fleury medicina e saúde

*revista médica*

ano 5 | edição 3 | agosto-setembro 2017

veja também:

**cardiologia**
**endocrinologia**
**genética**
**ginecologia**
**infectologia**
**oncologia**

# Sistema EOS

Com mínima dose de radiação e em poucos segundos, o **método capta imagens** do aparelho locomotor em posição funcional

# Bem-vindos à **tecnologia do futuro**

O objetivo de oferecer soluções diagnósticas completas requer investimentos constantes em pesquisa, em desenvolvimento, em atualização e, claro, em equipamentos. Neste último ponto, queremos destacar o EOS, um sistema de imagem inovador que o Fleury acaba de trazer ao Brasil, ao qual dedicamos a capa desta edição. O método permite obter imagens frontais e de perfil com o paciente em pé, com muita rapidez, proporcionando uma avaliação tridimensional da anatomia esquelética, entre outras vantagens técnicas que você confere a partir da página 18.

Juntamente com um novo tomógrafo que também apresentamos neste número, o EOS vem completar ainda mais o nosso Centro Avançado de Diagnóstico por Imagem Osteomuscular, que atualmente funciona na Unidade Higienópolis. Ali, portanto, você conta com equipamentos desse porte e, claro, com uma equipe médica altamente especializada em diagnósticos de doenças musculoesqueléticas e reumatológicas.

Mas nem tudo é aparelho locomotor nesta oportunidade. Há muito de genética fervilhando em nossas bancadas, especialmente na forma de painéis multigênicos. Entre os novos testes desse tipo, você vai conhecer o de cardiomiopatias hereditárias, desenvolvido pelo Fleury em parceria com o Instituto do Coração do HC-FMUSP, que avalia 74 genes, assim como o da síndrome de Noonan, que analisa 15 genes, e o expandido para câncer hereditário, que sequencia nada menos que 108 genes.

No campo oncológico, a presente revista destaca ainda uma nova ferramenta que disponibilizamos em parceria com a IBM Watson e com a Quest: o Watson Genomics from Quest Core, exame que avalia os 50 genes mais mutados em neoplasias diversas e que, em lugar de diagnósticos, fornece caminhos terapêuticos personalizados, com base nos estudos mais recentes. A chave da Medicina do futuro.

Por último, quero chamar a sua atenção para o texto de atualização, que traz as mais recentes diretrizes da Endocrine Society para o diagnóstico da amenorreia hipotalâmica funcional, que usa mesmo testes clássicos, numa prova de que, em Medicina Diagnóstica, há espaço – e, sobretudo, utilidade – para o novo e para o convencional.

Boa leitura.

ARQUIVO FLEURY

**Dra. Jeane Tsutsui**
Diretora Executiva Médica | Grupo Fleury

**EXPEDIENTE**

ano 5 | edição 3 | agosto-setembro 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)

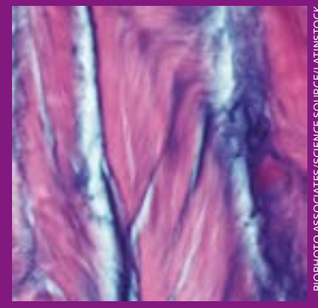
**SUPERVISÃO EDITORIAL**
Fernanda Jansen

**DESIGN GRÁFICO**
Sérgio Brito

**SUPERVISÃO GRÁFICA**
Joaquim Cruz / Grupo Fleury

**IMPRESSÃO**
RR Donnelley

**TIRAGEM**
8.700 exemplares



BIOPHOTO ASSOCIATES/SCIENCE SOURCE/LATINSTOCK

Fibrocartilagem de um disco intervertebral, vista por microscopia, em magnificação de 100 vezes.

FSC

## nesta edição

**MURAL** 7
Núcleo específico atua para evitar riscos durante todo o processo de atendimento

**OPINIÃO DO ESPECIALISTA** 9
A contribuição da triagem genômica por SNP/CGH-*array* na investigação de síndromes genéticas

**ENTREVISTA** 10
Cirurgião oncológico dos EUA relata sua experiência com o Oncotype DX®

**PRÁTICA CLÍNICA** 12
Tomógrafo de última geração facilita intervenções terapêuticas

**PRÁTICA CLÍNICA** 14
Fleury incorpora novos recursos para o manejo do câncer

**ASSESSORIA** 17
Como avaliar um atleta com exames cardiológicos de triagem alterados?

**CAPA** 18
Chega ao Fleury o sistema EOS, uma tecnologia inovadora para diagnósticos ortopédicos

**RELATÓRIO INTEGRADO** 24
A partir de baixa estatura, veja o raciocínio clínico para chegar ao diagnóstico da síndrome de Noonan

**PESQUISA** 28
Estudo do Fleury identifica ponto de corte para definir resistência da *K. pneumoniae* à polimixina B

**ATUALIZAÇÃO** 30
As mais recentes diretrizes diagnósticas para a amenorreia hipotalâmica funcional

**ALGORITMO** 33
O passo a passo para investigar a infertilidade masculina

## Alguns dos nossos especialistas que participaram desta edição:

**CAPA / PRÁTICA CLÍNICA**
**Dr. Alipio Gomes Ormond Filho**,
assessor médico
em Imagem Osteomuscular

**PRÁTICA CLÍNICA**
**Dr. Marco Túlio Gonzalez**,
assessor médico
em Imagem Osteomuscular

**PRÁTICA CLÍNICA**
**Dr. Aloísio Souza Felipe da Silva**,
assessor médico
em Anatomia Patológica

**DÊ O DIAGNÓSTICO**
**Dra. Maria Cristina Meniconi**,
assessora médica
em Anuscopia

**ATUALIZAÇÃO**
**Dr. Antonio Carlos Maia Jr.**,
assessor médico
em Neuroimagem

**ATUALIZAÇÃO / RELATÓRIO INTEGRADO**
**Dra. Maria Izabel Chiamolera**,
assessora médica
em Endocrinologia

**DOENÇAS RARAS / PRÁTICA CLÍNICA / RELATÓRIO INTEGRADO**
**Dr. Carlos Eugênio Fernandez de Andrade**,
assessor médico em Genética

**ASSESSORIA**
**Dra. Paola Smanio**,
assessora médica
em Cardiologia e Medicina Nuclear

**ALGORITMO**
**Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn**,
assessor médico
em Urologia e Reprodução Humana

**ATUALIZAÇÃO / RELATÓRIO INTEGRADO**
**Dra. Rosa Paula Mello Biscolla**,
assessora médica
em Endocrinologia

**CAPA**
**Dr. Flavio Duarte Silva**,
assessor médico em
Imagem Osteomuscular

**RELATÓRIO INTEGRADO**
**Dr. Shri Krishna Jayanthi**,
assessor médico
em Radiologia

**PESQUISA**
**Dr. Jorge Luiz Mello Sampaio**,
assessor médico
em Microbiologia e Infectologia

**PRÁTICA CLÍNICA**
**Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez**,
assessora médica
em Cardiologia Molecular

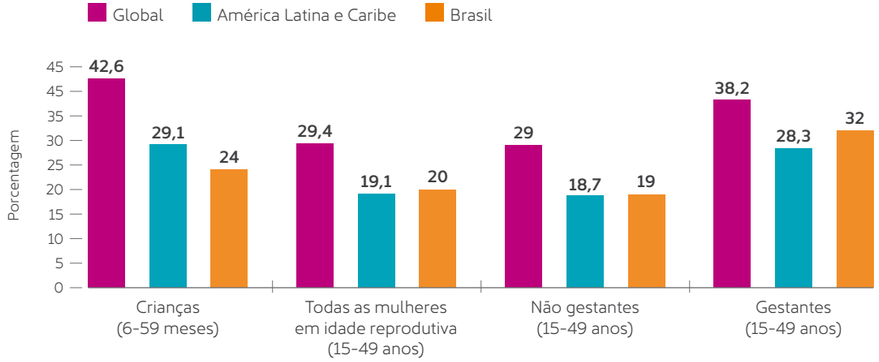
Para saber mais sobre nosso corpo clínico, acesse: **www.fleury.com.br/medicos**

Anemia

# Condição tem prevalência maior em crianças pré-escolares e mulheres em idade reprodutiva

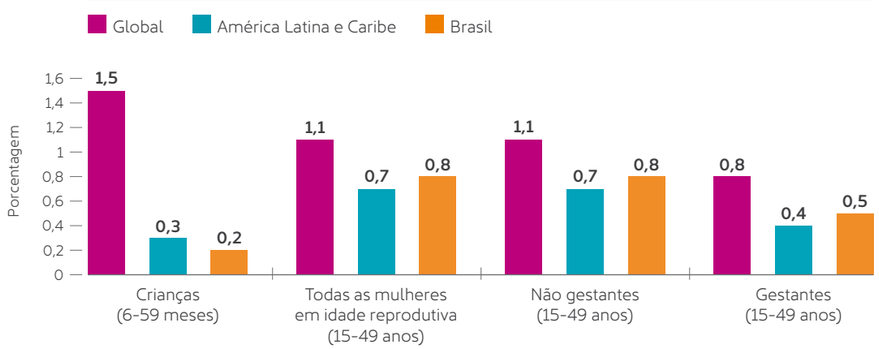
Considerada um problema de saúde pública, a anemia atinge países de baixa, média e alta renda e decorre da deficiência de ferro em cerca da metade dos casos. Segundo um relatório da Organização Mundial da Saúde, que publicou as estimativas da condição em 2011, considerando o nível de hemoglobina, a anemia afeta globalmente cerca de 800 milhões de crianças e mulheres, sendo a prevalência maior na população infantil e menor em não gestantes. No Brasil, por outro lado, apesar de haver índices inferiores aos das taxas globais, as grávidas são as que apresentam a maior prevalência da condição em comparação às outras populações estudadas. Já os índices de anemia grave foram menores nas crianças brasileiras em idade pré-escolar e maiores nas não gestantes.

**Prevalência de anemia* em crianças e mulheres** (OMS, 2011)




*Concentração de hemoglobina <120 g/dL para não gestantes e <110 g/dL para gestantes e crianças de 0 a 59 meses.

**Prevalência de anemia grave* em crianças e mulheres** (OMS, 2011)




*Concentração de hemoglobina <80 g/dL para não gestantes e <70 g/dL para gestantes e crianças de 0 a 59 meses.

Fonte: WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.

Anemia causada por deficiência de ferro.

DR GLADDEN WILLIS/VISUALS UNLIMITED/SPL/LATINSTOCK



Segurança do paciente

# Núcleo monitora integralmente o atendimento para evitar riscos

De forma pioneira nos serviços de Medicina Diagnóstica em ambiente extra-hospitalar, o Fleury idealizou e implementou, em 2015, um Núcleo de Segurança do Paciente (NSP). Formado por um grupo multidisciplinar de médicos e enfermeiros e alinhado a instituições nacionais e internacionais sobre o tema, o NSP preza pela garantia de um atendimento seguro ao paciente, em um fluxo que contempla desde o agendamento até a execução dos exames e a entrega dos resultados.

Na prática, o serviço monitora integralmente o processo de atendimento, com registro sistemático de todos os desvios ocorridos, promovendo ações imediatas para mitigar riscos inerentes à trajetória dos pacientes. Assim, foca na identificação correta do indivíduo, na prevenção de quedas nas unidades e nos ambientes corporativos, no cumprimento das normas de padrão de higiene das mãos em serviços de saúde e na rotina de segurança de prescrição, uso e administração de medicamentos.

Todos os incidentes classificados como *near miss* ou quase-falha, evento adverso sem dano, evento adverso com dano e evento adverso não evitável ou intercorrência médica são notificados. Esses conceitos, relacionados a unidades hospitalares, foram adaptados à realidade ambulatorial do Fleury, com ênfase em Medicina Diagnóstica. No histórico de dois anos de dados registrados pelo NSP, os maiores ofensores têm sido as reações alérgicas e as quedas, que, em 2016, por exemplo, corresponderam a 52% e a 31% de todos os eventos ou intercorrências, respectivamente.

Com essa visão, as análises obtidas permitem criar ações específicas de prevenção. Ainda neste ano, as unidades vão adotar o método de identificação dos pacientes suscetíveis a uma situação de risco específica por pulseira colorida, inicialmente com destaque para alergia e queda. Para elegibilidade, além das características pessoais e de saúde de cada indivíduo, o serviço levará em consideração o exame a ser realizado.

Em todo esse processo, o mais importante é a participação conjunta dos médicos e pacientes, já que tais procedimentos devem sempre ser compartilhados com os usuários, que podem informar qualquer situação de dano potencial observada ao longo do atendimento, auxiliando o Fleury a aplacar os riscos.

CAROL & MIKE WERNER/VISUALS UNLIMITED/SPL/LATINSTOCK

# **Desconforto anal** em mulher na pós-menopausa

Que hipótese levantar diante dos sintomas e de colonoscopia normal?

Mulher de 63 anos começou com desconforto na região anal após uma internação devida a um quadro de diverticulite alguns meses antes. Negava outras queixas, tais como dificuldade, dor ou sangramento às evacuações. Foi submetida a uma colonoscopia, que demonstrou resultado dentro da normalidade. O médico-assistente também solicitou uma anuscopia de alta resolução, que exibiu as imagens abaixo.

**Qual o diagnóstico mais provável?**

- Retite
- Doença de Crohn
- Infecção por HPV
- Fissura

Veja a resposta dos assessores médicos do Fleury em Anuscopia e Patologia na página 34.

ARQUIVO FLEURY

# O papel do **SNP/CGH-*array*** na investigação de síndromes genéticas

A técnica consegue detectar alterações em pequenos segmentos cromossômicos, podendo esclarecer diversas doenças

***Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela****

Sabe-se que os rearranjos cromossômicos estão presentes no genoma de um indivíduo sem que provoquem, necessariamente, algum impacto clínico. Contudo, de acordo com a localização e com a quantidade e a função dos genes envolvidos na alteração, pode haver repercussões variáveis que culminem em síndromes diversas, que geralmente começam na infância e cursam com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou deficiência intelectual, espectro autista, quadros convulsivos e malformações congênitas, a exemplo de cardiopatias e dismorfismos faciais, entre outras manifestações.

O exame de hibridação genômica comparativa por SNP/CGH-*array*, caracterizado por uma plataforma de triagem genômica de alta resolução por arranjo com sondas de variação do número de cópias (CNV) e polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), vem ganhando destaque justamente na investigação de tais pacientes. Isso porque o tradicional cariótipo com bandas G, realizado no estudo inicial da maioria desses casos, pode trazer um resultado normal ou inconclusivo e não contribuir com o diagnóstico, já que não consegue detectar alterações cromossômicas que afetam pequenos segmentos, de tamanho inferior a 5-10 Mb. A técnica de SNP/CGH-*array*, por sua vez, além de prescindir da cultura de células, tem caracteristicamente alta resolução e é, portanto, capaz de analisar múltiplos *loci* do genoma simultaneamente.

Na prática, o SNP/CGH-*array* permite a detecção de variações no número de cópias gênicas, dissomia uniparental e perda de heterozigosidade, presentes em síndromes de microdeleção, microduplicação, alterações de *imprinting* ou rearranjos complexos, constituindo-se em mais uma ferramenta diagnóstica na suspeita de síndromes genéticas.

**Cobertura para 4.800 genes**

Evidentemente, a plataforma utilizada faz diferença na sensibilidade do exame. Nesse contexto, o Fleury investiu em uma parceria com a Agilent Technologies® e dispõe da plataforma de triagem genômica SNP-CGH de 400 K, associada a uma cobertura éxon-específica para 4.800 genes.

Feito em amostras de sangue periférico do paciente, o teste tem seus resultados analisados por softwares especializados e interpretados em um contexto clínico pela equipe de Genética Clínica do Fleury, o que possibilita uma conclusão mais precisa sobre o quadro e o correto aconselhamento genético da família.

Convém ponderar que, apesar da rigorosa comparação dos dados obtidos na análise com as informações disponíveis em banco de dados internacionais consistentes e na extensa literatura médica, algumas alterações encontradas podem ainda apresentar significado clínico incerto. Trata-se de achados não classificados como benignos, mas que, à luz do conhecimento atual, não podem ser considerados responsáveis pelo fenótipo pesquisado. Esse fato só reforça a importância de uma interpretação cuidadosa dos resultados, a cargo de especialistas experientes.

* Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
é assessor médico do Fleury em Genética Clínica.
wagner.baratela@grupofleury.com.br

# O Oncotype DX® na prática

Cirurgião de mama norte-americano conta sua experiência clínica com esse painel em pacientes com neoplasia de mama

O teste Oncotype DX®, desenvolvido pela Genomic Health Inc. e incorporado pelo Fleury em 2015, vem apresentando bons resultados no manejo dos cânceres de mama invasivo e ductal *in situ* (CDIS) ao redor do mundo, na medida em que traz informações biológicas adicionais sobre cada um desses tumores, possibilitando ao médico uma seleção mais criteriosa e individualizada da terapêutica.

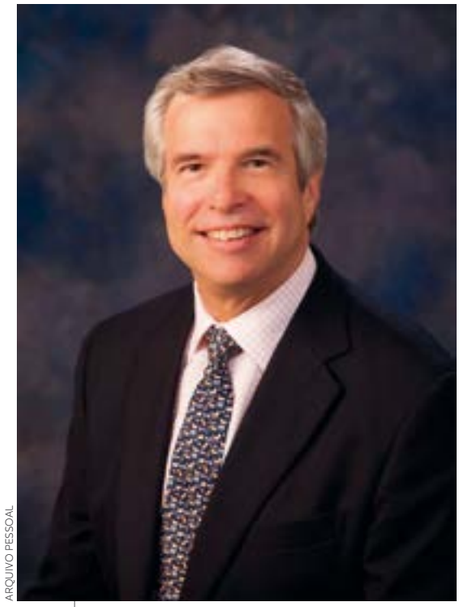
Ex-diretor do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), o cirurgião de mama norte-americano David Hyams solicita frequentemente o exame para suas pacientes com câncer de mama, com o propósito de diminuir a indicação desnecessária de tratamentos oncológicos. "Os dados de validação para as pacientes com escore de recorrência menor que 11 são tão bons que o novo Manual de Estadiamento do Câncer classifica automaticamente os casos de neoplasia mamária com receptor de estrógeno positivo e linfonodos negativos como estágio IA quando os tumores são inferiores ou iguais a 5 cm, independentemente do grau histológico", assinala Hyams, que, na entrevista a seguir, relata sua experiência clínica com o teste.

Entrevista concedida à
**Dra. Barbara Gonçalves da Silva**,
consultora médica do Fleury

**A importância do Oncotype DX® está em ajudar os médicos a reduzir o excesso de tratamento para o câncer de mama invasivo. E para os casos de câncer não invasivo? A maioria das pacientes com CDIS é tratada com cirurgia seguida de radioterapia, mas apenas cerca de 20% são suscetíveis a sofrer uma recidiva ou desenvolver uma forma invasiva da doença. O senhor reduziu o número de tratamentos radioterápicos em sua clínica com o uso desse ensaio?**
Certamente. A validação do ensaio de CDIS com o estudo prospectivo Oncotype ECOG 5198 demonstrou uma taxa de recidiva do câncer invasivo ipsilateral menor que 4% – quase a mesma do risco de um novo tumor de mama contralateral. Tendo em vista que a terapia com radiação nunca demonstrou melhora na sobrevida de mulheres com CDIS, juntamente com uma pequena probabilidade de recorrência ipsilateral, nós nos sentimos confortáveis em evitar a radioterapia em pacientes com baixo escore de recorrência de CDIS. Para as poucas que podem desenvolver uma recorrência local desse tipo de carcinoma, a ausência de irradiação prévia significa que suas opções de tratamento são maiores, o que facilita o manejo oncológico posterior.

**Com que segurança o Oncotype DX® pode identificar pacientes com indicação exclusiva de terapia endócrina?**
Os dados de validação para as mulheres de baixo risco, com escore de recorrência menor que 11, são tão bons que a nova edição do Manual de Estadiamento do Câncer (TNM – AJCC) classifica automaticamente os casos de câncer de mama com receptor de estrógeno positivo e linfonodos negativos como estágio IA quando os tumores são inferiores ou iguais a 5 cm, independentemente do grau histológico. Essas pacientes têm sobrevida livre de recorrência a distância em cinco anos maior que 98%, eliminando qualquer valor terapêutico adicional da quimioterapia citotóxica e tornando confiável a indicação de terapêutica endócrina única. Entretanto, para pacientes com escore de recorrência elevado (≥31), o Oncotype DX® não só evidencia o risco, mas identifica uma população com necessidade e benefício inequívocos de terapia citotóxica adjuvante. Para as mulheres de alto risco, em vez dos 30% de redução média de risco relatados para a quimioterapia citotóxica, há uma diminuição de 75%. Esse é o grupo para o qual a quimioterapia deveria ser ativamente encorajada.

**Como o senhor avalia o impacto do Oncotype DX® na recomendação da quimioterapia?**
A indicação de quimioterapia pode afetar diretamente a sobrevida da paciente e configura a decisão terapêutica mais importante a ser tomada no pós-operatório de pacientes com câncer de mama em estágio inicial. O Oncotype DX® tem facilitado muito esse processo. No entanto, o teste não fornece informações individuais sobre a escolha dos agentes específicos ou esquemas terapêuticos. Ainda aguardamos o desenvolvimento de exames preditivos mais sofisticados no futuro. Apesar disso, saber quem é de baixo ou de alto risco e quem tem maior probabilidade de se beneficiar mais de quimioterapia ou terapia endócrina já representa uma enorme vantagem no manejo da maioria das mulheres em fase precoce do câncer de mama.



ARQUIVO PESSOAL

**David Hyams**,
cirurgião de mama norte-americano,
ex-diretor do National Surgical Adjuvant
Breast and Bowel Project

**Sendo esse o único teste comprovado para predizer o benefício da quimioterapia, para que pacientes deve ser recomendado?**
Peço o Oncotype DX® para todas as pacientes com câncer de mama maior que 5 mm e com receptor de estrógeno positivo, casos em que a quimioterapia constitui uma opção razoável. Não solicito o teste em pacientes com *HER-2/neu* positivo porque a maioria possui alto escore de recorrência. Para muitas das mulheres com tumores *HER-2* positivos e maiores que pT1a, a quimioterapia provavelmente será administrada em conjunto com o tratamento anti-*HER-2*.

**Em que momento da investigação diagnóstica o Oncotype DX® deve ser solicitado?**
O teste pode ser realizado no pré-operatório, no material da biópsia, ou no pós-operatório, na peça cirúrgica. É necessária apenas pequena quantidade de tecido para realizar o exame. De qualquer modo, para a maior parte das pacientes, o material coletado durante a cirurgia é o melhor porque todas as informações anatômicas e patológicas estão disponíveis para o processo de tomada de decisão. Além disso, os dados de validação estão mais fortemente apoiados para o tratamento adjuvante depois da cirurgia. No entanto, quando se considera a terapia neoadjuvante no câncer responsivo ao tratamento hormonal, diversos estudos vêm sugerindo que esse teste pode ter valor preditivo. Neles, apenas pacientes com escores de recorrência mais altos têm obtido resposta patológica completa com a quimioterapia neoadjuvante.

## Oncotype na neoplasia mamária

O Oncotype DX® para o câncer de mama invasivo avalia a expressão de genes associados à proliferação, invasão e metástase das células tumorais, tanto no carcinoma de mama invasivo (16 genes) quanto no carcinoma ductal *in situ* (12 genes). Nos dois casos, também são avaliados cinco genes de referência para controle técnico do teste. A análise usa a tecnologia de RT-PCR quantitativa, sendo feita, até agora, no laboratório central da GHI sob estrito controle de qualidade para maximizar a qualidade analítica. O teste está validado para uso em pacientes na pré e pós-menopausa, quando o receptor de estrógeno for positivo nas fases precoces do câncer de mama, e em pacientes com até três linfonodos comprometidos pela neoplasia.

diagnóstico por imagem

# **Novo tomógrafo** traz inovações no diagnóstico e facilita procedimentos intervencionistas

O Fleury acaba de instalar, na Unidade Higienópolis, especializada em exames diagnósticos avançados ortopédicos e reumatológicos, o novo tomógrafo Siemens Somatom Definition Edge, o primeiro do gênero a chegar à América Latina.

O equipamento possui 128 fileiras de detectores e capacidade de aquisição em dupla energia de 80-140 KV, proporcionando alta velocidade na obtenção de imagens, com consequente redução do tempo de exame, melhor diferenciação de densidade dos tecidos e estruturas, com redução dos possíveis artefatos de imagem – dureza, movimento e respiração –, e maior controle da radiação empregada. O uso de dupla energia ainda permite a distinção química entre os constituintes dos cálculos e cristais depositados nos tecidos humanos, como os de monourato de sódio *(figura 1)*.

O tomógrafo utiliza o detector Stellar, o tubo Straton e a reconstrução interativa Admire, que, em conjunto, possibilitam adquirir imagens de alta qualidade diagnóstica com baixas doses de radiação, o que é fundamental, por exemplo, em protocolos de tomografia de corpo total utilizados no *guideline* do mieloma múltiplo *(figura 2 A e B)*.

Tanto o uso da dupla energia quanto o software iMar, de redução de artefatos metálicos, permitem avaliação mais precisa de placas calcificadas, *stents* e outros implantes metálicos, favorecendo melhor avaliação do entorno e das próteses articulares, das órteses e das demais instrumentações metálicas em cirurgias ortopédicas *(figura 3)*.

Os novos softwares e algoritmos de pós-processamento de imagem desse tomógrafo também conseguem distinguir áreas de edema ósseo provocado por um número variado de doenças, dentre as quais algumas fraturas no estágio mais inicial, o que não é possível nos equipamentos convencionais.

**Procedimentos intervencionistas**

Para completar, o tomógrafo recém-instalado reúne o que há de mais moderno e atual em termos de navegação por software e operação remota nas intervenções orientadas por tomografia computadorizada. As ferramentas de navegação em tempo real, tanto em 2D quanto em 3D, tornam tais procedimentos mais práticos, rápidos e seguros, sendo disponibilizadas para toda a equipe médica e técnica por meio de monitores acoplados ao teto da sala de exame e de controle remoto com *joystick* em mesa auxiliar, ao lado da mesa de exame, para operar o tomógrafo sem necessidade de sair do local. Tudo isso resulta em maior conforto para a equipe, redução no tempo de procedimento e menor exposição do paciente à radiação e aos riscos inerentes à intervenção *(figura 4)*.

Tomógrafo Siemens Somatom Definition Edge.

## Aplicação em Cardiologia

Vale lembrar que o Somatom Definition Edge também incorpora todas as tecnologias avançadas relacionadas e necessárias à aquisição de estudos cardiovasculares com maior precisão, alta definição, baixas doses de radiação e redução de artefatos. Apresenta uma das resoluções temporais mais rápidas do mercado (140 ms), permitindo realizar estudos das artérias coronárias mais precisos e com controle menos rígido da frequência cardíaca.

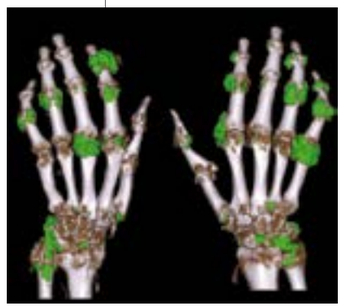


Figura 1.
Dupla energia identifica depósito de cristais de monourato de sódio.

Figura 2 A e B.
Tomografia de corpo para detecção de lesão óssea focal em caso de mieloma múltiplo.

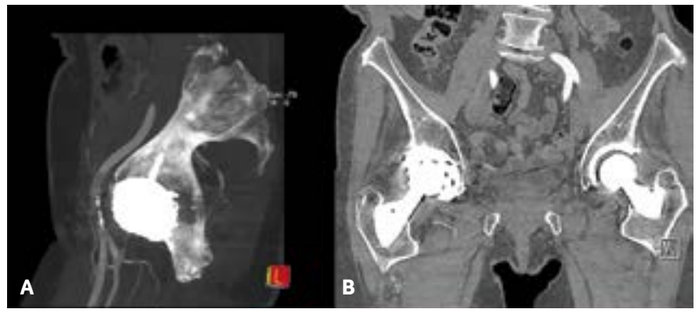
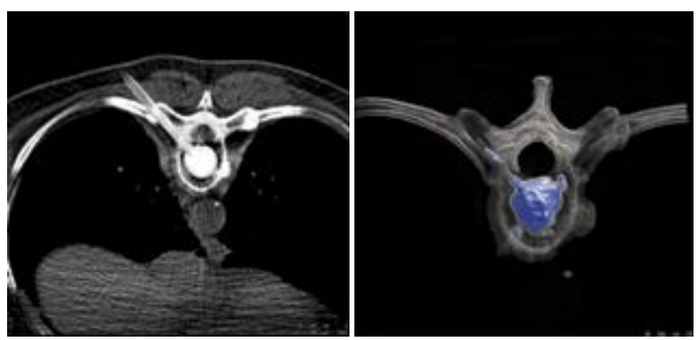



Figura 3. **A**: Reconstrução com redução de artefato em exame angiográfico de paciente com prótese de quadril. **B**: Redução de artefato para melhor avaliação da interface osso-metal em artroplastia dos quadris.



ARQUIVO FLEURY

Figura 4. Vertebroplastia com navegação em tempo real.

## Principais benefícios do Somatom Definition Edge

- Maior rapidez e alta resolução na realização dos exames, principalmente os cardiovasculares
- Redução dos artefatos metálicos, de movimento e de respiração
- Diminuição e melhor controle da radiação ionizante
- Tecnologia de dupla energia, o que permite a determinação da composição dos cálculos e cristais depositados nos tecidos humanos, como os de monourato de sódio
- Navegação em tempo real, tornando os procedimentos intervencionistas mais práticos, rápidos e seguros

**ASSESSORIA MÉDICA**

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

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

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

Dr. Xavier Stump
xavier.stump@grupofleury.com.br

# Recursos genéticos para o manejo do câncer permitem da análise de risco à otimização do tratamento

**Acompanhando os recentes avanços genéticos, o Fleury traz dois novos testes com aplicações relevantes em Oncologia Clínica – o painel genético expandido para câncer hereditário e o Watson Genomics from Quest Core. Se o primeiro pesquisa mutações germinativas no indivíduo associadas ao risco de desenvolvimento de diversas neoplasias, o segundo analisa alterações no tumor já estabelecido para fornecer informações úteis ao tratamento.**

## Cerco ao câncer hereditário

Estima-se que o câncer hereditário responda por 5% a 10% dos diagnósticos neoplásicos, o que equivale a mais de 1,4 milhão de casos por ano no mundo. Os indivíduos com predisposição familiar a neoplasias em geral exibem mutação germinativa em genes importantes na regulação do ciclo celular. Tais mutações são mais frequentemente herdadas de forma autossômica dominante e apresentam alto grau de penetrância. Contudo, pode haver uma variabilidade intra e interfamiliar nessa penetrância, sugerindo que a presença de outros fatores genéticos ou ambientais interfira no risco individual de pessoas que carregam a mesma alteração. Ademais, mutações *de novo* não são incomuns e, portanto, a ausência de história familiar significativa não exclui a possibilidade da condição.

É nesse contexto que entra o painel expandido para a pesquisa de câncer hereditário. Além da melhor relação custo-efetiva, tendo em vista que avalia simultaneamente múltiplos genes associados a diversos tumores e suas variantes de risco, o teste ganha em sensibilidade diagnóstica devido à heterogeneidade da maioria das doenças em questão. Na medida em que fornece abordagem e interpretação personalizadas, possibilita um seguimento clínico embasado e um julgamento mais acurado dos riscos e dos benefícios de possíveis intervenções, assim como o aconselhamento genético da família.

Vale ponderar que um teste para múltiplos alvos leva a uma maior complexidade de interpretação, que, dessa forma, deve ser realizada por equipe e serviços experientes. Ademais, diante do conhecimento atual, não é incomum o encontro de resultados ambíguos, em que variantes de significado incerto ou raras são identificadas, o que exige muitos critérios clínicos estritos na solicitação do exame, em especial em indivíduos de baixo risco. Por sua vez, o paciente precisa estar sempre ciente das vantagens e limitações do método, incluindo a possibilidade do encontro de mutações não associadas à neoplasia-alvo e o fato de um resultado negativo não excluir o risco conferido por outros fatores e genes não compreendidos ou cobertos pelo teste.

### Sinais de atenção sugestivos de síndromes neoplásicas de origem familiar

1. A mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas em dois ou mais membros de uma mesma família
2. Diagnóstico de câncer em familiar com menos de 50 anos ou em vários familiares com menos de 60 anos
3. História pessoal ou familiar de múltiplos tumores em um mesmo indivíduo
4. Tumores bilaterais ou múltiplos tumores raros em um ou mais familiares
5. Padrões conhecidos de associação entre tumores:
   - Mama e ovário, tuba uterina e câncer primário de peritônio
   - Colorretal e endométrio
   - Pólipos intestinais e câncer colorretal
   - Câncer de mama, sarcoma, tumores na infância e tumores cerebrais
   - Múltiplos tumores endócrinos
   - Carcinoma de células renais, hemangioblastoma e feocromocitoma
6. Padrão de herança autossômica dominante

Adaptado de: A. Kulkarni e H. Carley, 2016.

**Ficha técnica**

**Painel genético expandido para câncer hereditário**

**Amostra:** sangue periférico

**Método:**
Sequenciamento de nova geração (NGS) de todas as regiões codificantes e flanqueadoras adjacentes aos éxons dos 108 genes relacionados a essas doenças

**Genes pesquisados:**
*AIP, ALK, APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CASR, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, EGFR, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FH, FLCN, GATA2, GPC3, GREM1, HNF1A, HOXB13, HRAS, KIT, MAX, MEN1, MET, MITF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PMS1, PMS2, POLD1, PRF1, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, RHBDF2, RUNX1, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, STK11, SUFU, TERT, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA* e *XPC*

**Prazo de resultado:** em até 45 dias corridos

## Para escolhas terapêuticas individualizadas

Apesar dos avanços no tratamento das doenças oncológicas, para alguns pacientes ainda faltam opções terapêuticas, especialmente quando a neoplasia é rara, agressiva ou está em estágio avançado. Com foco nesses casos é que o Fleury introduziu, em sua rotina, o teste Watson Genomics from Quest Core, realizado em parceria com a Quest.

O exame analisa os 50 genes mais frequentemente mutados nas doenças neoplásicas, o que o torna apropriado para quase todos os tumores sólidos, sendo capaz de identificar polimorfismos de nucleotídeo único, inserções e deleções, variações no número de cópias e translocações selecionadas, permitindo a identificação das mutações somáticas associadas ao câncer específicas para o caso de cada paciente. A esse recurso, combina-se uma robusta e consistente compilação de dados científicos, já que o teste emprega a tecnologia de inteligência artificial da IBM Watson para extrair e analisar informações relevantes e validadas por *guidelines* estabelecidos, literatura médica e ensaios clínicos.

Dessa forma, o médico solicitante recebe um relatório interpretativo com dados que incluem as mutações identificadas e as associações terapêuticas descritas, classificadas de acordo com níveis de evidência claramente definidos. As informações fornecidas são altamente personalizadas e específicas para a neoplasia em estudo, possibilitando decisões clínicas e terapêuticas com relevante embasamento científico.

ALFRED PASIEKA/SPL/LATINSTOCK

### Principais indicações do novo teste

- Doença metastática ou localmente avançada ao diagnóstico
- Ausência de mutações encontradas nos testes recomendados pelos *guidelines*
- Doença refratária às opções padronizadas de tratamento
- Tumores raros
- Tumores de origem primária desconhecida
- Tumores sólidos nos quais a avaliação sequencial de mutações não é possível devido à pequena quantidade de tecido na biópsia

**Ficha técnica**

**Watson Genomics from Quest Core**

**Amostra:**
Bloco de parafina ou lâminas com 1 $cm^2$ de tumor ou, ainda, fragmentos de biópsia por agulha grossa *(core)*.
Se indicado pelo clínico, pode-se enviar amostra de sangue para comparação das mutações somáticas (tumorais) com eventuais mutações germinativas

**Método:**
NGS/Ion Torrent Personal Genome Machine, com laudo individual gerado em colaboração com a IBM Watson for Genomics

**Genes analisados:**
*AKT1, AKT2, ALK, AR, AURKA, BAP1, BRAF, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, CDKN2B, CTNNB1, DDR2, EGFR, EP300, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FLT3, HRAS, IDH1, JAK2, KDR, KIT, KRAS, MAP2K1, MET,* MSI *status, MTOR, MYC, MYCN, NRAS, NTRK1, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PTCH1, PTEN, RET, ROS1, TERT, TMPRSS2, TP53, TSC1* e *VHL*

**Prazo de resultado:**
Em até 45 dias corridos

**ASSESSORIA MÉDICA**

**Anatomia Patológica**

Dr. Aloísio S. Felipe da Silva
aloisio.silva@grupofleury.com.br

Dra. Maria Carolina Tostes Pintão
carolina.pintao@grupofleury.com.br

Dra. Mônica Stiepcich
monicas@grupofleury.com.br

**Genética**

Dr. Caio R. 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

cardiologia

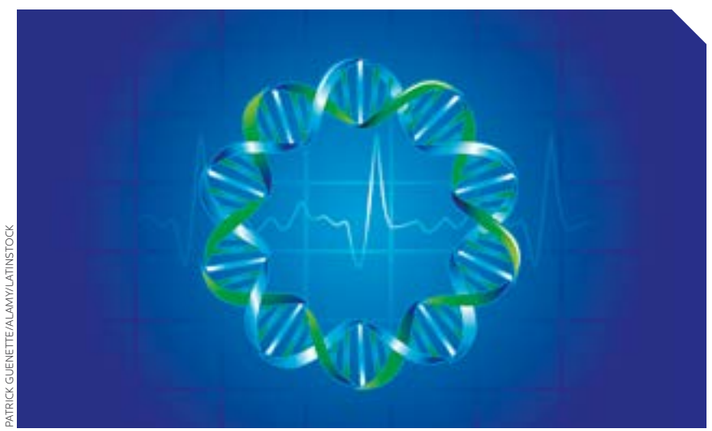
# Novo painel estuda 74 genes em busca de respostas para casos suspeitos de **cardiomiopatia hereditária**

Médicos e pesquisadores renomados no Brasil e no mundo, em parceria com o Fleury, desenvolveram um portfólio molecular inovador para diversas condições cardíacas hereditárias. Dentro desse leque está o painel genético para cardiomiopatias hereditárias, que analisa todas as regiões codificantes e flanqueadoras adjacentes aos éxons de 74 genes relacionados com esse grupo de doenças e determina o padrão de herança de determinada condição, ajudando a esclarecer sobreposições que possam existir entre entidades como as cardiomiopatias hipertrófica, dilatada, restritiva, não compactada e arritmogênica do ventrículo direito.

Nas cardiomiopatias hipertróficas, a mutação de um dos genes que codificam um componente do sarcômero é encontrada em 50% a 60% dos probandos (adultos e crianças) com histórico familiar dessas entidades e em 20% a 30% dos probandos sem história familiar (Gersh *et al*, 2011). Além disso, 6% dos indivíduos afetados têm variantes em mais do que um dos genes do sarcômero – ou seja, em variantes bialélicas em um gene ou em heterozigose em mais de um gene.

Na cardiomiopatia dilatada idiopática, variantes patogênicas em mais de 30 genes respondem por 30-40% dos casos com histórico de cardiomiopatia dilatada familiar (CDF), mas casos isolados também as apresentam (Hershberger, Siegfried 2011; Hershberger *et al*, 2013). Em torno de 10% a 20% dos indivíduos com CDF guardam relação com variantes patogênicas no gene que codifica a titina *(TTN)*, que, entretanto, também estão presentes em 3% das populações utilizadas como referência (Herman *et al*, 2012). Outros genes envolvidos com CDF incluem *LMNA, EYA4* e *BAG3*, algumas vezes com número de cópias variável.

Destaca-se que o painel desenvolvido pelo Fleury ainda abrange outros diagnósticos diferenciais. É o caso dos erros inatos do metabolismo que cursam com cardiomiopatia hipertrófica, a exemplo das doenças de Fabry *(GLA)*, de Pompe *(GAA)* e de Danon *(LAMP2)* e de cardiomiopatias sindrômicas associadas a outras malformações, como o espectro da síndrome de Noonan e outras rasopatias *(PTPN11, BRAF, NRAS, KRAS, HRAS, CBL, RAF1, MAP2K1, MAP2K2)*.



PATRICK GUENETTE/ALAMY/LATINSTOCK

**Quando usar o teste genético**

- Confirmação diagnóstica em indivíduos sintomáticos que apresentam quadro clínico compatível com cardiomiopatia
- Achado acidental anormal, sugestivo de cardiomiopatia, em exames complementares como eletrocardiograma ou ecocardiograma
- História familiar de cardiomiopatia

**Ficha técnica**

**Painel genético para cardiomiopatias hereditárias**

**Método**:
Sequenciamento de nova geração

**Amostra**: sangue

**Genes pesquisados**:
*ABCC9, ACTC1, ACTN2, ANK2, BAG3, BRAF, CALR3, CAV3, CBL, CRYAB, CSRP3, DES, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FHL1, FKTN, FLNC, GAA, GLA, HRAS, JPH2, JUP, KRAS, LAMP2, LDB3, LMNA, MAP2K1, MAP2K2, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOT, MYOZ2, NEBL, NEXN, NRAS, PKP2, PLN, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RBM20, RPSA, RYR2, SCN5A, SGCD, SHOC2, SLC25A4, SOS1, SPRED1, SYNE1, SYNE2, TAZ, TCAP, TGFB3, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRIM63, TTN, TTR* e *VCL*

**Prazo**: em até 45 dias corridos


**ASSESSORIA MÉDICA**

**Cardiologia**

Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez
viviane.rocha@grupofleury.com.br

**Genética**

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






# Atleta com **alteração no teste ergométrico**: qual o próximo passo?

**Atendi um atleta de 45 anos, assintomático, que realizou um teste ergométrico com resultado sugestivo de isquemia miocárdica, mas com desempenho físico excelente. Ele é corredor de longa distância e tem planos de começar a participar de competições. Que exame de imagem estaria indicado para prosseguir a avaliação desse paciente?**

O coração do atleta pode apresentar um remodelamento caracterizado por hipertrofia do músculo cardíaco, decorrente de adaptações estruturais e funcionais do coração, secundárias ao tipo de treinamento físico, que pode ser predominantemente aeróbico ou de resistência, em ambos os casos, geralmente intenso e prolongado. Por isso, é relativamente frequente, no teste ergométrico, a presença de alterações da repolarização ventricular que têm possibilidade de se intensificar durante o exercício físico, tornando o exame sugestivo de isquemia, mesmo na ausência de obstrução significativa das artérias coronárias, além de arritmias complexas desencadeadas pelo esforço e de distúrbios da condução e do ritmo cardíaco.

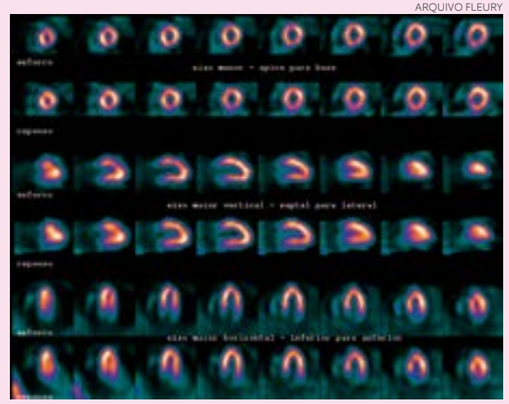
Nesse contexto, métodos de Medicina Nuclear na área cardiológica podem ajudar a diferenciar as alterações consideradas secundárias ao treinamento excessivo da presença de doença arterial coronariana obstrutiva importante no atleta, especialmente naqueles com teste ergométrico sugestivo de isquemia.

A cintilografia miocárdica verifica a perfusão do miocárdio associada ao exercício, analisando indiretamente o fluxo sanguíneo e a reserva de fluxo das artérias coronárias de forma não invasiva após a injeção de uma substância que contém um isótopo radioativo. Dessa maneira, o músculo cardíaco é avaliado segundo seu território de irrigação, o que possibilita o estudo comparativo da perfusão das paredes anterior, septal, apical, lateral e inferior do ventrículo esquerdo nas fases de estresse e repouso.

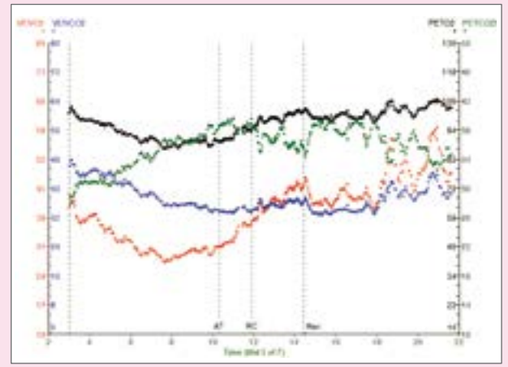
Também é possível associar a cintilografia ao teste cardiopulmonar. A combinação da análise da perfusão miocárdica e da função ventricular esquerda da cintilografia com a análise eletrocardiográfica, clínica, hemodinâmica e dos gases expiratórios obtida pelo segundo é de grande auxílio para liberar o atleta para a prática esportiva competitiva, assim como para auxiliar a programação física adequada do esportista que pretende iniciar ou retomar suas atividades de forma não competitiva, como procedimento de reabilitação cardíaca, de forma segura.

No caso de seu paciente, a cintilografia de perfusão miocárdica combinada ao teste ergométrico ou ao teste cardiopulmonar terá papel diagnóstico fundamental na diferenciação da causa das alterações observadas na avaliação inicial, podendo ainda ser de substancial ajuda para a programação de atividade esportiva contínua e a liberação desse atleta para participação nas competições.

ARQUIVO FLEURY



Cintilografia mostra perfusão miocárdica preservada após o exercício e em repouso, sugerindo que as alterações no teste ergométrico não são de causa isquêmica.



Limiares ventilatórios sugerindo as frequências cardíacas adequadas para a prática esportiva. A injeção do radiofármaco pode ser realizada no 1º ou no 2º limiar ventilatório, dependendo do objetivo do exame, se para afastar isquemia em carga máxima, se para programa de reabilitação cardíaca. O importante é saber se a faixa de treino não está sendo programada em carga isquêmica.


**ASSESSORIA MÉDICA**

**Cardiologia e Medicina Nuclear**

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

**Métodos Gráficos**

Dr. Antonio Sérgio Tebexreni
antonio.tebexreni@grupofleury.com.br

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


MANDE TAMBÉM A SUA DÚVIDA DIAGNÓSTICA PARA: educacaomedica@grupofleury.com.br

BIOPHOTO ASSOCIATES/SCIENCE SOURCE/LATINSTOCK

## Sistema EOS

# Chega ao Brasil um avanço revolucionário na tecnologia de aquisição de imagem

O EOS consiste em um sistema de imagem inovador para o cuidado ortopédico avançado da coluna vertebral, dos membros inferiores e das articulações dos quadris, joelhos e tornozelos em relação ao alinhamento espacial do paciente em ortostase, sendo capaz de realizar exames com alta qualidade e modelagens 2D e 3D, com expressiva redução da dose de radiação.

O método é o único a permitir a obtenção de imagens simultâneas nos planos frontal e de perfil com o paciente em posição funcional ortostática, com tempo extremamente baixo de realização, em média, de 20 segundos para exames do corpo inteiro de um adulto e de menos de 15 segundos para crianças.

O conjunto de dados obtidos na aquisição das imagens pelo sistema EOS proporciona a avaliação 3D da anatomia esquelética, o que possibilita a mensuração do equilíbrio sagital da coluna e das relações espaciais do quadril e dos eixos dos membros inferiores e suas articulações.

Essas imagens fornecem informações da estrutura osteoarticular e das relações biomecânicas necessárias para diagnóstico, planejamento pré-operatório, avaliação pós-operatória e acompanhamento das afecções ortopédicas e reumatológicas, oferecendo ainda a possibilidade de navegação cirúrgica de quadril, coluna e joelho.

## Benefícios

### Imagem do corpo total

O EOS captura imagens de corpo inteiro em uma única varredura, fornecendo-as em tamanho real, em escala de 1:1, sem emendas ou distorção vertical, para medições precisas e planejamento cirúrgico.

A análise das imagens com o paciente em diferentes posições vem mudando a forma como entendemos as interações osteoarticulares dos diversos segmentos anatômicos e, consequentemente, traz novas perspectivas da etiopatogenia de algumas doenças.

Realização do exame no aparelho EOS com o paciente em ostortase.

Figura 1. Imagens EOS do corpo total.

Figura 2. Imagem 3D do corpo total com ATQ.

Essa visão esquelética completa do alinhamento, da postura e das relações biomecânicas torna possível, segundo estudos de Lazennec e cols, o entendimento da inter-relação entre coluna, bacia e membros inferiores. A imagem EOS de corpo total identifica a presença e a intensidade dos mecanismos compensatórios de manutenção do equilíbrio sagital, incluindo aqueles sediados na bacia e nos membros inferiores.

### Imagens tridimensionais (3D)

O software do sistema EOS utiliza a simultaneidade e a ortogonalidade das imagens frontais e laterais para gerar um modelo tridimensional do envelope ósseo do paciente. O processo de modelagem é o mesmo, independentemente da área do corpo em questão. O operador começa por identificar várias estruturas anatômicas nas imagens. O software usa a posição desses pontos de referência para fornecê-las em 3D.

Como muitas condições ortopédicas ocorrem em vários planos do corpo, reconstruções 3D da anatomia do paciente fornecem dados do posicionamento ósseo e da conformação e do alinhamento osteoarticulares que não estão disponíveis em radiografias convencionais 2D, como torção, anteversão e rotação, todos eles fundamentais para um entendimento completo do processo patológico e a escolha do tratamento mais adequado *(figura 1)*.

As imagens EOS 2D e 3D em posição funcional possibilitam a avaliação dos alinhamentos coronal, sagital e rotacional da coluna vertebral, tal como é preconizado pela Scoliosis Research Society, sociedade médica de estudo da escoliose.

Na avaliação do comprimento dos ossos dos membros inferiores, o EOS 3D (baixa dose e microdose), comparado com a escanotomografia e com a radiografia convencional, foi mais preciso. Além disso, a tecnologia apresenta a mesma precisão que a tomografia computadorizada (TC) na avaliação das torções femoral e tibial.

Outro domínio de atuação singular do EOS está no planejamento e no acompanhamento da artroplastia total do quadril (ATQ), otimizando o posicionamento da cúpula acetabular e da haste *(figura 2)*. Apesar de a TC também poder avaliar o posicionamento 3D desses componentes, tem >

sido demonstrado que a orientação do componente acetabular entre supino (obtido na TC) e a posição ortostática, em pé, no EOS, não são idênticos, observação que se explica pelos movimentos dinâmicos de anteversão e retroversão da bacia. Assim, são as imagens em pé e sentada obtidas no EOS que permitem essa avaliação dinâmica, proporcionando um planejamento cirúrgico, principalmente para aqueles pacientes que necessitam de prótese e apresentam um desequilíbrio sagital espinopélvico. Além disso, as imagens adquiridas podem ser inseridas no programa de navegação intraoperatória HipEOS.

### Baixa dose

A exposição à radiação excessiva da imagem médica pode resultar em riscos em longo prazo. As crianças, em particular, são mais suscetíveis aos efeitos colaterais potenciais. O uso frequente de radiografias no acompanhamento de mulheres com escoliose idiopática também pode explicar maior probabilidade de tentativas malsucedidas de gravidez e abortos espontâneos, como sugerido por Goldberg e cols.

O sistema EOS apresenta redução da radiação emitida de até 85% quando comparado à radiografia digital (tecnologia-padrão de raios X), sem comprometer a qualidade da imagem. Ao confrontar as doses efetivas do EOS com as da TC, essa redução é ainda maior, podendo chegar a 95%.

Avanços mais recentes na tecnologia do EOS ainda permitem a aplicação da técnica de microdose para a aquisição das imagens, com diminuição de aproximadamente 26 vezes da dose de radiação da radiografia convencional (2.6 µSv no EOS microdose *versus* 67.5 µSv na radiografia digital convencional). A dose efetiva de uma única radiografia de microdose (2.6 µSv) é inferior à radiação de fundo diária, ou seja, aquela natural, à qual estamos expostos em cada dia de nossas vidas.

## Principais aplicações clínicas

### Coluna vertebral

O caráter minimamente irradiante do sistema EOS guiou naturalmente o desenvolvimento do software para a gerência da escoliose, que requer radiografias repetidas e afeta mais frequentemente crianças e adolescentes.

Essa e outras deformidades espinhais complexas são tridimensionais e exigem entendimento e correção em três planos do corpo. Os modelos EOS 3D trazem uma visão completa da deformidade e, em conjunto com as imagens 2D, calculam automaticamente não só os parâmetros de balanço coronal e sagital, mas também a rotação axial de cada nível vertebral, otimizando, assim, o planejamento cirúrgico *(figura 3)*.

Aproveitando a capacidade do sistema EOS para visualizar a coluna no plano 3D, Illes e cols introduziram o novo conceito de vetores das vértebras, permitindo que qualquer deformidade espinhal seja completamente descrita usando uma representação compreensível da posição, do tamanho e da rotação de cada vértebra. O fato é que, ao projetar os vetores das vértebras, torna-se possível calcular todos os parâmetros que definem a escoliose *(figura 4)*.

Figura 3.
Paciente adolescente do sexo feminino, de 16 anos. Imagens 2D (A e B) e modelo 3D (C) em microdose.

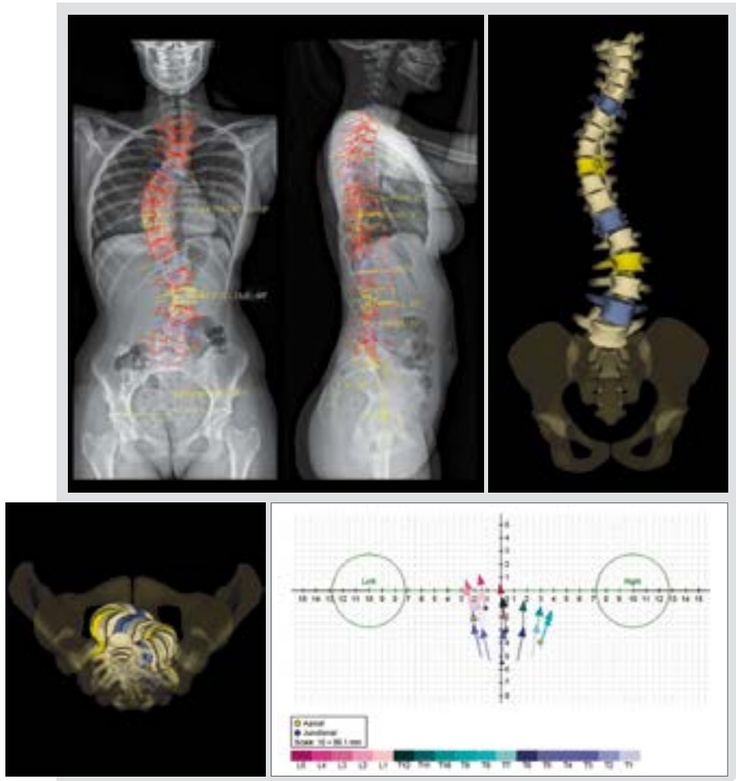


Figura 4. Representação 2D, 3D frontal, 3D visão axial e vetores.

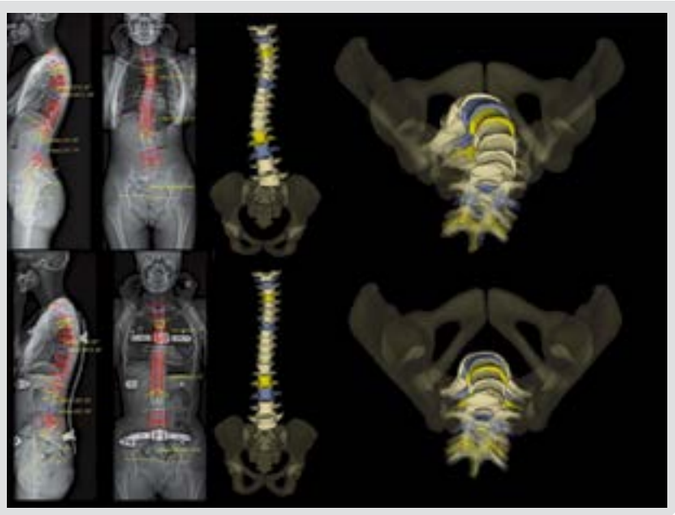


Figura 5. Avaliação da escoliose com colete 2D, 3D frontal e 3D axial.

Uma das etapas mais importantes na classificação da escoliose pré-operatória é a determinação da flexibilidade da coluna vertebral. O método amplamente aceito é a radiografia de flexão lateral, porém se mostra limitado por depender da cooperação do paciente ou de suas limitações físicas. O EOS faz imagens com inclinação lateral em posição ortostática. A principal vantagem da técnica, nesse contexto, é a capacidade de analisar a redução do desvio nos planos coronal, sagital e axial em única configuração padronizada *(figura 5)*. Já para os pacientes com escoliose e em tratamento conservador com colete *(bracing)*, o sistema consegue analisar, em 3D, a correção da deformidade não somente nos planos coronal e sagital, mas também no axial.

### Membros inferiores

Há incidência crescente de artroplastias do quadril e do joelho, com mais de 1 milhão de procedimentos somados de substituição total dessas articulações realizados anualmente nos Estados Unidos.

O planejamento de cirurgias de quadril, joelho e de outros segmentos dos membros inferiores envolve uma avaliação cuidadosa do alinhamento osteoarticular. Se a orientação da prótese de tais articulações não for a ideal, pode ocorrer maior risco de complicações ou mesmo de falha do implante.

A radiografia convencional possui o risco dos erros de medição inerentes à projeção de um volume sobre um plano e magnificação. A TC, embora forneça informação em 3D, é limitada por sua incapacidade de examinar o paciente na posição funcional ortostática. Nesse contexto clínico, e relevando a responsabilidade de proteção radiológica, o sistema EOS oferece novas ferramentas para compensar as deficiências até aqui existentes.

A literatura médica mostra que a modelagem 3D com o EOS pode fornecer medições mais precisas de vários parâmetros-chave usados para avaliar o alinhamento de membros inferiores, como ângulos tibiais e femo-

rais ou angulações frontal e lateral *(figuras 6 e 7)*.

Para a avaliação do comprimento dos membros inferiores, Escott e cols mediram dez vezes o comprimento de um fêmur *(phanton)* com escanotomografia, radiografia convencional e EOS baixa dose e microdose. O EOS mostrou-se mais preciso que os demais métodos (p<0,0001), tendo evidenciado ainda uma excelente reprodutibilidade de medição (ICC>0,9). Ademais, a dose de radiação usada foi menor com EOS microdose.

Em um estudo que comparou a imagem do EOS com a tomográfica (padrão-ouro) para medir o alinhamento rotacional femoral e tibial, 43 membros inferiores foram revisados retrospectivamente em 30 pacientes que tiveram radiografias EOS e TC. Ambas as técnicas apresentaram excelente reprodutibilidade interobservador e não houve diferença significativa entre as medidas que obtiveram (p = 0,5 para torção femoral e p = 0,4 para torção tibial). Assim, os autores concluíram que a imagem EOS é ótima alternativa à TC para a avaliação das torções femoral e tibial.

Outro estudo semelhante foi realizado em fêmures cadavéricos em diferentes rotações axiais (-10°, -5°, 0°, 5° e 10°), tendo tido medidas de torção femoral obtidas da reconstrução EOS 3D comparadas às obtidas na TC. As reprodutibilidades inter e intraobservador se mostraram excelentes para reconstruções de TC e EOS 3D (ICC 0,981-0,998) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores produzidos pelas duas técnicas.

Figura 6.
Medidas do comprimento real dos membros inferiores (A e B) e das torções femoral e tibial.

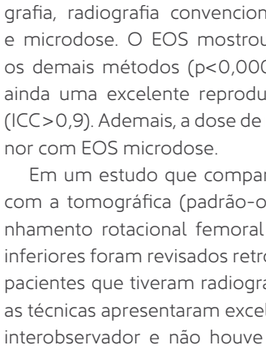


Figura 7.
Indivíduos com flexão fixa ou desvios rotacionais podem ter medidas falsas na radiografia convencional 2D.

No paciente aqui apresentado, a medida na radiografia convencional é de 5,4° de valgo, à direita, e de 1,4° de varo, à esquerda. De acordo com o EOS 3D, na realidade existe um varo de 3,8°, à direita, e um varo de 2,1°, à esquerda.

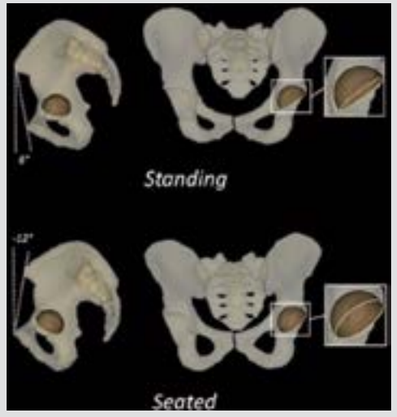



Figura 8.
Estudo do posicionamento dos componentes da prótese (A e B), com avaliação dinâmica ortostática e sentada da orientação da cúpula acetabular (versão e inclinação).

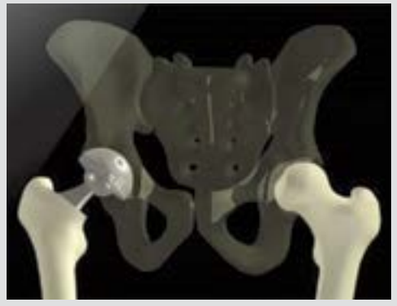


Figura 9.
Simulação do implante no software HipEOS.

## Prótese total do quadril

O EOS foi comparado à TC para o estudo do posicionamento do implante (acetabular e femoral) na artroplastia total do quadril e considerado equivalente ou superior. Além disso, estuda o posicionamento e a orientação do implante em posições múltiplas (sentada, agachada, em pé), o que é potencialmente útil quando se tenta entender os maus resultados obtidos em alguns pacientes que parecem possuir implantes bem posicionados na TC – conceito de versão funcional da cúpula acetabular *(figura 8)*.

Vale assinalar que a imagem EOS fornece dados espaciais que permitem a navegação intraoperatória da ATQ, especialmente desde a implementação do software HipEOS, no qual o cirurgião consegue simular de forma tridimensional diferentes tamanhos e orientações dos implantes *(figura 9)*.

## Pontos diferenciais da tecnologia EOS

- Mensurações lineares, angulares e rotacionais precisas espinopélvicas e dos membros inferiores
- Modelagens 2D e 3D e no eixo axial, que auxiliam a compreensão e o planejamento terapêutico dos desalinhamentos e das deformidades da coluna vertebral e dos membros inferiores
- Possibilidade de navegação cirúrgica de quadril, coluna e joelho
- Redução de cerca de 85% da dose de radiação em relação à radiografia digital, sem comprometer a qualidade da imagem, que pode chegar a 97% com o uso do protocolo de microdose para controle de escoliose na infância
- Captura rápida de imagens de corpo inteiro (20 segundos) em dois planos na posição de carga (funcional), sem emendas ou distorções, fornecendo imagens em tamanho real

**ASSESSORIA MÉDICA**

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

Dr. Flavio Duarte Silva
flaviod.silva@grupofleury.com.br

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

Dr. Xavier Stump
xavier.stump@grupofleury.com.br

# Síndrome de Noonan

A atual disponibilidade dos testes genéticos auxilia a confirmação diagnóstica em pacientes com essa suspeita

## O CASO

Paciente do sexo masculino, 7 anos e 6 meses, havia perdido o seguimento pediátrico no segundo ano de vida, tendo retornado fazia um mês com queixa de dificuldade de aprendizado e baixa estatura, em comparação com crianças da mesma faixa etária.

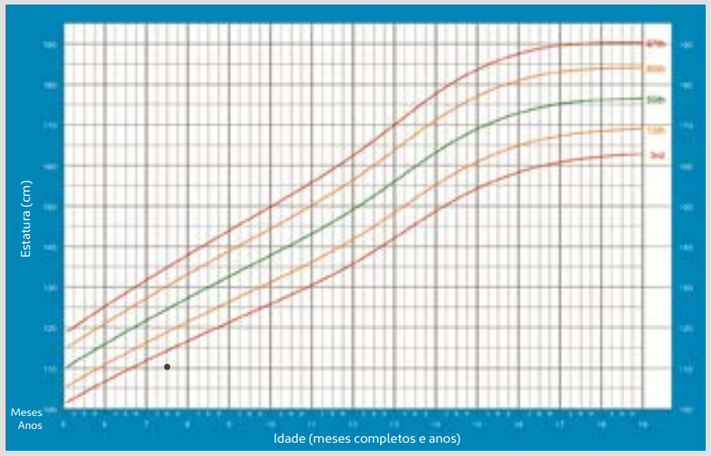
A mãe negava atraso nos marcos de desenvolvimento neuropsicomotor nos primeiros anos. Referia também uma gestação sem intercorrências, embora o bebê tivesse nascido pequeno para a idade gestacional. Dentre outros antecedentes patológicos relevantes, destacava um sopro inocente e criptorquidia, tratada cirurgicamente.

Ao exame físico, a criança apresentava estatura de 110 cm e peso de 19,1 kg, que confirmavam a baixa estatura, proporcionada. Os genitais eram infantis, sem sinais de desenvolvimento puberal, com classificação de Tanner G1P1.

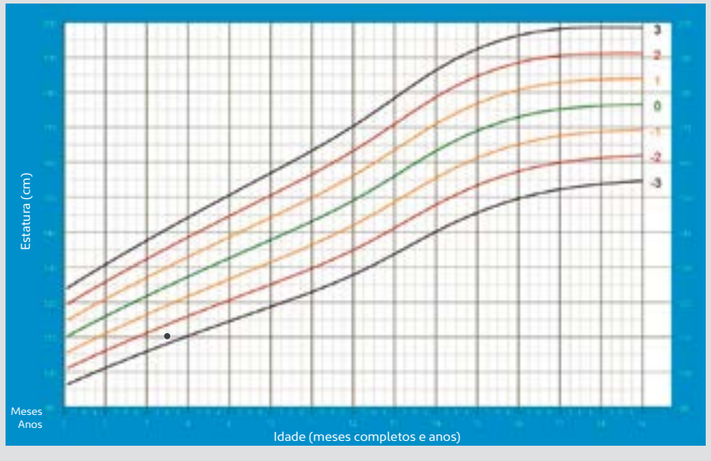
Chamavam também a atenção, apesar de discretos, alguns dismorfismos faciais, como fissura palpebral externa desviada para baixo, com ptose, e implantação baixa das orelhas. À ausculta cardíaca, foi evidenciado ainda um sopro sistólico de ejeção de timbre baixo, audível de forma mais evidente sobre a área pulmonar, sem irradiações.

**Curvas de estatura para idade para meninos de 5 a 19 anos (adaptadas da OMS, 2007)**

Em percentis




Em escores-Z




## A DISCUSSÃO

**Investigação de baixa estatura**

A baixa estatura caracteriza-se por altura inferior ao percentil 2,5 da curva de crescimento ou escore de desvio-padrão da altura para idade e sexo (escore-Z da altura) abaixo de -2. Além disso, crianças acima de 3 anos, mesmo dentro do canal normal, mas que apresentem desaceleração de crescimento ou estatura fora do canal de crescimento da família devem ser avaliadas. Vale lembrar que o cálculo da altura-alvo usa a média aritmética da estatura dos pais somando 6,5 cm, nos meninos, e subtraindo 6,5 cm, nas meninas, considerando-se como canal de crescimento esperado a altura-alvo mais ou menos dois desvios-padrão.

Na investigação do quadro, uma história clínica minuciosa, incluindo antecedentes pessoais e familiares, e um exame físico detalhado configuram as principais ferramentas diagnósticas. Para afastar causas não endócrinas, como anemia e doenças renais, hepáticas ou inflamatórias, os exames laboratoriais são importantes. As causas endócrinas mais comumente associadas à condição, como o hipotiroidismo e a deficiência de GH, podem igualmente ser pesquisadas em uma primeira avaliação.

Já os testes de estímulo de GH estão indicados para pacientes com sinais sugestivos de deficiência do hormônio e IGF-1 baixo ou limítrofe. Aliás, o IGF-1 é o hormônio a ser avaliado num primeiro momento para descartar deficiência de GH, enquanto a solicitação e a interpretação dos testes funcionais ficam a cargo de especialistas.

Em maiores de 2 anos, a radiografia de mão e punho para avaliação de idade óssea tem utilidade no raciocínio clínico, sendo capaz de revelar avanço ou atraso na maturação esquelética. Deve ser utilizada na interpretação da altura em relação ao canal de crescimento, podendo, inclusive, fornecer informações a respeito da estatura final do indivíduo.

O paciente avaliado apresentava sinais sugestivos de síndrome genética na história clínica e no exame físico. Ademais, os exames laboratoriais e endocrinológicos normais, associados a um atraso na idade óssea em relação à cronológica – 1,9 desvio-padrão abaixo da média etária esperada para o sexo masculino –, apontavam para um retardo constitucional do desenvolvimento, implicando a necessidade de investigar outras causas.

**Avaliação laboratorial indicada na investigação inicial da baixa estatura**

| Teste | Resultado | Valor de referência para idade e sexo |
|---|---|---|
| Hemograma | Normal | |
| Ferritina (µ/L) | 78 | 10 – 150 |
| Glicose (mg/dL) | 88 | 75 – 99 |
| TGO / TGP (U/L) | 20 / 18 | Até 37 / até 41 |
| Fosfatase alcalina (U/L) | 266 | 142 – 335 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,46 | 0,5 – 1,0 |
| Eletrólitos (Na, K, Ca, P) | Normais | |
| Anticorpos antitransglutaminase IgA | Não reagente | Não reagente |
| Protoparasitológico de fezes | Negativo | Negativo |
| Urina 1 | Normal | |
| TSH (mUI/L) | 3,1 | 0,6 – 5,4 |
| T4 livre (ng/dL) | 1,0 | 0,6 – 1,3 |
| IGF-1 (ng/mL) | 108 | 91 – 414 |
| IGFBP-3 (ng/mL) | 1.740 | 1.700 – 6.300 |
| Teste de estímulo de GH com clonidina (µg/L) | 3,75 após duas horas do estímulo | >3,3 após estímulo |

**Avaliação da reserva de GH**

Os testes para avaliação da capacidade secretória de GH em crianças com baixa estatura e velocidade de crescimento diminuída são comumente solicitados, já que a medida isolada desse hormônio tem pouca utilidade devido à característica pulsátil de sua secreção, com possibilidade de execução com diferentes estímulos. Uma vez que mesmo crianças normais nem sempre respondem adequadamente a um determinado teste, preconiza-se a verificação de ausência de resposta em dois tipos distintos de prova para que a suspeita de deficiência de GH seja devidamente valorizada.

**Testes disponíveis para avaliar a capacidade de secreção de GH**

| Estímulo | Vantagens | Limitações |
|---|---|---|
| Exercício | • É um estímulo fisiológico<br>• Não causa efeitos colaterais<br>• Tem baixo custo | • Pode não haver resposta em grande número de crianças normais<br>• É contraindicado em cardiopatas ou menores com dificuldade de locomoção |
| Glucagon | • É um potente liberador de GH<br>• Fornece limites claros entre normais e deficientes | • Pode provocar náuseas e vômitos |
| Insulina | • É um dos mais potentes estímulos para secreção de GH<br>• Permite que o eixo corticotrófico seja avaliado ao mesmo tempo | • Induz o paciente à hipoglicemia<br>• É contraindicado em pacientes com antecedente de crise convulsiva |
| Clonidina | • É um potente estímulo para a liberação de GH<br>• É bem tolerado, apesar dos efeitos colaterais | • Provoca hipotensão e sonolência |

## O estudo radiográfico na determinação da idade óssea

O exame de raios X de mão e punho para determinar a idade óssea geralmente é realizado no lado esquerdo, por se tratar do não dominante na maioria dos pacientes, e a imagem obtida pode ser analisada pelos métodos de Tanner-Whitehouse ou de Greulich e Pyle – o mais usado. A avaliação baseia-se na sequência de aparecimento e na morfologia dos núcleos de ossificação de falanges, metacarpos e ossos do carpo, rádio e ulna. No estudo, os núcleos das epífises distais merecem maior peso na definição da idade, seguidos de falanges médias e proximais, rádio e ulna. Os ossos do carpo são menos representativos por apresentarem grande variação no decorrer de sua maturação.

## Avaliação de sopro cardíaco na infância

Diante de um sopro cardíaco durante uma consulta de rotina em paciente sem sintomas cardiovasculares, como o da criança em questão, uma avaliação cardiológica completa e exames complementares, quando necessários, podem auxiliar a discriminar entre um sopro inocente, uma cardiopatia até então não identificada ou uma alteração causada por outras doenças de base.

Na investigação do caso em discussão, o menor apresentou radiografia de tórax e eletrocardiograma de repouso normais para a faixa etária. O ecocardiograma bidimensional, por sua vez, identificou um discreto espessamento da valva pulmonar, com ventrículo direito sem alterações, e um gradiente ventrículo direito-artéria pulmonar de 28 mmHg, achados compatíveis com estenose pulmonar leve.

# A síndrome de Noonan

Com prevalência global estimada em 1:1.000 a 1:2.500 nascidos vivos, a síndrome de Noonan (SN) é uma doença multissistêmica, de etiologia genética, e com um amplo e heterogêneo espectro clínico.

Entre outras manifestações, caracteriza-se por dismorfismos faciais, defeitos cardíacos congênitos, baixa estatura, alterações renais, criptorquidia, deformidades torácicas, malformações linfáticas e graus variados de deficiência intelectual.

As alterações faciais típicas apresentam considerável variação com a idade, sendo mais notórias na infância. Os principais aspectos encontrados incluem implantação baixa das orelhas, hipertelorismo, fissura palpebral oblíqua para baixo e ptose. O formato triangular do rosto, a micrognatia e o pescoço curto e alargado podem ainda ser evidentes.

Cerca de 70% a 80% dos pacientes têm baixa estatura. A etiologia desse quadro ainda não está bem definida, já que geralmente os testes de secreção de GH após estímulo são normais.

A SN representa a segunda causa de defeitos cardíacos congênitos, depois da trissomia do 21. Estima-se que mais de 80% dos indivíduos acometidos sofram de alguma cardiopatia, sendo a estenose valvar pulmonar a mais frequente, seguida da miocardiopatia hipertrófica.

O diagnóstico depende primordialmente da suspeita clínica. Contudo, devido à variabilidade fenotípica, recomenda-se a confirmação do quadro pela identificação de uma variante patogênica heterozigota em um dos genes associados à condição.

O sequenciamento genético é o padrão-ouro para a detecção das mutações gênicas relacionadas à SN. Entretanto, como a pesquisa envolve vários genes, os painéis multigênicos feitos por sequenciamento de nova geração (NGS) constituem o teste mais eficiente e rápido nesse contexto. Isso porque incluem, em uma única análise, os genes mais frequentemente associados ao quadro. Vale destacar que o cariótipo é normal na SN, não estando, portanto, indicado como método diagnóstico usual na investigação.

No caso aqui discutido, o menor preenchia os critérios para o diagnóstico clínico da síndrome, já que apresentava fáscies sugestiva, associada a condições como estenose de valva pulmonar, baixa estatura e criptorquidia. Dessa forma, o médico-assistente solicitou o painel genético para a pesquisa da síndrome, que evidenciou uma mutação no gene *PTPN11*, que está relacionada a 50% dos casos, confirmando o quadro.

## Critérios diagnósticos da SN

| Característica | Critérios maiores | Critérios menores |
|---|---|---|
| Face | Típica | Sugestiva |
| Cardiopatia | Estenose valvar pulmonar<br>Miocardiopatia hipertrófica | Outras |
| Altura | Abaixo do percentil 3 para idade e sexo | Abaixo do percentil 10 para idade e sexo |
| Torácicas | *Pectus carinatum*<br>*Pectus excavatum* | Tórax alargado |
| História familiar | Parente de primeiro grau com diagnóstico de SN | Parente de primeiro grau com suspeita de SN |
| Outros:<br>• Deficiência intelectual<br>• Criptorquidia<br>• Displasia linfática | Todos | Qualquer um dos três |

Adaptado de: Malaquias *et al. Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52/5: 800-808.

**Diagnóstico clínico**

- Face típica + um outro critério maior ou dois critérios menores
- Face sugestiva + dois outros critérios maiores ou três critérios menores

## Principais genes associados à SN

| Gene | Proporção de casos de SN atribuída a variantes patogênicas nesse gene | *Locus* cromossômico |
|---|---|---|
| *PTPN11* | 50% | 12q24.13 |
| *SOS1* | 10-13% | 2p22.1 |
| *RAF1* | 5% | 3p25.2 |
| *RIT1* | 5% | 1q22 |
| *KRAS* | <5% | 12p12.1 |
| *NRAS* | Relatos de casos | 1p13.2 |
| *BRAF* | <2% | 7q34 |
| *MAP2K1* | <2% | 15q22.31 |

## Aconselhamento genético: essencial

Embora cerca de 30% a 75% dos indivíduos com SN tenha um parente afetado, o menor avaliado não apresentava história familiar sugestiva. Ainda assim, os pais foram avaliados com exame físico completo, revisão de fotografias em várias faixas etárias, à procura de dismorfismos, eletrocardiograma e ecocardiograma. Realizaram também a pesquisa da mutação no gene afetado, que se mostrou negativa. Concluiu-se que se tratava possivelmente de um caso esporádico, consequente a uma mutação nova.

Quando os pais não são afetados, o risco da SN nos irmãos é baixo (menor que 1%), embora ainda maior que o da população geral, devido à possibilidade de mosaicismo gonadal.

Vale salientar que os filhos de um indivíduo com SN têm 50% de chance de herdar a variante patogênica. Nesse cenário, recomenda-se que o casal tenha uma gravidez planejada, com aconselhamento genético prévio.

## CONCLUSÃO

A crescente disponibilidade dos testes genéticos vem trazendo um grande avanço no diagnóstico e na melhor caracterização das síndromes genéticas. A suspeita e a correta identificação de uma doença e o atual conhecimento de relações entre genótipo e fenótipo permitem prever as possíveis alterações clínicas presentes, levando a uma investigação consistente e a um tratamento multidisciplinar oportuno das diferentes comorbidades.


**ASSESSORIA MÉDICA**

**Cardiologia**

Dra. Solange B. Tatani
solange.tatani@grupofleury.com.br

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

**Endocrinologia**

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

**Genética**

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

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

Dr. Wagner Antonio R. Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

**Radiologia**

Dr. Mario Barreto d´ Ávila
mario.barreto@grupofleury.com.br

Dr. Shri Krishna Jayanthi
shri.jayanthi@grupofleury.com.br

# Estudo identifica ponto de corte para interpretar os testes de sensibilidade à **polimixina B**

As polimixinas se aplicam à terapia para infecções por *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos. A *Klebsiella pneumoniae* não sensível aos carbapenêmicos, em particular, é endêmica no Brasil e a polimixina B costuma ter ampla utilidade em nosso meio como o principal antimicrobiano no tratamento dessas infecções. Recentemente, contudo, vêm ocorrendo surtos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos (KpRC) e às polimixinas.

Como não há publicações, na literatura, sobre a tendência anual de resistência à polimixina B em *K. pneumoniae* no Brasil, assim como não existem critérios definidos para a interpretação dos testes de sensibilidade a esse antimicrobiano, pesquisadores do Grupo Fleury realizaram um estudo para avaliar a concentração inibitória mínima (CIM) para a polimixina B em isolados dessa bactéria.

Durante o período de 2011 a 2015, o Fleury identificou 3.085 isolados de resistência aos carbapenêmicos em amostras de sangue e trato respiratório de pacientes internados em dez hospitais da Grande São Paulo. A CIM para polimixina B foi determinada por microdiluição em caldo não automatizado e a distribuição dos valores de CIM, avaliada para a proposição de um ponto de corte, até o momento não existente em nenhum dos comitês internacionais de antibiograma. Os pesquisadores fizeram a análise de clonalidade por eletroforese em campos pulsados (PFGE) e sequenciamento parcial de múltiplos genes (MLST).

Os resultados mostraram que houve um aumento significativo ($p<0,001$) de resistência aos carbapenêmicos no período de 2011 (6,8%) a 2015 (35,5%). A análise da distribuição das CIM evidenciou o valor de 2 mg/L como o ponto de corte a ser usado para interpretar os testes de sensibilidade à polimixina B. Utilizando esse critério, os autores observaram um crescimento anual alarmante da taxa de resistência à polimixina B, maior entre as KpRC. Essa taxa era de 0%, em 2011, tendo se elevado para 27,1%, em 2015 ($p<0,001$).

"Esses dados fornecem evidência experimental inédita sobre o ponto de corte para a interpretação dos testes de sensibilidade à polimixina B, que deve ser de 2 mg/L", destaca o assessor médico do Fleury em Microbiologia, Jorge Luiz Mello Sampaio.

Autores: Sampaio, JLM; Santos, CC; Felipe, CB; Lemo, MEB; Alves, TS; Mimica, MJ; Bartolleti, F.

AMI IMAGES/SPL/LATINSTOCK

Microscopia eletrônica mostra *Klebsiella pneumoniae* envolta em neutrófilo.

# Internalização da pesquisa de mutação nos genes ***BRCA1*** e ***BRCA2*** gera amplo projeto de validação

Para o câncer de mama e de ovário, a história familiar configura importante fator de risco e os genes *BRCA1* e *BRCA2* estão associados a 20-25% dos casos, no primeiro, e a 15%, no segundo. Dessa forma, os testes moleculares capazes de identificar tais mutações têm um grande impacto na prática clínica, uma vez que permitem orientar e direcionar o rastreamento, auxiliam o médico na opção por profilaxias ou intervenções e ainda possibilitam aconselhamento genético.

Em relação ao escopo técnico desses exames, os principais desafios consistem na longa extensão dos genes e na interpretação clínica dos achados obtidos. Para superar tais pontos e melhorar a eficiência e o tempo de liberação dos resultados, a tecnologia de sequenciamento de nova geração (NGS) vem sendo amplamente empregada.

Diante desse contexto, os grupos de Genética e de Pesquisa e Desenvolvimento do Fleury elaboraram um painel para a detecção de mutações no *BRCA1* e no *BRCA2* por NGS completo da região codificadora e das junções éxon-íntron, seguido de confirmação das variantes encontradas pela técnica de Sanger e de análise de rearranjos pela técnica MLPA. Ademais, o teste usa a plataforma Ion Torrent – PGM (Life Technologies), em um processo que foi internamente customizado e submetido a rigoroso processo de avaliação da performance e validação.

Para tanto, a equipe avaliou amostras de 26 pacientes, coletadas sempre em dois tubos, um para processamento interno e outro para análise de acurácia na Myriad Genetic Laboratory, um centro de referência no exame em questão. Na área técnica do Fleury, o exame conseguiu identificar todas as variantes patogênicas nos dois genes, assim como todas as de significado indeterminado, quando comparado aos resultados do laboratório externo. Ainda para esse projeto, o grupo de pesquisadores analisou uma amostra de referência do National Institute for Standards and Technologies, tendo detectado 85% das variantes presentes. O estudo de 68 amostras clínicas identificou 22 variantes distintas.

Na prática, o exame realizado no Fleury se mostrou reprodutível inter e intraensaio durante esse processo de validação, que, em conjunto com informações prévias, produziu uma grande base de dados, representativa da nossa população e, portanto, apropriada para ser usada na interpretação de cada achado.

"A seleção de uma metodologia robusta para a preparação da amostra e o sequenciamento, associada a ferramentas de bioinformática para a análise dos dados, possibilitou o desenvolvimento de um teste de altíssima sensibilidade e reprodutibilidade, que preenche os requisitos necessários para um exame diagnóstico", observa o assessor científico do Fleury, Miguel Mitne Neto. "O estudo também explorou as limitações técnicas do processo e apresentou estratégias para superá-las, assegurando a qualidade do exame", completa o assessor.

O estudo completo foi publicado em:
*Human Genomics.* 2017 Jun 26;11(1):14.
doi: 10.1186/s40246-017-0110-x.

Autores: Buzolin, AL; Moreira, CM; Sacramento, PR; Oku, AY; Fornari, ARDS; Antonio, DSM; Quaio, CRDAC; Baratela, WR; Mitne-Neto, M.

STEVE GSCHMEISSNER/SPL/LATINSTOCK

Microscopia eletrônica de uma célula de câncer de mama.

# Como diagnosticar e tratar a **amenorreia hipotalâmica funcional**

Endocrine Society publica novas diretrizes para a abordagem da condição

A amenorreia é a ausência ou a interrupção anormal da menstruação, que acomete de 3% a 4% da população feminina. Pode ser primária, quando a paciente não menstrua até os 14 anos sem desenvolvimento de caracteres sexuais ou até os 16 anos com desenvolvimento de caracteres sexuais, ou secundária, quando não há menstruação por três ciclos consecutivos ou por seis meses. A condição tem diferentes etiologias, dentre elas as diversas causas de anovulação, a hiperprolactinemia e a insuficiência ovariana primária.

A amenorreia hipotalâmica funcional (AHF), uma das causas mais comuns da forma secundária da amenorreia (35%), consiste em um comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal não decorrente de alterações orgânicas identificáveis, mas frequentemente associada com estresse, perda de peso ou atividade física excessiva. Na verdade, esses três fatores são considerados as principais causas subjacentes de AHF, conforme destacado nas diretrizes de prática clínica para o diagnóstico e o tratamento dessa condição, publicadas pela Endocrine Society na edição de maio de 2017 do *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* e resumidas na presente oportunidade.

O documento sugere que o diagnóstico de AHF seja feito após a exclusão de distúrbios anatômicos ou orgânicos que justifiquem a amenorreia e que a avaliação diagnóstica seja realizada em adolescentes e mulheres com intervalo dos ciclos menstruais superior a 45 dias e/ou naquelas que estejam sem menstruar há, pelo menos, três meses.

Em termos de avaliação laboratorial, nas pacientes com suspeita de AHF, as diretrizes preconizam desde testes gerais de análises clínicas para rastreamento de causas orgânicas até dosagens para avaliação endócrina.

As pacientes com AHF apresentam níveis baixos ou normais baixos de LH, concentrações normais de FSH (geralmente maiores dos que as de LH), estradiol <50 pg/mL (<5 ng/dL) e progesterona <1 ng/mL (<100 ng/dL). Em casos selecionados, pode-se realizar a prova de estímulo de GnRH, também conhecida como teste do LHRH. Em pacientes com níveis de estradiol persistentemente inferiores a 20 pg/mL (2 ng/dL), esse é o único exame que pode diferenciar entre AHF e hipogonadismo hipogonadotrófico. A resposta ao estímulo de GnRH, com aumento de duas a três vezes no LH e no FSH em comparação aos níveis basais, fica preservada na AHF. Destaca-se que um valor isolado de estradiol não confirma o diagnóstico desse tipo de amenorreia.

O teste com progesterona continua sendo uma recomendação após a exclusão de gravidez, com a finalidade de induzir sangramento e assegurar que não há obstrução ao fluxo menstrual. Pode ser feito com acetato de medroxiprogesterona 5 a 10 mg/dia, por cinco a dez dias, acetato de noretisterona 5 mg/dia, por cinco a dez dias, ou progesterona micronizada 200 a 300 mg/dia, por dez dias. A resposta fornece informações sobre o estado estrogênico da paciente, já que a falta de sangramento após a administração pode indicar baixa exposição endometrial ao estrogênio ou mesmo obstrução anatômica.

O uso de métodos de imagem nesse contexto, como ressonância magnética encefálica e densitometria óssea, também está recomendado em algumas situações. Se não houver indicações claras ou outras explicações para a amenorreia, como anorexia nervosa ou história de exercícios excessivos, perda de peso e outros transtornos alimentares, a ressonância encefálica também pode ser considerada.

Se a amenorreia for primária, deve-se avaliar a presença de anomalias congênitas ou adquiridas do trato mülleriano. Na presença concomitante de AHF e síndrome dos ovários policísticos, sugere-se a realização de densitometria basal, de acordo com as mesmas indicações já mencionadas, e monitoramento mediante instituição de tratamento com gonadotrofinas exógenas.

A AHF apresenta, como consequências, alterações no metabolismo, na função neuroendócrina e na ovulação. Entre os riscos mais significativos estão o retardo da puberdade, a infertilidade e aqueles ligados ao hipoestrogenismo crônico, ou seja, perda ou incapacidade de obter o pico de massa óssea, com risco aumentado de osteoporose e fraturas.

Independentemente do fator desencadeante, a AHF caracteriza-se por anormalidades na dinâmica de secreção do GnRH. A correção ou a melhora dos fatores comportamentais causais restabelecem a função ovulatória. Por essa razão, as diretrizes enfatizam a necessidade de obter uma história clínica detalhada, que inclui informações sobre a dieta, exercícios, transtornos de humor, transtornos alimentares e presença de outros fatores estressores psicológicos. Uma das bases para o tratamento é corrigir o desequilíbrio de energia por meio de alteração comportamental, envolvendo intervenções sobre nutrição, atividade física e apoio psicológico para melhorar a função do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.

**Referência:**
Gordon CM, *et al.* Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-39.

Tecido do ovário visto por microscopia eletrônica.

STEVE GSCHMEISSNER/SPL/LATINSTOCK

### Avaliação laboratorial nas pacientes com suspeita de AHF

- O rastreamento (baseado no quadro clínico) pode incluir: ß-hCG, hemograma completo, eletrólitos, glicemia, bicarbonato, ureia (com cálculo de nitrogênio ureico no sangue), creatinina, função hepática e, quando apropriado, velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa
- Avaliação endócrina inicial: TSH, T4 livre, prolactina, LH, FSH, estradiol e hormônio antimülleriano
- Pacientes com hiperandrogenismo clínico: testosterona e sulfato de de-hidroepiandrosterona (DHEAs), colhidos às 8 horas da manhã ou até duas horas após o despertar
- Suspeita de hiperplasia adrenal congênita de início tardio: dosagem de 17-hidroxiprogesterona às 8 horas da manhã ou até duas horas após o despertar

### Indicações de ressonância magnética encefálica (com cortes dirigidos para hipófise e utilização do agente paramagnético)

- Episódios de cefaleia persistente ou intensa
- Alteração da visão, sede ou micção não atribuídas a outras causas
- Vômitos persistentes não autoinduzidos
- Sinais neurológicos localizatórios
- Sinais clínicos e/ou resultados laboratoriais que sugiram excesso ou deficiência de hormônios hipofisários

### Indicações de densitometria óssea

- Adolescentes ou mulheres com seis meses ou mais de amenorreia. O exame deve ser solicitado mais precocemente naquelas com história ou suspeita de deficiência nutricional grave, outros déficits de energia e/ou fragilidade esquelética

**ASSESSORIA MÉDICA**

**Endocrinologia**

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

**Ginecologia**

Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel
gustavo.maciel@grupofleury.com.br

**Imagem**

Dr. Antonio Carlos M. Maia Jr
antonio.maia@grupofleury.com.br

Dra. Patrícia Dreyer
patricia.dreyer@grupofleury.com.br

Dr. Sérgio S. Maeda
sergio.maeda@grupofleury.com.br

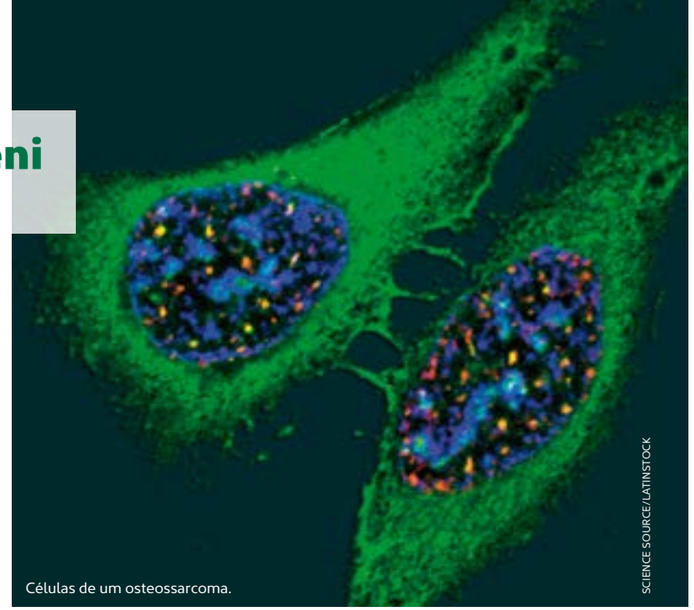
# Síndrome de Li-Fraumeni

Doença autossômica dominante, a síndrome de Li-Fraumeni (SLF) deriva de mutações germinativas inativadoras no gene *TP53*, presentes em cerca de 1:5.000 a 1:20.000 indivíduos. A proteína TP53 desempenha um importante papel tanto na manutenção da homeostase quanto no crescimento celular e, portanto, a perda desse gene compromete a capacidade de reparo do DNA e de apoptose das células.

Dessa forma, os portadores da síndrome apresentam uma predisposição aumentada a uma variedade de neoplasias em idade precoce – em geral, abaixo dos 30 anos –, incluindo câncer de mama, osteossarcoma, sarcomas de partes moles, leucemias agudas, tumores do córtex da adrenal e lesões cerebrais.

O reconhecimento precoce da SLF, que pode ser confirmada pela pesquisa de uma mutação germinativa no *TP53*, permite não só um tratamento e um seguimento individualizados, como também o aconselhamento genético da família. Ao menos 70% dos indivíduos com diagnóstico clínico de SLF possuem alterações patogênicas no *TP53*.

Estima-se que o risco de um portador de mutação nesse gene desenvolver um câncer aos 30 anos chegue a 50% e que a chance de evoluir com uma segunda e uma terceira neoplasia seja de 57% e 38%, respectivamente.



Células de um osteossarcoma.

**Risco de tumores específicos em famílias com a SLF**

| Tumor | Risco relativo (95% IC) |
|---|---|
| Ósseo | 107 (49–203) |
| Tecido conectivo | 61 (33–102) |
| Cérebro | 35 (19–60) |
| Mama | 6,4 (4,3–9,3) |

Outras neoplasias já descritas na SLF: tumores do trato gastrointestinal e geniturinário, linfomas, carcinoma broncoalveolar, neuroblastoma, câncer de pele e câncer de tiroide

Tabela de risco relativo adaptada de: Ruijs *et al* (2010).

## Quem deve ser investigado para SLF?

O quadro clássico da SLF caracteriza-se pelo desenvolvimento de sarcoma de partes moles antes do 45 anos de idade em um indivíduo que tenha um parente de primeiro grau com qualquer tipo de câncer antes dos 45 anos ou com um sarcoma em qualquer faixa etária. Ademais, a mutação no *TP53* também deve ser pesquisada nas seguintes situações:

- Indivíduos que preenchem os critérios de Chompret:
  - → Presença de tumor característico do espectro da SLF antes dos 46 anos e pelo menos um parente de primeiro ou segundo graus com uma neoplasia típica da SLF antes dos 56 anos ou com múltiplos tumores ou
  - → Presença de múltiplos tumores em um mesmo indivíduo (exceto múltiplos de mama), dois dos quais pertencentes ao espectro da SLF e o primeiro deles antes dos 46 anos ou
  - → Presença de carcinoma adrenocortical ou tumor de plexo coroide, independentemente de história familiar
- Mulheres com história pessoal de câncer de mama em idade precoce, negativo para as variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2*

**Ficha técnica**

**Pesquisa de mutações germinativas e rearranjos no gene *TP53***

**Método**:
Sequenciamento completo do gene por Sanger e pesquisa de microdeleções e microduplicações por *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA)

**Valor de referência**:
Ausência de mutação

**Amostra**: sangue

**Prazo**: em até 15 dias corridos

**ASSESSORIA MÉDICA**

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

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

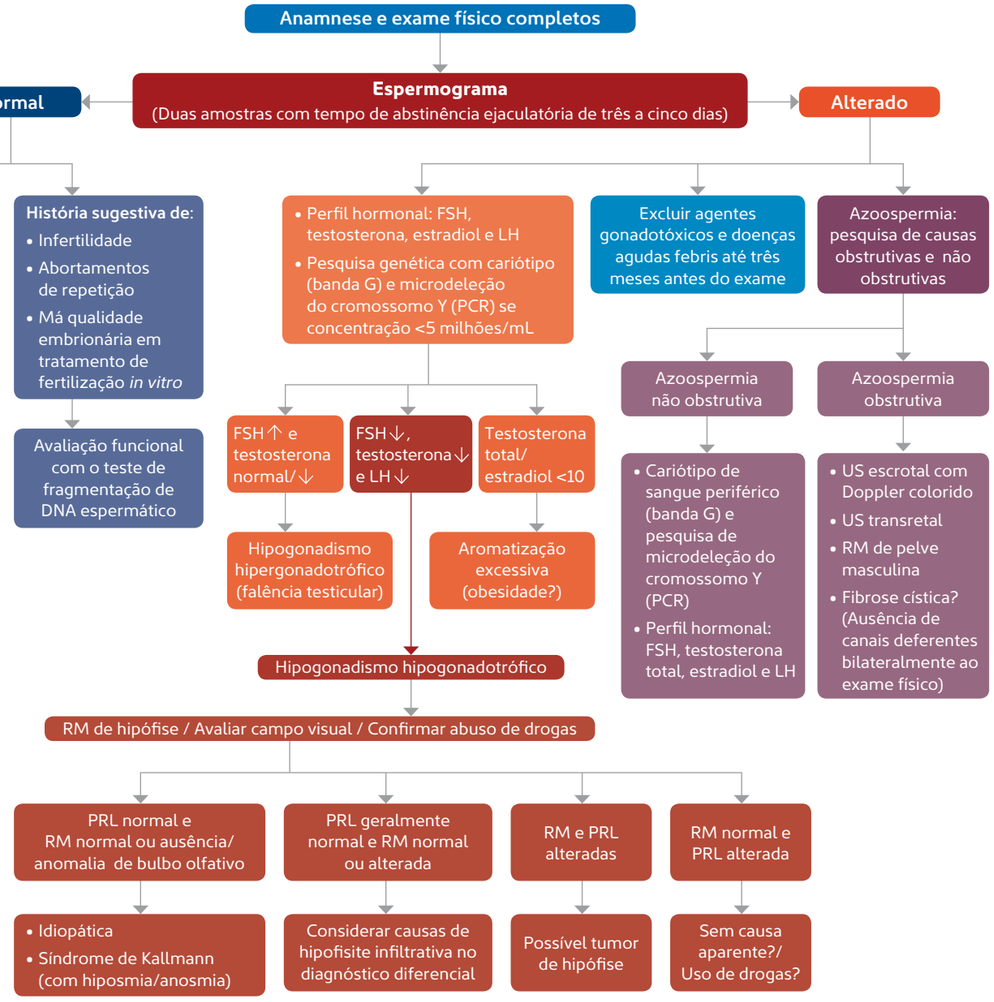
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br





# Avaliação do **potencial reprodutivo** do homem

Confira o raciocínio diagnóstico diante de um possível quadro de infertilidade masculina




**ASSESSORIA MÉDICA**

Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn
daniel.suslik@grupofleury.com.br

# Resposta do caso de **desconforto anal** em mulher na pós-menopausa

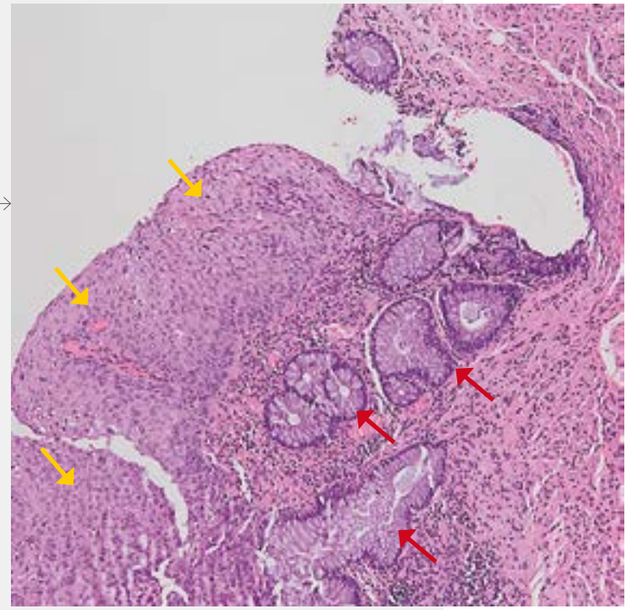
A anuscopia de alta resolução evidenciou pequenas lesões acetorreagentes densas na região distal do reto, cerca de 1 cm acima da linha pectínea, das quais foi realizada biópsia dirigida. O resultado do estudo anatomopatológico confirmou se tratar de lesões intraepiteliais escamosas anais de alto grau (NIA-AG) associadas a condiloma acuminado.

Assim como no trato genital inferior, a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tem sido identificada em lesões benignas e malignas da região anal e perianal. Relata-se que cerca de 90% dos casos de NIA-AG, considerada a precursora do câncer anal, e cerca de 80% dos casos de carcinoma de células escamosas anal apresentam DNA de HPV.

O vírus instala-se na camada basal, podendo ficar em latência e se manifestar posteriormente, dependendo da imunidade local e sistêmica do paciente. Embora ainda não seja visto como um problema de saúde pública, cerca de 10% a 15% das NIA-AG podem evoluir para carcinoma anal invasivo. A pesquisa da expressão de p16 nos casos de lesões intraepiteliais de baixo grau auxilia a identificação dos casos com maior risco de evolução para lesões de alto grau e carcinoma escamoso e pode ser feita tanto no material citológico quanto no das biópsias.

Apesar de ainda não ser amplamente recomendado, o rastreamento do câncer anal deve ser realizado em todos os pacientes HIV-positivos, mulheres com história de infecção por HPV e alterações de alto grau, homens suscetíveis à infecção por HPV e indivíduos em uso de imunossupressores, a exemplo dos transplantados. A citologia anal aparece como um bom coadjuvante no rastreamento e no controle do câncer anal.

O tratamento das NIA-AG emprega diferentes recursos, como podofilina, ácido tricloroacético, imiquimode, criocauterização, eletrocauterização, laser e excisão. O seguimento é sempre necessário devido à possibilidade de recidiva das lesões.



ARQUIVO FLEURY

Setas amarelas: lesão intraepitelial escamosa anal de alto grau.

Setas vermelhas: glândulas da mucosa anal na transição anorretal

(hematoxilina-eosina, 10x).

**ASSESSORIA MÉDICA**

**Anuscopia**

Dra. Maria Cristina Meniconi
maria.meniconi@grupofleury.com.br

**Patologia**

Dra. Mônica Stiepcich
monicas@grupofleury.com.br

fleury
www.fleury.com.br