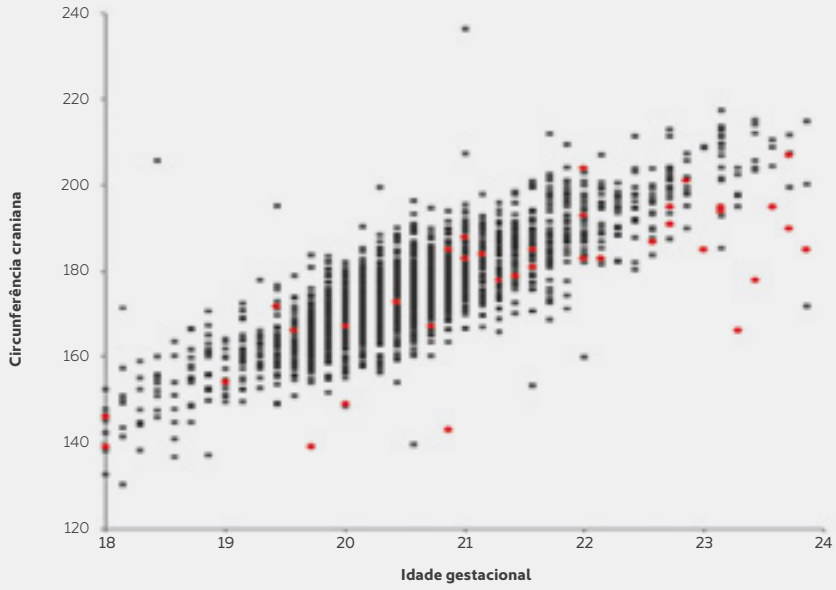
O diagnóstico de microcefalia antes do terceiro trimestre de gravidez é difícil. Para investigar se uma combinação de marcadores ultrassonográficos seria capaz de rastrear esses casos no segundo trimestre de gestação, pesquisadores do Fleury, em parceria com colegas da Universidade Federal da Bahia, realizaram um estudo em 36 fetos com diagnóstico pré-natal de microcefalia, fechado na Bahia durante o surto de Zika vírus, em 2015, e em 1961 fetos normais (controles).

O grupo converteu a medida da circunferência craniana (de 18 a 23 semanas + 6 dias) em escore-Z, de acordo com a curva de Intergrowth, assim como a razão entre circunferência da cabeça (CC)/circunferência abdominal (CA) e a razão entre comprimento do fêmur (F)/perímetro cefálico, de acordo com a regressão dessas variáveis nos controles. Em todos os casos, levou-se em conta a presença ou a ausência de achados ultrassonográficos adicionais, como ventriculomegalia, disgenesia do corpo caloso, anormalidades da fossa posterior, pés tortos, artrogripose e calcificações. Os fetos com alterações ao ultrassom ou com CC inferior a -2 DP foram considerados positivos. Os pesquisadores estimaram as taxas de detecção e de falso-positivos tanto para esse modelo quanto para um segundo modelo, incluindo a adição das relações CC/CA (inferior a -2 DP) e F/CC (superior a 2 DP) como critérios adicionais.

Os resultados evidenciaram CC abaixo de -2 DP em 25% (9/36) dos casos e em 4,5% (88/1961) dos controles, razão CC/CA menor que -2 DP em 8,3% (3/36) dos casos e em 1,4% (28/1961) dos controles e razão F/CC acima de 2 DP em 25% (9/36) dos casos e em 2,9% (57/1961) dos controles. Achados ultrassonográficos adicionais apareceram em 55% (20/36) dos fetos. Tomando como base um modelo no qual todos os casos com CC inferior a -2 DP ou com alterações ao ultrassom fossem considerados positivos, a taxa de detecção alcançaria 63,9%, mediante uma taxa de falso-positivos de 4,5%. A adição das relações CC/CA abaixo de -2 DP ou F/CC acima de 2 DP aumenta a taxa de detecção para 69,4%, à custa de uma elevação dos falso-positivos para 7,9%.

"Esses dados mostram que o rastreamento de microcefalia no segundo trimestre tem desempenho limitado se restrito à avaliação biométrica", assinala o assessor médico do Fleury em Medicina Fetal, Javier Miguelez. Assim, prossegue, o foco da investigação deve ser a busca dos achados ultrassonográficos adicionais e, em casos com epidemiologia positiva, a avaliação ultrassonográfica seriada.

Autores: Miguelez, J; Freire, EBA; Carvalho, MHB; Barreto, EQS; Sarno, M; Pimentel, K.



Distribuição de medidas da CC no segundo trimestre (de 18 sem a 23 sem + 6 dias) em 1961 fetos normais (preto) e em 36 fetos com diagnóstico de microcefalia, feito durante o surto de Zika vírus em 2015, na Bahia (vermelho).

ARQUIVO FLEURY

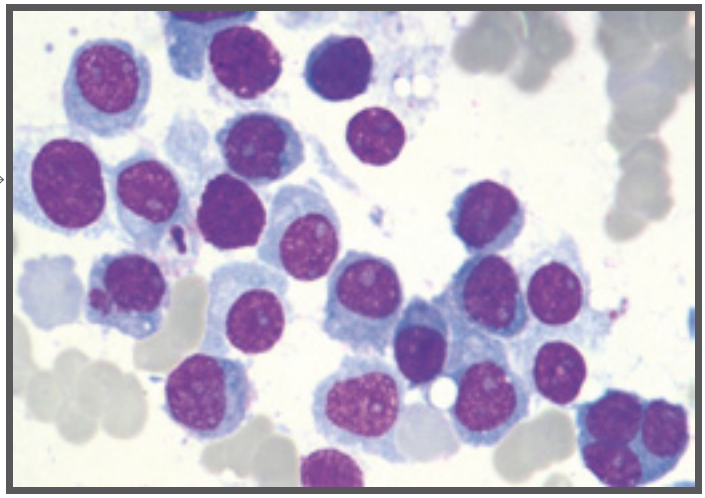
Critérios diagnósticos para o **mieloma múltiplo**

A crescente a importância dos métodos de imagem de corpo inteiro na investigação da doença

Para a avaliação diagnóstica correta do mieloma múltiplo (MM), é essencial combinar os achados clínicos, os exames laboratoriais, a biópsia de medula óssea e os métodos de imagem. O diagnóstico dessa condição baseia-se na infiltração de plasmócitos clonais na medula óssea, na detecção e na quantificação de proteína monoclonal (proteína M) no soro ou na urina e na evidência de lesões em órgãos-alvo, particularmente hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas, conhecidas pela sigla em inglês CRAB, de *calcium, renal, anemia, bone*. A presença de plasmócitos clonais deve ser documentada em todos os pacientes por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo.

No diagnóstico do MM, diferentemente de outras doenças malignas, uma das maiores dificuldades se deve à necessidade de definição clinicopatológica da doença. Assim, até há pouco tempo, só era possível chegar a uma conclusão diagnóstica diante de manifestações clínicas de dano a órgãos-alvo. Essa complexidade impossibilitava ainda a instituição do tratamento antes do surgimento das lesões. Até 2014, utilizavam-se os critérios diagnósticos estabelecidos em 2003 pelo International Myeloma Working Group (IMWG), os quais, embora aceitáveis, pois os tratamentos disponíveis eram restritos, tinham efeitos colaterais significativos e não demonstravam benefício clínico em intervenções precoces.

Contudo, após o surgimento de melhores opções terapêuticas, que evidenciaram um retardo na progressão da doença e uma melhora na sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo assintomático (MMA ou SMM, do inglês *smouldering myeloma)* de alto risco tratados precocemente, esses critérios diagnósticos ficaram insuficientes. Além disso, houve grandes avanços nas áreas de laboratório e de imagem, o que implicou a atualização dos critérios CRAB em variáveis específicas. Dentro desse novo contexto, tornou-se fundamental a identificação de biomarcadores para caracterizar subgrupos de pacientes com MMA com alto risco de progressão da doença e dano a órgãos-alvo.



ARQUIVO FLEURY

Mielograma evidencia a infiltração de plasmócitos em um caso de MM.

Exames laboratoriais para avaliação diagnóstica do MM

- Hemograma
- Dosagem de ureia, creatinina e eletrólitos
- Eletroforese de proteínas
- Imunofixação sérica
- Pesquisa de cadeias leves de imunoglobulinas livres no soro
- Dosagem de imunoglobulinas
- Urina de 24 horas para realização de eletroforese e imunoeletroforese
- DHL, albumina e beta-2-microglobulina
- Mielograma
- Biópsia de medula óssea e imuno-histoquímica
- Imunofenotipagem por citometria de fluxo
- Cariótipo e FISH

Sobre o mieloma múltiplo

Doença proliferativa de plasmócitos clonais, citogeneticamente heterogênea, o MM é a segunda entidade mais comum entre as neoplasias hematológicas e corresponde a 1% de todos os tipos de câncer. A média etária ao diagnóstico é de 65 anos, mostrando-se pouco mais frequente em homens do que em mulheres. Em quase todos os pacientes, o MM se desenvolve a partir de uma condição pré-maligna denominada gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI ou MGUS, do inglês, *monoclonal gammopathy of undetermined significance)*, presente em cerca de 3% a 4% da população acima de 50 anos. A taxa de progressão da GMSI para MM é de cerca de 0,5% a 1,0% por ano, mas o risco sofre influência da concentração e do tipo de proteína monoclonal, da relação da cadeia leve comprometida *versus* a não comprometida, da plasmocitose medular, da imunoparesia e do imunofenótipo das células plasmáticas clonais.

O MMA constitui um estágio clínico intermediário entre a GMSI e o MM, no qual o risco de progressão para doença maligna nos primeiros cinco anos após o diagnóstico é maior, em torno de 10% ao ano. Assim como na GMSI, há necessidade da ausência dos critérios CRAB para o diagnóstico do MMA, mas o que o diferencia da primeira é a porcentagem de plasmócitos (>10%) na medula óssea, bem como o nível sérico de proteína monoclonal (≥3 g/dL). Biologicamente muito heterogêneo, o MMA inclui pacientes similares aos que têm GMSI, com baixa taxa de progressão, e também aqueles que desenvolvem sintomas clínicos e dano a órgãos-alvo nos dois primeiros anos do diagnóstico. Infelizmente, não existe um único achado patológico ou molecular que possa ser usado para distinguir os pacientes com MMA que têm somente células plasmáticas clonais pré-malignas daqueles com MM com células clonais malignas.

Definição de doença óssea

Já que inúmeros trabalhos demonstram a baixa sensibilidade do estudo radiográfico (RX) na identificação de lesões ósseas focais, o IMWG, em sua última atualização, modificou os critérios CRAB para doença óssea, que agora passou a ser caracterizada pela presença de uma ou mais lesões líticas de tamanho ≥5 mm, identificadas no estudo radiográfico e/ou na tomografia computadorizada (TC) de baixa dose e/ou no exame de PET/CT. Nessa atualização, o IMWG excluiu a osteoporose com fraturas compressivas dos critérios de doença óssea.

Critérios diagnósticos revisados para mieloma múltiplo e mieloma múltiplo assintomático

Eventos definidores de MM

- Evidência de dano em órgãos-alvo que possa ser atribuído à doença proliferativa de plasmócitos:
  - Hipercalcemia: cálcio sérico > 1 mg/dL acima do limite superior da normalidade ou >11 mg/dL
  - Insuficiência renal: *clearance* de creatinina <40 mL/min ou creatinina sérica >2 mg/dL
  - Anemia: hemoglobina >20 g/L abaixo do limite inferior da normalidade ou <100 g/L
  - Lesões ósseas: ≥1 lesão lítica no RX, na TC ou no exame de PET/CT
- Um ou mais dos seguintes biomarcadores de malignidade:
  - Plasmócitos monoclonais na medula óssea ≥60%
  - Relação da cadeia leve afetada *versus* não afetada ≥100, desde que a concentração absoluta da cadeia leve afetada seja ≥100 mg/L
  - Mais de uma lesão focal ≥5mm na ressonância

Eventos definidores de MMA

Ambos os critérios abaixo devem ser encontrados:

- Plasmócitos monoclonais na medula óssea entre 10% e 60% e/ou proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) ≥30 g/L ou proteína monoclonal urinária ≥500 mg em 24h
- Ausência de eventos definidores de MM ou de amiloidose

Ref.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-48.

>

A contribuição dos exames de imagem

Estudo radiográfico do esqueleto

Apesar de sua ampla disponibilidade, o exame de RX mostra-se pouco sensível na identificação de lesões ósseas focais, pois precisa haver uma destruição óssea local de 30% a 50% para que o método flagre as alterações. Essa sensibilidade é significativamente menor no esqueleto axial, região em que as lesões são mais comuns. Atualmente, a radiografia para o diagnóstico do MM só se justifica se os demais métodos de imagem não estiverem disponíveis.

Tomografia computadorizada de corpo de baixa dose (TCBD)

A TCBD tem sensibilidade superior à do estudo radiográfico do esqueleto na identificação de lesões ósseas focais associadas ao MM, principalmente as localizadas no esqueleto axial, e sensibilidade semelhante à da ressonância magnética (RM) e do exame de PET/CT, tendo sido incluída na última atualização dos critérios diagnósticos pelo IMWG.

A dose total de radiação utilizada corresponde aproximadamente ao dobro da dose de um estudo radiográfico do esqueleto e, de forma comparativa, é menor que a dose de uma TC convencional do abdome total. Apesar da baixa radiação, o estudo faz ótima avaliação de toda a estrutura óssea – uma varredura da cabeça até a perna proximal – e consegue detectar pequenas lesões focais, com excelente correlação interobservador, sem necessidade de administração de contraste.

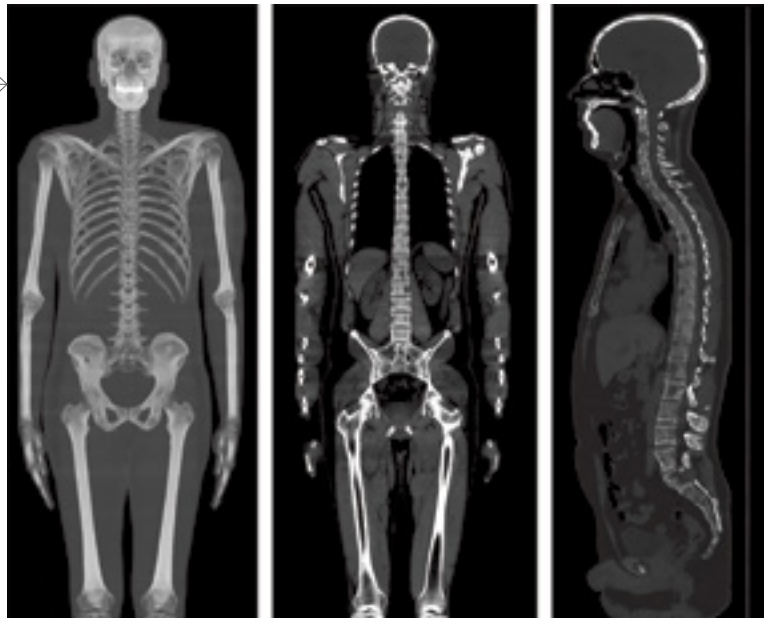
Os novos equipamentos tomográficos permitem a aquisição de todo o estudo em poucos segundos e reconstruções multiplanares de alta qualidade, que auxiliam a diferenciação de lesões líticas do MM de outras lesões focais tipicamente benignas e não relacionadas à doença em investigação. Esse método, só recentemente incluído no organograma diagnóstico e já disponível no Fleury, substitui com vantagens o RX do esqueleto.

Ressonância magnética de corpo (RMCP)

A RM consegue identificar a infiltração da medula óssea mesmo sem a presença de lesão óssea focal e/ou antes de seu desenvolvimento, o que não é possível no RX e na TC, configurando, portanto, o método mais sensível nesse contexto. A sequência de difusão realizada na RMCP apresenta elevada sensibilidade para a detecção das lesões ósseas relacionadas ao MM, que aparecem com alto sinal devido à restrição do movimento browniano das moléculas de água no interior da lesão, consequência de sua rica celularidade. Assim, com imagens altamente sensíveis, a administração de contraste perde importância, ficando restrita a casos específicos e com condição clínica favorável.

Com base nos achados dos estudos de Hillengass *et al.* (2010) e Kastritis *et al.* (2014), o IMWG, em seu último consenso, definiu que os pacientes com MMA com mais de uma lesão óssea focal maior que 5 mm na RM devem ser considerados portadores de MM sintomático, sendo necessário o estabelecimento de tratamento, visto que esses indivíduos podem apresentar taxa de progressão para a forma sintomática de cerca de 70%, em dois anos. O IMWG sugere também que todos os pacientes com MMA sejam submetidos à RMCP ou, alternativamente, quando esta não estiver disponível, de RM de coluna total e bacia. Caso se identifique apenas uma lesão focal ou duas lesões menores que 5 mm, a evolução deve ser controlada em três a seis meses. Quanto ao padrão difuso identificado na ressonância sem lesões focais, acredita-se que estudos adicionais sejam necessários antes da incorporação desse achado nos critérios de definição de MM.

Vale adicionar que a RM é igualmente o método de escolha na avaliação de paciente com MM com dor, tanto no esqueleto axial quanto no apendicular, e na avaliação de compressão medular ou radicular, de fraturas vertebrais e de lesões extraósseas, bem como na pré-radioterapia.



ARQUIVO FLEURY

TCBD com lesões líticas típicas do mieloma múltiplo, observadas nos corpos vertebrais de todos os segmentos da coluna vertebral, asa sacral direita, arcos costais, esterno, calota craniana e ilíaco direito.

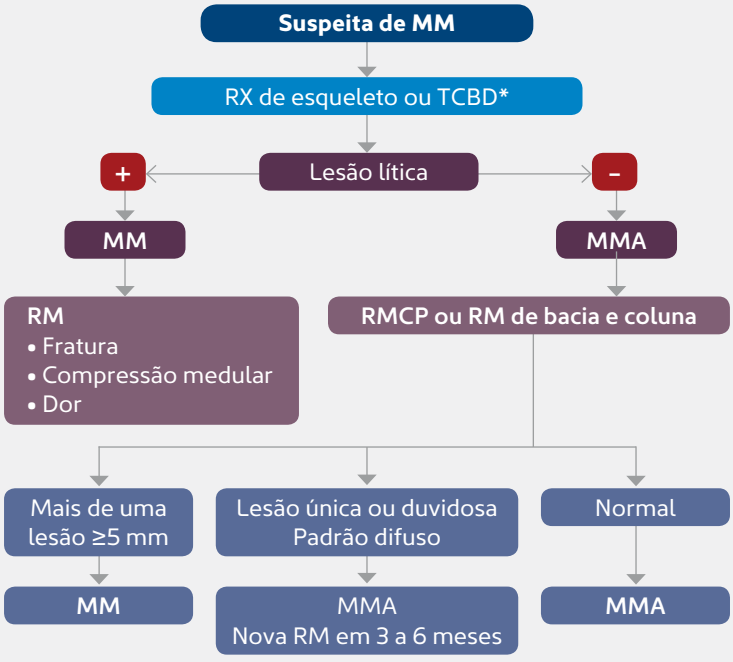
ARQUIVO FLEURY

RMCP com sequências T1, Stir, T1 pós-contraste e difusão.

Perspectivas

A atualização dos critérios diagnósticos de GMSI, MMA e MM sintomático representa importante mudança de paradigma da abordagem da doença. Essas alterações permitem a instituição de tratamento precoce, antes que surjam lesões em órgãos-alvo, em pacientes selecionados que estejam em risco iminente de progressão sintomática. Além de contribuírem nesse cenário, os avanços tecnológicos nos exames de imagem podem fornecer novas formas de monitoramento dessa neoplasia e avaliação de resposta à terapia.

Organograma dos exames de imagem na avaliação inicial do mieloma múltiplo



* É preferível usar a TCBD, reservando o RX para cenários em que a TCBD não estiver disponível. O IMWG também coloca o exame de PET/CT como alternativa nessa etapa.

ASSESSORIA MÉDICA

Diagnóstico por imagem

Dr. Alipio Gomes Ormond Filho
alipio.ormond@grupofleury.com.br

Dr. Marcelo Astolfi Caetano Nico
marcelo.nico@grupofleury.com.br

Dr. Marco Tulio Gonzalez
marco.gonzalez@grupofleury.com.br

Hematologia

Dr. Alex Freire Sandes
alex.sandes@grupofleury.com.br

Dr. Edgar Gil Rizzatti
edgar.rizzatti@grupofleury.com.br

Dra. Maria de Lourdes Chauffaille
mlourdes.chauffaille@grupofleury.com.br

Dr. Matheus Vescovi Goncalves
matheus.goncalves@grupofleury.com.br

Resposta do caso de **desconforto e náuseas após teste ergométrico normal**

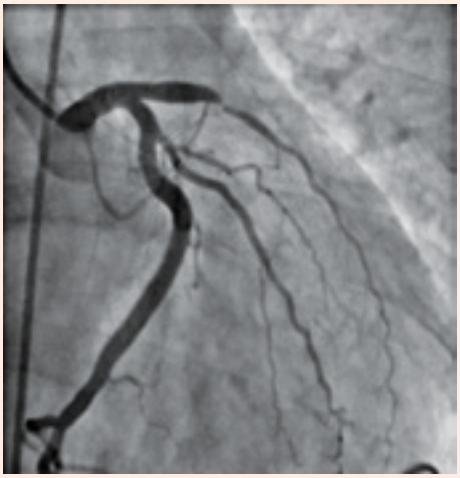
O ECG evidenciou ritmo taquicárdico, ausência de ondas P e complexos QRS alargados, ou seja, um distúrbio da condução intraventricular. Os achados, associados ao quadro clínico apresentado, estão intimamente relacionados com síndrome isquêmica miocárdica instável.

Durante a evolução da isquemia transmural, o paciente teve complicações como disfunção ventricular esquerda (Killip II), taquiarritmia supraventricular, distúrbio intermitente da condução intraventricular e episódios de taquicardia ventricular não sustentada, que constituem indicadores de maior mortalidade.

Diante disso, o médico responsável pelo teste instituiu tratamento imediato para síndrome coronariana aguda com oxigênio, ácido acetilsalicílico 200 mg VO, Isordil® 5 mg sublingual e morfina, com monitoração e avaliação hemodinâmica contínuas. Na evolução, o paciente apresentou taquicardia ventricular não sustentada, controlada com amiodarona. Cerca de nove minutos após o término do exame, os ECG seriados evidenciaram supradesnivelamento do segmento ST de até 5 mm, de V1 a V6, em I e aVL, quadro compatível com infarto agudo do miocárdio anterior extenso. Nesse momento, o paciente manifestou quadro de congestão pulmonar, com desconforto respiratório intenso, atenuado com diuréticos e vasodilatadores.

Com essas medidas iniciais, houve melhora do supradesnivelamento do segmento ST, mas não dos sintomas. Assim, o paciente pôde ser transferido em ambulância UTI para hospital terciário, no qual passou por cineangiocoronariografia, que evidenciou obstrução de 99% da artéria descendente anterior, e por angioplastia com colocação de *stent*. O procedimento foi bem-sucedido e o indivíduo hoje é considerado classe funcional I (NYHA).

ECG aponta supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V6, I e aVL.



Cineangiocoronariografia mostra artéria descendente anterior subocluída.

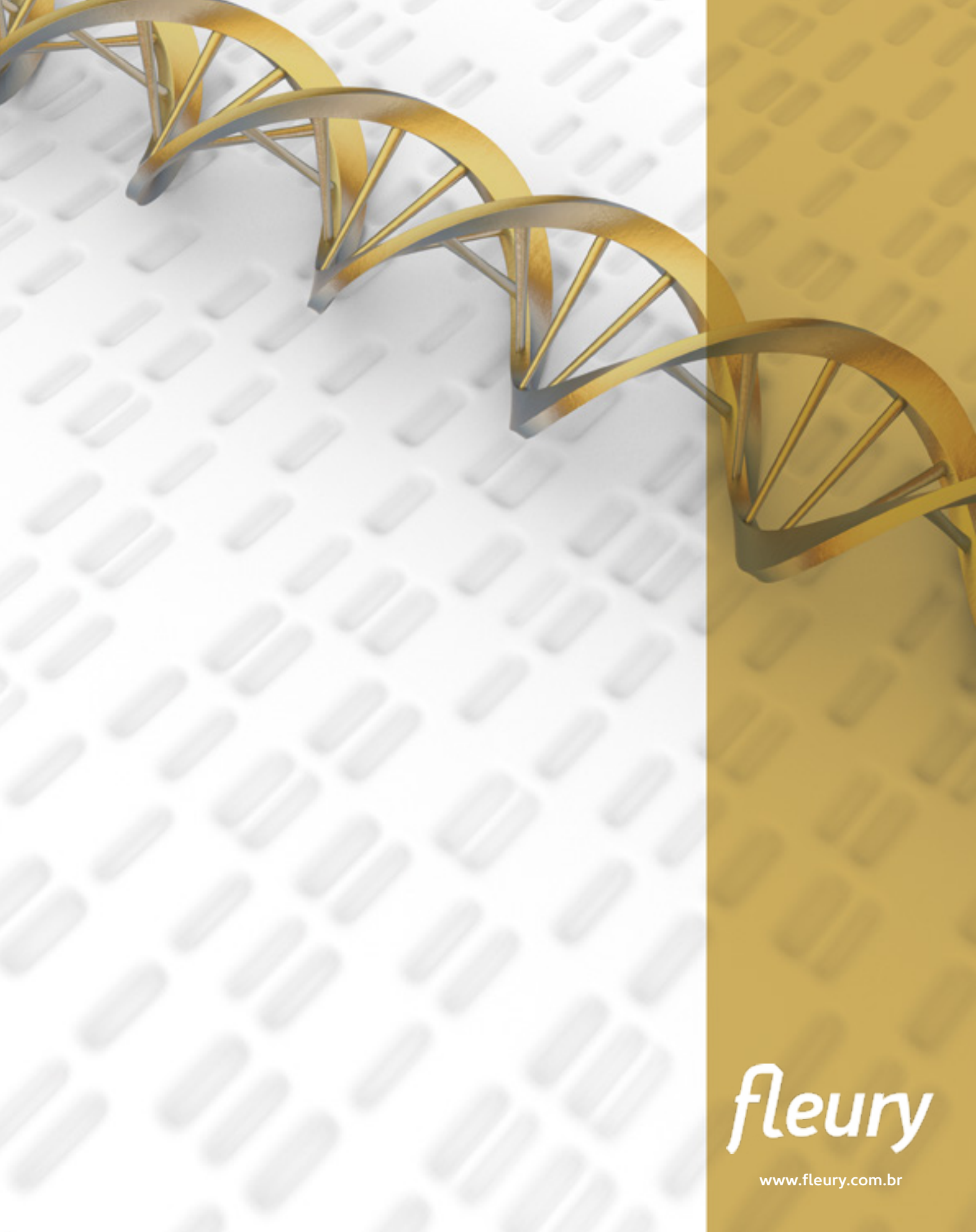
ARQUIVO FLEURY

Resultado final da abordagem, após angioplastia.

A extensão do risco

Eventos cardiovasculares graves são infrequentes durante o teste ergométrico. Os dados confirmam que até um evento como infarto do miocárdio ou morte ocorre a cada 10.000 testes. Apesar de se tratar de um risco considerado mínimo para o procedimento, o presente caso exemplifica uma intercorrência cardíaca grave, com alto risco de mortalidade, reforçando a necessidade de que o exame seja feito por cardiologistas aptos a interpretar os valores preditivos positivos e negativos do teste e treinados nos padrões internacionais de atendimento às emergências cardiovasculares e em serviços em que haja medidas técnicas e de segurança adequadas. Além disso, o procedimento precisa ser apropriadamente indicado, com cuidadosa consideração de contraindicações.

Responsável Técnico Fleury: Dr. Edgar Gil Rozzatti – CRM SP 94199
RESULTADO DE EXAMES, AGORA NA PALMA DA SUA MÃO.
TER ACESSO EXCLUSIVO EM QUALQUER LUGAR É PARA O BEM DO SEU PACIENTE.
Chegou o novo APP Fleury para médicos. Baixe agora e consulte resultados direto de seu smartphone, com o laudo evolutivo de exames e outras facilidades exclusivas. Tudo para o bem de quem você cuida. Afinal, com saúde o seu paciente pode fazer aquilo que quiser.
#SAÚDEÉPODER
App Store
Google play
fleury
www.fleury.com.br/medicos
FleuryMedicinaeSaude.Medicos
Central de Atendimento exclusiva para médicos: (11) 3179-0822


fleury
www.fleury.com.br