

revista
médica
Grupo Fleury

#10

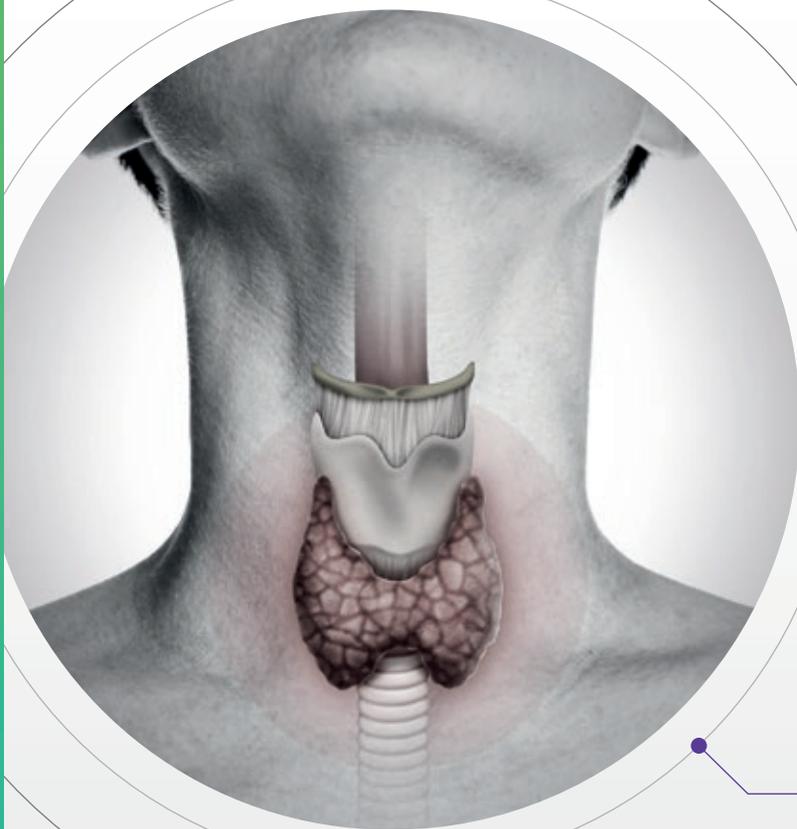
LAFEE
LABORATÓRIO



Atualizações em
medicina diagnóstica



Ginecologia
Cardiologia
Endocrinologia
Pediatría
Oncologia
E mais...

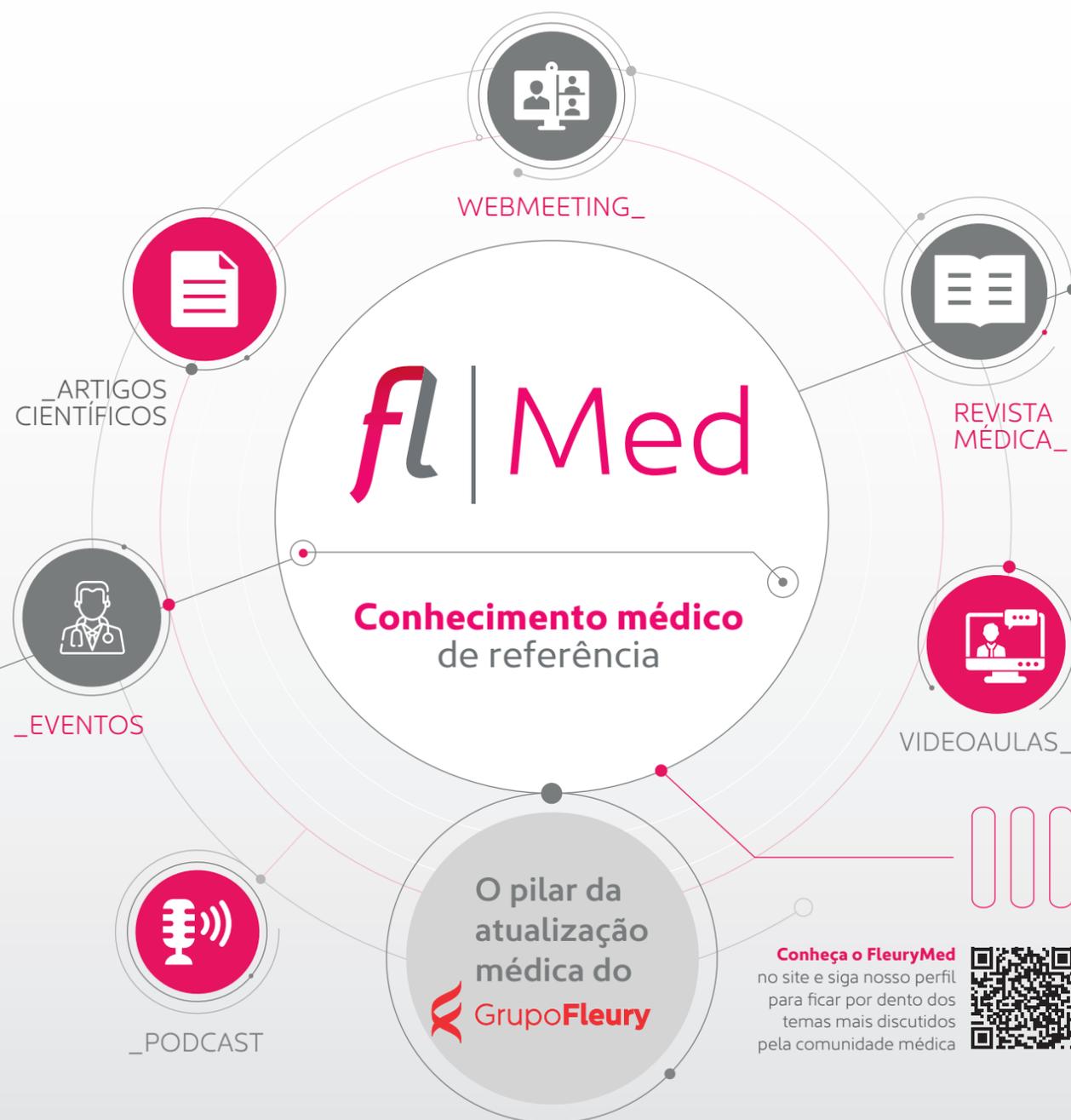


NÓDULOS DE TIROIDE

A importância do marcador Myr-THYpe para o manejo
de casos inconclusivos pela classificação de Bethesda

ESTÁ EM NOSSA ESSÊNCIA **compartilhar conhecimento**

Proporcionar atualização e fomentar discussões científicas na área da saúde são formas de contribuir positivamente para o setor. Pensando nisso, criamos o **Fleury Med**, que concentra ações e conhecimento técnico-científicos, além de novos formatos de conteúdo como videoaulas e podcasts para você se atualizar.



ENDOCRINOLOGIA



Ultrassonografia de Tireoide e Linfonodos Cervicais com a excelência do Grupo Fleury

É importante contemplar o estudo de linfonodos cervicais na investigação de lesões da tireoide

A ultrassonografia de tireoide (US) inclui apenas a avaliação da tireoide, ou seja: volumetria, análise de sua ecotextura e a pesquisa e caracterização de nódulos com classificação TI-RADS ou outras lesões focais.

Para a avaliação dos linfonodos cervicais em todos os seus compartimentos (centrais e laterais), bem como do leito tireoidiano (exclusivamente em caso de tireoidectomia total prévia), das lojas paratiroidianas e cervicais, o exame indicado é a ultrassonografia cervical.

Em alguns casos, o diagnóstico de câncer de tireoide é baseado na identificação do linfonodo atípico visto na US Cervical, que será submetido a punção para dosagem da tiroglobulina, podendo também ser solicitado o exame de citologia e de cell block deste material.



PAIXÃO PELAS PESSOAS E PELO QUE FAZEMOS

A investigação de lesões da tireoide deve contemplar o estudo de linfonodos cervicais, uma vez que a presença de linfonodo metastático pode alterar a conduta terapêutica do paciente.

Os dois exames podem ser solicitados juntos em casos de pacientes que já acompanham nódulos tireoidianos ou apresentam alteração ao exame físico, enquanto a US Cervical pode ser solicitado caso a US Tireoide tenha identificado algum nódulo suspeito.

Uma vez que o exame da tireoide não inclui o estudo de linfonodos cervicais, é importante que na solicitação médica conste o estudo da tireoide e dos linfonodos cervicais, separadamente, para que os dois sejam realizados.

Saiba alguns dos diferenciais do Grupo Fleury

O **Grupo Fleury** oferece um amplo portfólio de exames laboratoriais, processos modernos e seguros, além de uma consultoria médica especializada para auxiliar no direcionamento da investigação diagnóstica e, posteriormente, na decisão terapêutica.



Portfólio

Exames em anatomia patológica e citologia, além dos bioquímicos, hematológicos, hormonais, sorológicos e genéticos.



Metodologias e Novas Tecnologias

Sequenciamento genético de última geração, espectrometria de massas, proteômica direcionada, imunoenaios, reação em cadeia da polimerase e outras.



Agilidade

Liberação dos resultados pela internet.



Confiabilidade

Cada amostra, identificada por meio de código de barras, recebe um tratamento individualizado e cuidadoso, desde o momento da coleta até a liberação do laudo, sempre sob a supervisão de um médico especialista em Medicina Laboratorial.



Certificação

Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), ISO 9001, ISO 14001



Segurança

Rigoroso sistema de controle da qualidade laboratorial conforme as normas da SBPC/ML e CAP.



Parcerias internacionais

O Grupo Fleury está ao lado de marcas referências em Medicina Diagnóstica, como ChromaTox, Foundation One, Guardant Health, Mayo Clinics, NeoGen/Pediatric Screening, Nichols Institute, Exact Sciences e Quest Diagnostics.



Equipe

Altamente capacitada, que atua em conjunto com a equipe médica, em um ambiente que estimula permanentemente a pesquisa e a inovação.

Linhas de negócio

📌 **Unidades de Atendimento:** 242 unidades em nove estados.

📌 **Operações em Hospitais:** realização de diagnósticos para 25 hospitais, tanto de análises clínicas quanto de imagem e outras especialidades.

📌 **Laboratório de Referência:** exames de alta complexidade para laboratórios, hospitais e clínicas em todo o Brasil.

Grupo Fleury

📌 Portfólio amplo em Medicina Diagnóstica: cerca de 3,5 mil testes em 37 diferentes áreas.

📌 75 milhões de testes laboratoriais e 5 milhões de exames realizados por ano.

📌 Quadro de 11,2 mil colaboradores e 2,7 mil médicos.

📌 Receita bruta de R\$ 3,2 bilhões em 2020.



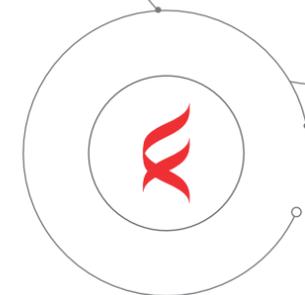
NOVA ÁREA MÉDICA

mais funcionalidades
e facilidades para o
seu dia a dia



ANÁLISES CLÍNICAS

✓ Acesso a todo o histórico do paciente com o laudo evolutivo



Visualize no mesmo site as imagens de todas as marcas do **Grupo Fleury** como se estivesse na sala de exames, sem compressão ou perda de informação.



NOVIDADES

✓ Login facilitado
✓ Agilidade na busca por pacientes
✓ Solicitação de acesso aos exames dos pacientes
✓ Melhoria na visualização e impressão de laudos



EXAMES DE IMAGEM

✓ Diversas ferramentas para manipular as imagens como panorâmica ou zoom, possibilitando a reformatação em diferentes planos ortogonais
✓ Mensuração em regiões de interesse (ROI), entre outras funcionalidades



Assista ao vídeo explicativo
e conheça todas as facilidades
Acesse: lafelab.com.br/medico

Responsável Técnico:

Dr. Wilson Shcolnik - CRM:52-34610-4-RJ

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

Dra. Ana Carolina Silva Chuey

Dra. Bárbara G. Silva

Dra. Fernanda Aimee Nobre

Dra. Maria do Socorro Pinheiro Margarido

Dr. Octavio Augusto Bedin Peracchi

Gerentes de Marketing:

Marco A. L. Barbosa e Sandra Marcellos

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella MTB 30628

Criação e Design Gráfico:

PariseCom

Direção de Arte: Sérgio Parise

Diagramação: Alessandra Velini,
Alexandre Barros, Anderson Gomes
e Felipe Neves

Impressão: HRosa

Colaboraram nesta edição:

Dr. Alberto Lobo Machado

Dr. Álvaro Pulchinelli Júnior

Dr. Antonio Carlos Martins Maia Junior

Dr. Aurélio Pimenta Dutra

Dr. Bruno Aragão Rocha

Dr. Carlos Jorge da Silva

Dr. Carlos Toyama

Dra. Carolina S. Lázari

Dra. Caroline Olivati

Dr. Celso Granato

Dra. Christiane Pereira Gouvea

Dra. Clarissa Oliveira Lamberty

Dra. Claudia da Costa Leite

Dr. Douglas Mendes Nunes

Dra. Germana Titoneli dos Santos

Dra. Giselle Guedes Netto de Mello

Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel

Dr. Gustavo Loureiro

Dr. Ismael Silva

Dr. Ivan Ucella Dantas de Medeiros

Dr. Jorge L. M. Sampaio

Dr. José G. H. Vieira

Dr. José Viana Lima Junior

Dr. Lin Tao Jine

Dr. Lucas Avila Lessa Garcia

Dra. Luciane Choppa do Valle

Dr. Luciano Fernandes Chala

Dr. Luiz Antonio Pezzi Portella

Dra. Maria Carolina Tostes Pintão

Dra. Maria de Lourdes Chauffaille

Dra. Maria Izabel Chiamolera

Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho

Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg

Dr. Nairo Massakazu Sumita

Dra. Paola Cappellano Daher

Dra. Patricia Martins e Souza

Dr. Pedro Exman

Dr. Pedro Saddy

Dra. Rosa Paula Mello Biscolla

Dr. Rui M. B. Maciel

Dra. Viviane Zorzaneli Rocha

Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela

SUMÁRIO



10

HEMATOLOGIA ▶
Investigação dos dímeros D auxilia na medição da infecção por Covid-19



13

DENGUE ▶ Com sintomas comuns a outras doenças, diagnóstico requer confirmação por meio de exames laboratoriais



18

INFECTOLOGIA NA PRÁTICA ▶
A Sífilis deve ser rastreada em pacientes assintomáticos, sobretudo na gestação



22

MEDICINA FETAL ▶
A importância da ultrassonografia transvaginal precoce nas avaliações da paciente e do bebê



26

MASTOLOGIA ▶ Estudos contabilizam os prejuízos da pandemia no rastreamento do câncer de mama



34

ENDOCRINOLOGIA ▶
Conheça o mir-THYpe, marcador que ajuda a esclarecer casos com resultado inconclusivo



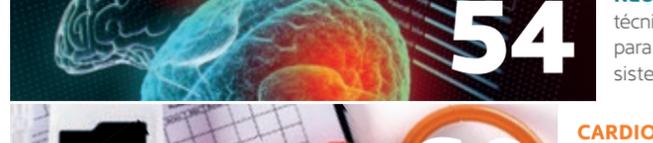
42

GENÔMICA ▶ Novo Painel Mutmielo possibilita a avaliação de mutações em 69 genes e de fusões gênicas



50

DOENÇAS HEREDITÁRIAS ▶
O papel da genética como um divisor de águas na condução dos casos de leucodistrofias



54

NEUROLOGIA ▶ Os avanços nas técnicas de ressonância magnética para a avaliação dos tumores do sistema nervoso central



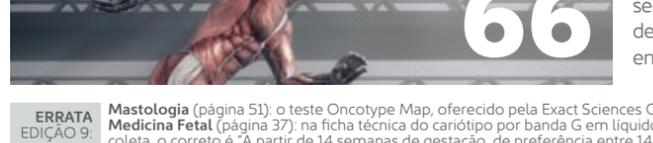
60

CARDIOLOGIA ▶ Estudo demonstra como o uso de biomarcadores auxilia no diagnóstico de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos



62

EXAMES DE IMAGEM ▶ Inteligência Artificial permite abreviar em até 15 minutos a detecção de achados críticos em exames de tomografia



66

CLÍNICA MÉDICA ▶ O que deve ser considerado no diagnóstico de creatinoquinase nas alturas em paciente saudável

ERRATA EDIÇÃO 9:

Mastologia (página 51): o teste Oncotype Map, oferecido pela Exact Sciences Corp, não é realizado no Grupo Fleury. **Medicina Fetal** (página 37): na ficha técnica do cariótipo por banda G em líquido amniótico, linha Período ideal de coleta, o correto é "A partir de 14 semanas de gestação, de preferência entre 14 a 20 semanas de gravidez".

De infectologia a tumores, avanço tecnológico contribui COM NOVOS MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO

A

pós a onda da variante Omicrôn seguida por queda considerável do número de casos nos primeiros meses do ano, a pandemia da Covid-19 segue uma incógnita. Em nossa matéria sobre Hematologia, nossos especialistas espelham essa preocupação através da investigação dos dímeros D, reconhecidos marcadores de trombose e fibrinólise, e como eles podem auxiliar na infecção por Covid-19, além de inúmeras outras doenças. Ainda falando em pandemia, trazemos uma matéria completa sobre estudos epidemiológicos que estimam os prejuízos desse período no rastreamento do câncer de mama.

Não menos importantes que a Covid-19, nesta edição abordamos outros temas de Infectologia, como os novos métodos de investigação da dengue, que contabilizam um aumento considerável no número de casos desde o início do ano. Ademais, aproveitamos para apresentar nossa nova coluna, Infectologia na Prática, que estreia apresentando atualizações no rastreamento da Sífilis em pacientes assintomáticos, além de esclarecer dúvidas sobre o tempo ideal de jejum para exames laboratoriais.

Falando em novidades e mantendo nosso compromisso com a medicina de vanguarda, trazemos nessa edição atualizações em medicina de precisão, além de uma matéria completa sobre o uso do marcador mir-THYpe no manejo

dos nódulos da tireoide, assunto que está em destaque na capa. Nossos especialistas também discutem o advento da genética como um divisor de águas na condução dos casos de leucodistrofias, e apresentam o que há de novo no sequenciamento da nova geração (NGS) para neoplasias mieloides, como o novo painel que pesquisa mutações em 69 genes, além de fusões gênicas.

Apresentando novas atualizações, na coluna Experiência Oncotype DX®, o Dr. Pedro Exman, Médico Oncologista, compartilha um estudo de caso que ilustra como o teste pode ser fundamental na definição da conduta clínica. Ainda em Oncologia, agora interligada à área de neurologia, abordamos os avanços nas técnicas de avaliação dos tumores do sistema nervoso central.

Como em todas as edições, os cuidados com o coração e a diabetes merecem destaque. Apresentamos um estudo sobre os biomarcadores laboratoriais, como o NT-proBNP, importantes no diagnóstico da insuficiência cardíaca. E, na sequência, como investigar níveis altos de creatinoquinasas (CK) em pacientes saudáveis após a prática de atividade física.

E, finalizando, não podemos deixar de falar sobre a saúde feminina. Tendo a medicina fetal como campo de estudo, nossos especialistas reforçam a importância da ultrassonografia no primeiro trimestre da gestação.

Desejamos uma boa leitura! ■



Tiago Barros
Assessor Médico
Grupo Fleury

Dímeros

quando **solicitar** e
como **interpretar**

D

Reconhecidos como marcadores de trombose e fibrinólise, contribuem para excluir eventos trombóticos ou tromboembólicos, e **inspiram cautela na interpretação dos resultados em idosos**



Os dímeros D são produtos específicos da degradação de coágulos de fibrina que derivam da ação de três enzimas – a trombina, gerada a partir da ativação da cascata de coagulação que converte o fibrinogênio em monômero de fibrina, o fator XIII ativado, que estabiliza a fibrina, polimerizando-a por meio de ligações covalentes entre seus monômeros, e a plasmina, uma enzima da fibrinólise, que degrada a fibrina polimerizada.

Reconhecidos como marcadores de trombose e fibrinólise, os dímeros D contribuem sobremaneira para excluir eventos trombóticos ou tromboembólicos quando se encontram em valores inferiores a 500 ng/mL (FEU). Contudo, sua determinação pode se mostrar elevada também em outras situações, caso de pós-operatório, gestação, puerpério, doença vascular periférica, câncer, insuficiência renal, sepse e em várias outras doenças inflamatórias, inclusive a Covid-19, assim como à medida que a idade avança, o que inspira cautela na interpretação de seus resultados.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

A determinação dos dímeros D pode ajudar a explorar o diagnóstico diferencial em pacientes que apresentam sintomas como dor torácica, dispneia ou hipoxemia. Em pacientes de baixo ou moderado risco para trombose, resultados normais podem descartar a condição em aproximadamente 95% dos casos, dependendo do reagente e da metodologia usados para a dosagem. Já em pacientes de alto risco, incluindo os com alta suspeita de embolia pulmonar, recomenda-se a pronta realização de angiotomografia computadorizada ou cintilografia de ventilação-perfusão, sem triagem prévia pelos dímeros D. Há um sistema de avaliação clínica projetado para descartar embolia pulmonar em pacientes com baixo ou moderado risco, denominado regra de exclusão de embolia pulmonar e segundo a qual indivíduos que apresentem pelo menos uma das respostas positivas devem ser considerados como possíveis portadores de embolia pulmonar.

COMO FUNCIONA O ESCORE PARA EXCLUIR EMBOLIA PULMONAR EM PACIENTES DE BAIXO RISCO

Na regra de exclusão de embolia pulmonar, ou Perc, sigla em inglês de *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*, todas as perguntas devem ter resposta negativa. Qualquer resposta afirmativa indica impossibilidade de descartar embolia pulmonar. Confira os parâmetros investigados por esse sistema.

Regra de exclusão de embolia pulmonar

-  Idade ≥ 50 anos
-  Hemoptise
-  Cirurgia ou trauma recente com necessidade de ventilação mecânica nas últimas quatro semanas
-  Trombose venosa profunda ou embolia pulmonar prévias
-  Uso de estrogênio
-  Frequência cardíaca ≥ 100 bpm
-  Oximetria de pulso $\leq 95\%$ em ar ambiente
-  Edema unilateral da perna

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Há também uma pontuação de estratificação de risco, denominada Critérios de Wells para Trombose Venosa Profunda, que considera malignidade ou imobilização recentes (incluindo cirurgia), edema assimétrico da perna, presença de veias colaterais, aumento de sensibilidade ao longo do trajeto venoso suspeito, trombose previamente diagnosticada e ausência de outro diagnóstico diferencial. Com esse sistema, uma pessoa pode ser classificada como provável ou improvável para desenvolver a condição ou, ainda, ser considerada de baixo, moderado ou alto risco para o evento. Assim, é possível descartar a trombose com dímeros D normais nos grupos de baixo ou moderado risco ou improvável. Nos grupos de risco alto ou provável, o uso desses marcadores não se aplica, havendo obrigatoriedade de um exame de imagem, como a ultrassonografia com Doppler.

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

Entre os exames que sugerem a instalação da condição estão os dímeros D, que habitualmente se revelam significativamente aumentados, além de fibrinogênio (reduzido ou normal), contagem de plaquetas (reduzida), TP/INR (prolongado) e TTPA (prolongado). Esses testes também podem auxiliar o médico no acompanhamento da resposta terapêutica, já que seus valores devem retornar à normalidade com a melhora clínica do paciente.

COVID-19

Há correlação positiva entre níveis elevados de dímeros D, prolongamento do TP e baixa contagem de plaquetas com a mortalidade por Covid-19. Embora não possuam elevada especificidade enquanto ferramenta diagnóstica, os dímeros D têm sido muito utilizados como preditores de gravidade e complicações nesse contexto. Contudo, a hiperinflamação causada pela infecção por Sars-CoV-2 pode provocar aumento nos dímeros D não relacionado à trombose, o que implica sua correlação com outros exames e cautela na interpretação dos resultados. Outro aspecto a destacar é a possibilidade da presença de interferentes nos ensaios, como anticorpos heterofílicos, capazes de ocasionar resultados falso-positivos, notadamente em metodologias imunológicas, sendo algumas vezes necessária a execução de método alternativo, bem como o tratamento das amostras suspeitas com agentes neutralizadores.

Interpretação dos resultados em idosos

Estudos que avaliaram os níveis de dímeros D em populações saudáveis com idade ≥ 70 anos demonstraram que 50% apresentavam concentrações acima do valor de referência (500 ng/mL [FEU]). Alguns, inclusive, preconizam que o teste deva ser evitado em idosos e que o diagnóstico de trombose se baseie em métodos de imagem, mesmo diante de uma probabilidade baixa de tromboembolismo venoso. Assim, estratégias de interpretação dos valores de dímeros D ajustadas para a idade foram previamente avaliadas em pacientes idosos, preservando sua sensibilidade e aumentando a sua especificidade na exclusão de eventos trombóticos. Entretanto, as diferenças entre metodologias disponíveis, valores de referência e reagentes ainda inviabilizam a adoção destes valores ajustados na prática laboratorial.

A literatura descreve o ajuste dos níveis de dímeros D de acordo com a faixa etária (a partir dos 51 anos), associado ao escore de risco clínico, em lugar de considerar o valor de corte padrão, de 500 ng/mL (FEU). Dessa maneira, há um limite progressivamente maior para classificar os resultados elevados por meio da fórmula: idade do paciente em anos $\times 10$. Essa abordagem parece aumentar a especificidade do teste e, conseqüentemente, a proporção de pacientes com resultado negativo, em comparação com o uso do limiar convencional de 500 ng/mL (FEU). ■

CONSULTORIA MÉDICA:

Dra. Christiane Pereira Gouvea
christiane.gouvea@grupofleury.com.br
Dra. Maria Carolina Tostes Pintão
carolina.pintao@grupofleury.com.br

Colaborou:

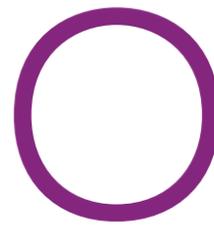
Tailiny Andressa Fuchs
Analista de análises clínicas – Hematologia



Precisamos voltar a pensar em dengue

Com sintomas comuns a outras doenças da estação, diagnóstico requer **confirmação etiológica por meio de exames laboratoriais**





número de casos de dengue no Brasil cresceu 43,9% nos primeiros meses do ano, segundo dados do Ministério da Saúde. Entre 2 de janeiro e 12 de março de 2022, foram 161.605 notificações de prováveis infectados, com uma incidência de 75,8 por 100 mil habitantes (info.dengue.mat.br).

Há várias explicações para o aumento da doença, além das clássicas, relacionadas ao acúmulo de água das chuvas nos meses de verão. Os períodos de isolamento social em 2020 e 2021 parecem ter bloqueado o ciclo de transmissão em alguma medida, porém não se sabe exatamente como. Por outro lado, com as atenções voltadas à Covid-19, o monitoramento e as medidas de combate às arboviroses de maneira geral podem ter ficado comprometidos.

O fato é que, mesmo neste momento de outono, quando recrudescem as infecções respiratórias sazonais e há surtos de outras doenças infectocontagiosas, como o sarampo, é relevante suspeitar de dengue diante de febre alta, dor de cabeça, dores musculares, fraqueza e apatia, dores nas juntas e no fundo dos olhos, náuseas, vômitos e manchas no corpo –considerando que, epidemiologicamente, o risco de dengue ainda é razoável em diversas regiões do País.

O diagnóstico inicial da doença é clínico, ou seja, baseado na história e no exame físico, contudo, a manifestação de sintomas comuns a diversas viroses, incluindo outras arboviroses, requer confirmação etiológica por meio de exames laboratoriais. Quadros exuberantes devem suscitar a exclusão de condições mais graves que apresentam manifestações semelhantes, como os casos de síndrome hemorrágica ou choque.

Embora os anticorpos específicos em geral não sejam detectáveis antes de 6-7 dias após o início dos sintomas, já no primeiro dia é possível usar métodos baseados na pesquisa de antígenos para o diagnóstico precoce de dengue. ■

Confira os exames disponíveis, incluindo a sorologia clássica:

Exame	Momento ideal para coleta	Sensibilidade e especificidade
Pesquisa de antígeno NS1 por teste rápido (imunocromatográfico)	Do 1º ao 5º dia de sintomas (melhor sensibilidade no 2º e 3º dias)	Sensibilidade para amostras colhidas até o 5º dia*: 95% Especificidade: 99% <small>*Sensibilidade analítica comparada à metodologia convencional imunoenzimática (NÃO é mais sensível que o imunoenzimático)</small>
Pesquisa de antígeno NS1 (imunoenzimático)	Do 1º ao 5º dia de sintomas (melhor sensibilidade no 2º e 3º dias)	Sensibilidade: 71%* Especificidade: 100% <small>*Sensibilidade clínica, em relação a casos com confirmação clínica e sorológica</small>
Sorologia para dengue IgM/IgG (teste rápido imunocromatográfico)	Do 6º ao 14º dia (após o 14º dia, há decaimento progressivo da IgM)	IgM: Sensibilidade*: 75-100% Especificidade: 96% IgG: Sensibilidade*: 73% Especificidade: 99% <small>*Sensibilidade analítica comparada à metodologia convencional imunoenzimática</small>
Sorologia para dengue IgM/IgG (imunoenzimático)	Do 6º ao 14º dia (após 14º dia, há decaimento progressivo da IgM)	IgM: Sensibilidade*: 81% Especificidade*: 90% IgG: Sensibilidade*: 92% Especificidade*: 90% <small>*Sensibilidade clínica, em relação a casos com confirmação clínica e por NS1/PCR</small>



O diagnóstico inicial da doença é clínico, ou seja, baseado na história e no exame físico, contudo, a manifestação de sintomas comuns a diversas viroses, incluindo outras arboviroses, requer confirmação etiológica por meio de exames laboratoriais

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





CONSULTORIA MÉDICA:

Nairo Massakazu Sumita
nairo.sumita@grupofleury.com.br
Gustavo Loureiro
gustavo.loureiro@grupofleury.com.br
Alvaro Pulchinelli Junior
alvaro.pulchinelli@grupofleury.com.br
Pedro Saddy Rosa
pedro.saddy@grupofleury.com.br

O jejum ainda é necessário para coleta dos exames laboratoriais?

Atualmente é possível realizar a coleta de sangue para avaliação do perfil lipídico **sem a necessidade de um jejum prolongado ou até mesmo sem jejum**

Diversos fatores podem alterar o resultado de um teste laboratorial na fase pré-analítica. Alguns podem ser evitados, mas outros fogem ao controle do laboratório e podem comprometer a exatidão dos resultados.

O tempo ideal de jejum para coleta de sangue ainda é alvo de muitas discussões, porém de difícil padronização, principalmente em razão da diversidade no hábito alimentar nas diferentes populações.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia retirou a obrigatoriedade do jejum para a avaliação do perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, não HDL e triglicérides). Assim, atualmente é possível realizar a coleta de sangue para avaliação do perfil lipídico sem a necessidade de um jejum prolongado ou até mesmo sem jejum. No entanto, sugere-se ainda jejum de 10 a 12 horas para algumas situações específicas, particularmente nos pacientes sabidamente portadores de dislipidemia ou nos usuários de medicamentos para diminuição dos níveis lipídicos. De modo geral, recomenda-se para todos os pacientes as seguintes orientações

para coleta do perfil lipídico:

- Manter o estado metabólico estável;
- Não mudar hábitos alimentares;
- Não praticar exercício físico extenuante 24 horas antes da coleta;
- Não ingerir bebidas alcoólicas 72 horas antes da coleta.

Nos adultos com mais de 20 anos, os níveis desejáveis de colesterol total e de HDL são os mesmos 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 acima de 440 mg/dL sem jejum, há a necessidade de realizar uma nova coleta de sangue, mas obrigatoriamente com jejum de 12 horas. Para o LDL e não HDL-colesterol foram estabelecidos valores de alvo terapêutico conforme a categoria de risco cardiovascular, ou seja, quanto maior o risco, menor o nível de LDL e não HDL-colesterol a ser alcançado.

VALORES DE ALVO TERAPÊUTICO PARA LDL E NÃO HDL, COM OU SEM JEJUM DE 12 HORAS, CONFORME GRAU DE RISCO CARDIOVASCULAR, PARA ADULTOS COM MAIS DE 20 ANOS

Lípides	Com Jejum (mg/dL)	Sem Jejum (mg/dL)	Risco cardiovascular
LDL-colesterol	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não-HDL-C	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

VALORES DE REFERÊNCIA PARA COLESTEROL TOTAL, HDL E TRIGLICÉRIDES, COM OU SEM JEJUM DE 12 HORAS, PARA ADULTOS COM MAIS DE 20 ANOS.

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-colesterol	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável

EXAMES QUE AINDA EXIGEM JEJUM

A maioria dos exames mais solicitados pelos médicos pode ser feita com jejum de 3 horas, como hemograma, creatinina, ácido úrico, T4 livre, T4 e T3.

Porém, existem as exceções. Em alguns exames, o momento exato para a coleta de sangue é pré-estabelecido, a exemplo o de glicose 2 horas após a refeição. Trata-se de um exame cujo sangue é coletado no estado pós-prandial, muito comum para o controle do nível de glicose após uma refeição em pessoas que vivem com diabetes. Nesse caso, o médico faz a solicitação por escrito. Na dosagem da glicose no sangue para fins de diagnóstico de diabetes, o jejum mínimo ainda é de 8 horas.

Importante frisar que, para todos os exames laboratoriais, não se recomenda a coleta de sangue com jejum acima de 14 horas, em razão de alterações significativas no metabolismo orgânico que podem interferir nos resultados dos exames laboratoriais.



Não se recomenda a coleta de sangue para qualquer exame com jejum acima de 14 horas, em razão de alterações significativas no metabolismo orgânico que podem interferir nos resultados dos exames laboratoriais



A maioria dos exames mais solicitados pelos médicos, como o hemograma, pode ser feita com jejum de 3 horas.



Pensando no conforto e comodidade de seu paciente, o **Grupo Fleury** disponibiliza, em todas as suas marcas, o serviço de atendimento móvel para a realização de diversos tipos de exames em casa, no trabalho, ou no local de preferência do paciente, com a mesma qualidade das unidades, sem filas, e sem custo adicional*.

*Consulte a zona de cobertura na Central de Atendimento.



TUDO PARA FECHAR O CERCO À sífilis

Com a PCR, é possível flagrar o treponema na fase primária.

Na secundária, o desafio é interpretar os resultados dos testes sorológicos

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

No Brasil, segundo os dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, em 2020, foram registrados 115.371 casos de sífilis adquirida, 61.441 de sífilis em gestantes e 22.065 de sífilis congênita, com 186 óbitos.

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

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

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

Já a fase secundária caracteriza-se por altos títulos de anticorpos, que podem ser detectados por métodos que utilizam antígenos treponêmicos (FTA-Abs, ensaios imunoenzimáticos e quimioluminescentes e TP-hemaglutinação) e antígenos não treponêmicos (VDRL e RPR). É sempre necessário combinar, ao menos, duas metodologias, uma treponêmica e uma não treponêmica. Embora exista equivalência entre o VDRL e o RPR, esses métodos não devem ser comparados durante o seguimento de um mesmo paciente, uma vez que os títulos obtidos por RPR costumam se apresentar levemente mais altos. A PCR em tempo real pode ter utilidade no diagnóstico de sífilis secundária, em casos com apresentações clínicas e/ou sorológicas atípicas, mais comuns em pacientes imunossuprimidos.

INTERPRETAÇÃO DOS TESTES SOROLÓGICOS para sífilis

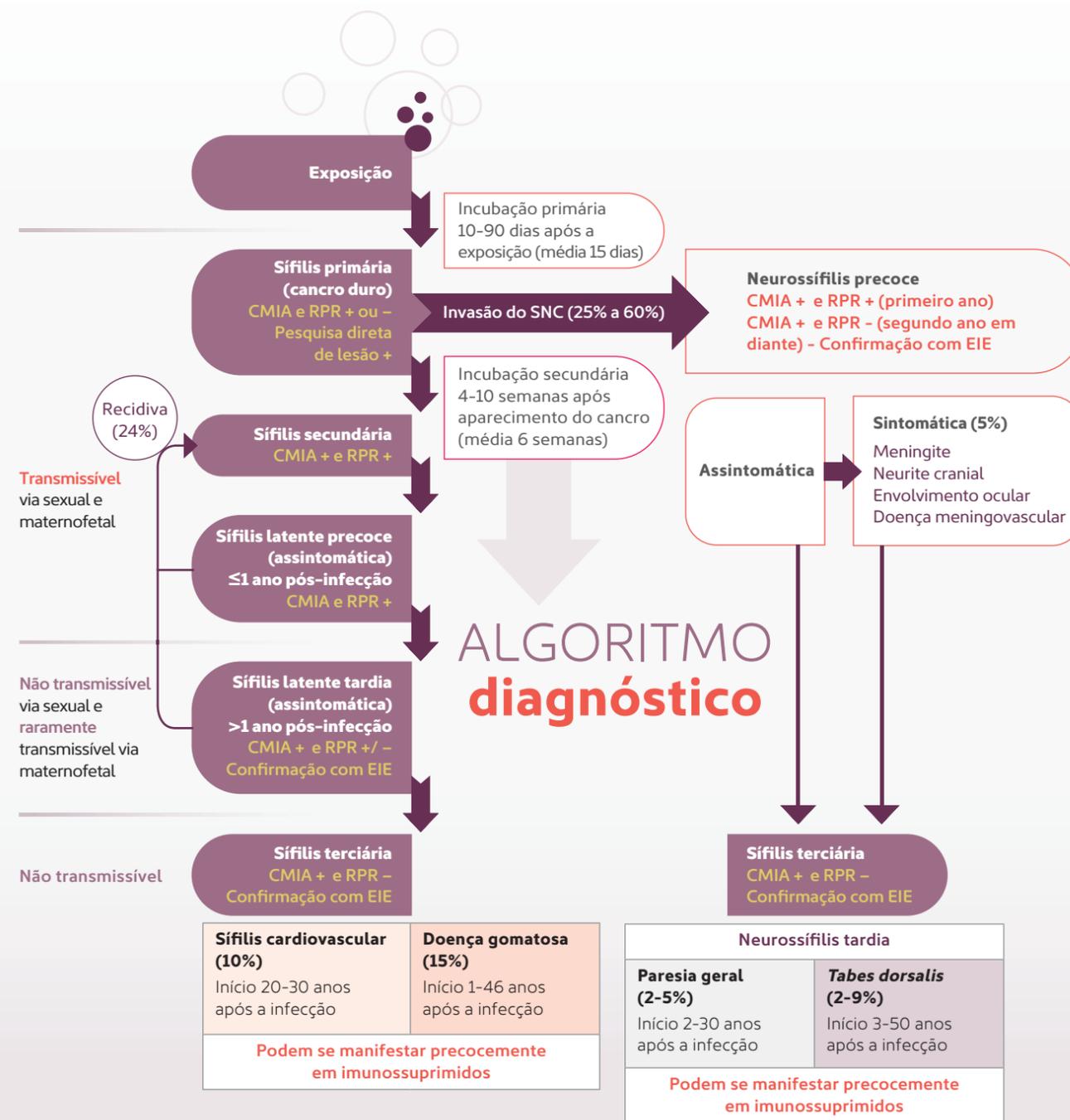
A realização das sorologias para a investigação de sífilis segue a Portaria nº 2012, de 19/10/2016, do Ministério da Saúde. O Grupo Fleury adota o fluxograma reverso contemplado por essa portaria, em que as amostras são inicialmente submetidas a um teste treponêmico (quimioluminescência com micropartículas,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

Treponêmico 1 (CMIA)	Não treponêmico (RPR)	Treponêmico 2 (EIE)	Resultado	Interpretação
Não reagente	Não realizado	Não realizado	Não reagente	Exame negativo para sífilis
Reagente	Reagente	Não realizado	Reagente	Exame positivo para sífilis, com evidência de atividade da doença se o título de RPR for >1:8*
Reagente	Não reagente	Reagente	Reagente	Um exame positivo para sífilis apenas nas técnicas treponêmicas distintas pode corresponder às seguintes situações, em ordem decrescente de probabilidade: infecção progressa tratada ou não tratada (cicatriz sorológica), infecção primária precoce ou reação inespecífica ("cruzada")
Reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente	A positividade em apenas uma das técnicas treponêmicas pode indicar exame falso-positivo. Assim, considerar a repetição da sorologia em 15 dias e/ou a investigação de outras etiologias, conforme história clínica do paciente

*Exceto em gestantes, vide considerações.

Considerações RELEVANTES

- 1. Na presença de** teste treponêmico positivo, os títulos do exame não treponêmico (VDRL ou RPR) correlacionam-se com a atividade da doença. Resultados com titulação superior a 1/8 têm maior valor preditivo positivo. Para gestantes sem histórico de tratamento efetivo, contudo, o tratamento é indicado independentemente do título do RPR ou VDRL como parte dos esforços para o combate à sífilis congênita.
- 2. Os exames feitos** com antígeno treponêmico, uma vez positivos, usualmente assim permanecem por toda a vida do indivíduo, a despeito do tratamento. Sua positividade isolada pode representar infecção pregressa (cicatriz sorológica). Entretanto, para gestantes com perfil de infecção pregressa sem histórico de tratamento, a antibioticoterapia deve ser considerada.
- 3. A positividade isolada** do teste não treponêmico sugere falsa reatividade biológica e deve suscitar a investigação de outras etiologias diferentes da sífilis. Por outro lado, gestantes têm indicação de tratamento mesmo nas situações de impossibilidade de realização do teste treponêmico para a etapa de confirmação.
- 4. Sorologias de pacientes** com coinfeções e/ou imunodeficiências requerem interpretação individualizada, uma vez que podem apresentar comportamento particular.
- 5. Pacientes com resultados** positivos em duas técnicas treponêmicas e que não tenham sido tratados, mesmo com o teste não treponêmico negativo, têm recomendação de tratamento, visto que a sífilis latente com longo período de evolução e a sífilis terciária podem evidenciar queda dos títulos de anticorpos não treponêmicos e, consequentemente, sorologias não reagentes nessas metodologias.
- 6. Após o tratamento,** há necessidade de seguimento com RPR ou VDRL, mas o método tem de ser o mesmo adotado ao diagnóstico, com periodicidade trimestral nos primeiros 12 meses, e semestral, até os 24 meses, para os casos que persistirem positivos após um ano. Em gestantes, esse rastreamento deve ser mensal. Durante o seguimento, uma variação de, pelo menos, duas diluições (por exemplo, de 1/4 para 1/16) é necessária para que se considere a alteração significativa.



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

O avanço da Medicina Laboratorial permitiu a implantação de métodos mais sensíveis, específicos e ágeis no fluxograma diagnóstico da sífilis. Assim, técnicas treponêmicas automatizadas, como a quimioluminescência, podem – e devem – ser utilizadas em substituição ao FTA-Abs, seja como confirmatórias de um teste não treponêmico reagente (fluxograma direto), seja como triagem na primeira etapa (fluxograma reverso, o mais comum e eficiente em laboratórios de alta demanda). Do mesmo modo, a interpretação do RPR é absolutamente a mesma do VDRL, com a vantagem de que o RPR é mais sensível e menos sujeito à subjetividade na leitura. Dessa forma, a substituição traz benefícios para o paciente, que deve ser orientado, entretanto, a fazer o seguimento sempre no mesmo laboratório para garantir a testagem com o mesmo método, possibilitando a comparação dos títulos durante a evolução.

Aos obstetras das futuras mães:

É muito comum recebermos contatos de colegas obstetras apreensivos em relação a resultados que utilizaram o fluxograma reverso – isto é, com amostras negativas liberadas sem a realização do célebre VDRL – ou em relação ao uso do RPR como técnica não treponêmica. Fique tranquilo! Essas possibilidades já são contempladas no Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis (Ministério da Saúde) desde 2016 e oferecem vantagens para sua paciente, uma vez que, em geral, a gestante faz parte de uma população de baixo risco pré-teste, mas cuja investigação requer alta sensibilidade e agilidade. O mais importante é ter uma relação próxima com a equipe médica do laboratório para poder discutir todas as dúvidas que possam surgir. ■

CONSULTORIA MÉDICA:

Ginecologia e Biologia Molecular
Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel
gustavo.maciel@grupofleury.com.br
Dr. Ismael D. C. G. Silva
ismael.silva@grupofleury.com.br

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

Microbiologia
Dr. Jorge L. M. Sampaio
jorge.sampaio@grupofleury.com.br
Dra. Paola Cappellano Daher
paola.cappellano@grupofleury.com.br

A importância da ultrassonografia gestacional de primeiro trimestre

Realizada entre 5 e 9 semanas de gestação, a ultrassonografia transvaginal precoce desempenha um papel importante nas avaliações gestacionais de primeiro trimestre

O CASO

Gestante de 36 anos, primigesta e sem antecedentes morbidos, obstétricos ou ginecológicos relevantes, realizou a primeira coleta de BHCG com 6 semanas e 2 dias (1.498 UI/L). Em seguida, fez coletas repetidas de BHCG, assim como a ultrassonografia transvaginal, como detalhado no quadro 1. Com 7 semanas e 6 dias, apresentou sangramento vaginal moderado e intermitente e, assim, uma nova coleta de BHCG foi realizada com 8 semanas (5.440 UI/L). A ultrassonografia transvaginal, feita com 8 semanas e 1 dia, levantou a suspeita de gestação ectópica cornual (*imagem 1*). A repetição desse exame após uma semana evidenciou aumento da imagem heterogênea em região cornual uterina à direita (*imagem 2*).

A gestante passou por procedimento cirúrgico (videolaparoscopia) com 9 semanas e 3 dias, com confirmação da gravidez ectópica cornual. Não foi realizado o tratamento com metotrexato, pois os valores de BHCG não ultrapassaram os 5.000 UI/L.

A DISCUSSÃO

Após o diagnóstico de gravidez por meio de um teste positivo de BHCG, a ultrassonografia transvaginal precoce, a partir de 5 semanas de gestação, é de suma importância, uma vez que o exame traz inúmeros benefícios.

No caso clínico apresentado, ilustramos a importância de definir a localização do saco gestacional. Na ultrassonografia, o primeiro sinal indireto de gestação observado é o espessamento endometrial, que, no entanto, não configura um achado específico, tendo em vista que pode ser encontrado também em pacientes não gestantes (no fim da fase lútea) e em situações de gestação ectópica.

Importância da ultrassonografia gestacional de primeiro trimestre



IMAGEM 1- Ultrassonografia transvaginal, 8 semanas e 1 dia, mostra imagem heterogênea em região cornual direita.

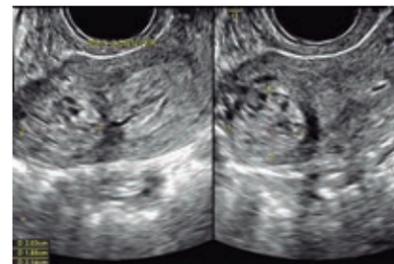


IMAGEM 2- Ultrassonografia transvaginal, 9 semanas e 1 dia, aponta imagem heterogênea em região cornual direita.

Já o saco gestacional representa o primeiro sinal diagnóstico de gestação intrauterina, podendo ser visualizado à ultrassonografia transvaginal com 4 semanas e 3 dias, a partir da data da última menstruação. Aparece como uma estrutura em forma de anel, de contorno hiperecogênico e centro anecoico. Nessa fase inicial, localiza-se excêntricamente na parte superior do endométrio espessado, o que facilita a distinção do 'pseudossaco gestacional', que pode ocorrer nos casos de gestação ectópica e aparece como uma imagem anecoica, alongada, localizada na região mediana, correspondendo a uma coleção líquida intracavitária (*imagens 3 a 5*).

Os níveis séricos maternos de BHCG, nos quais deve-se evidenciar gestação intrauterina à ultrassonografia, vão de 1.000 a 2.000 mUI/mL (Kadar *et al.*, 1981; Cacciatore *et al.*, 1990).

A associação dos níveis de BHCG no sangue materno com o exame ultrassonográfico ajuda a fazer diagnóstico diferencial entre uma gravidez normal tópica e uma ectópica ou anormal.

Em uma gestação ectópica, o saco gestacional encontra-se fora da cavidade uterina, e esta pode ser tubária, ovariana, abdominal, cornual, em cicatriz de cesárea ou cervical. Essa situação acomete de 1% a 2% das gestações, das quais cerca de 97% a 99% são tubárias e, destas, quase 75% ocorrem

Benefícios da realização da ultrassonografia transvaginal precoce

Viabilidade	Datação
Localização do saco gestacional	Morfologia uterina
Número de sacos gestacionais	Abortamentos retidos
Número de embriões	Gestações molares
Corionicidade nas gestações múltiplas	Desenvolvimento embriológico normal (sonoembriologia)

na porção ampular da tuba uterina (Stock, 1993; Cunningham, 2010). As imagens 6 a 9 mostram alguns dos tipos de gestações ectópicas.

A sensibilidade do exame ultrassonográfico realizado por via transvaginal no diagnóstico da gravidez ectópica varia de 70% a 95% (Cacciatore, 1990; Pellerito *et al.*, 1992; Kaplan *et al.*, 1998; Condous *et al.*, 2005). ▶

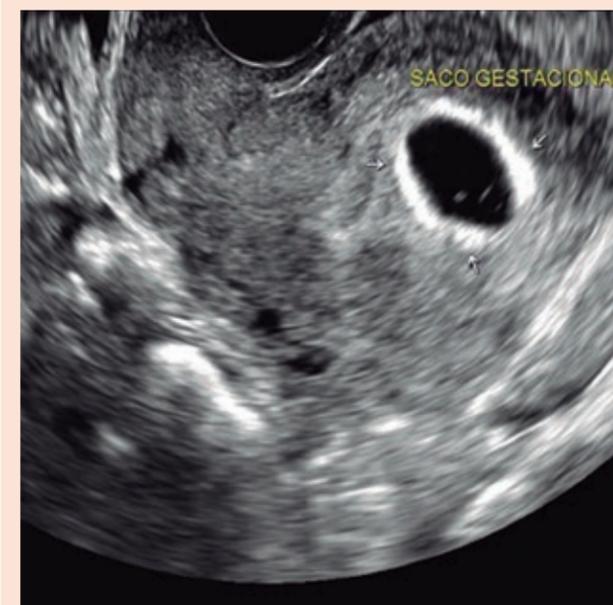


IMAGEM 3- Ultrassonografia transvaginal bidimensional, 6 semanas, aponta presença de saco gestacional intrauterino, compatível com gestação normal tópica.

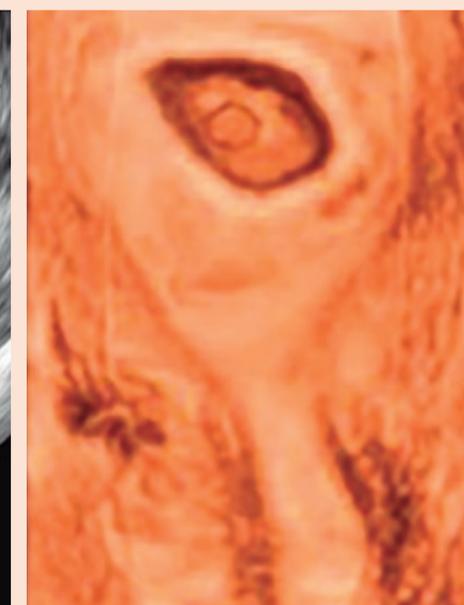
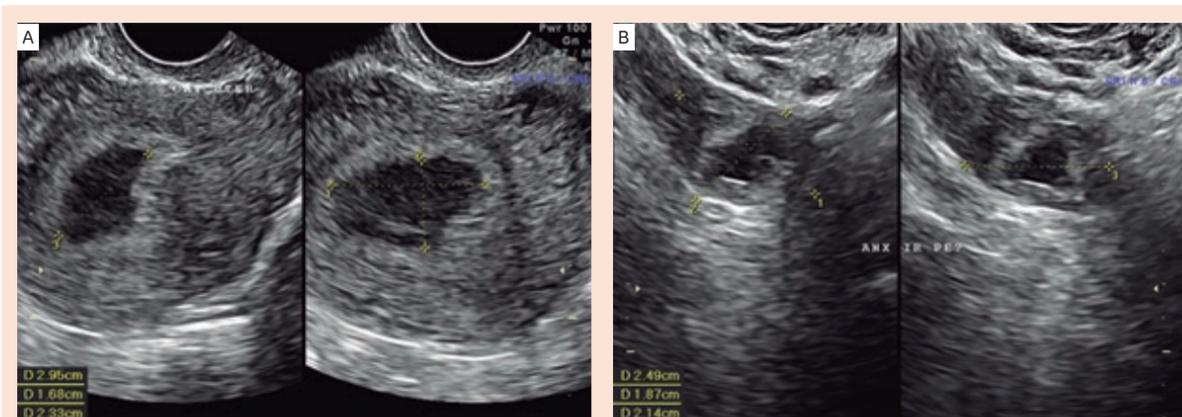


IMAGEM 4- Ultrassonografia transvaginal tridimensional, 6 semanas, mostra gestação normal tópica.



Imagens 5A e 5B- Ultrassonografia transvaginal, 6 semanas, evidencia um pseudossaco gestacional intrauterino e imagem anovular compatível com gestação ectópica.

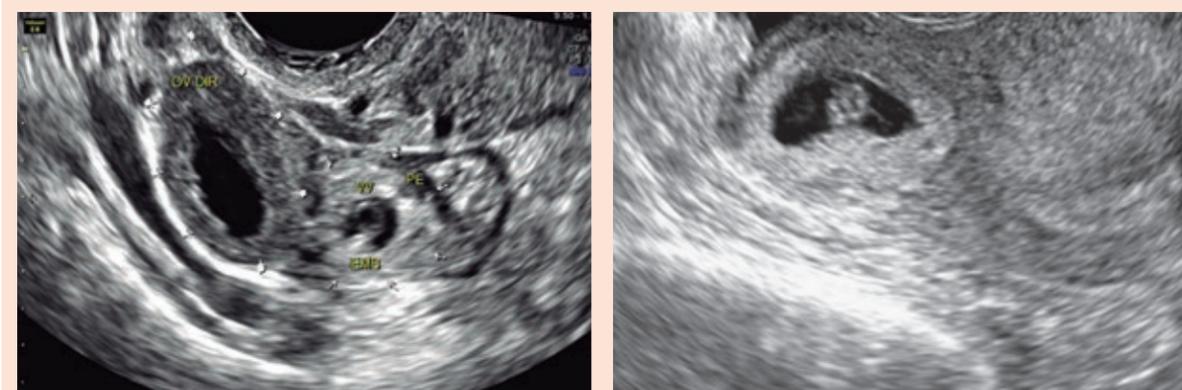


IMAGEM 6- Ultrassonografia transvaginal, 6 semanas e 2 dias, apresenta imagem de gestação ectópica tubária. Observa-se, em região anexial adjacente ao ovário direito, imagem heterogênea correspondendo a saco gestacional, com vesícula vitelínica e embrião com batimentos cardíacos.

IMAGEM 7- Ultrassonografia transvaginal, 6 semanas e 3 dias, aponta gestação ectópica cornual. Observa-se saco gestacional localizado em região cornual direita, com presença de embrião com batimentos cardíacos.

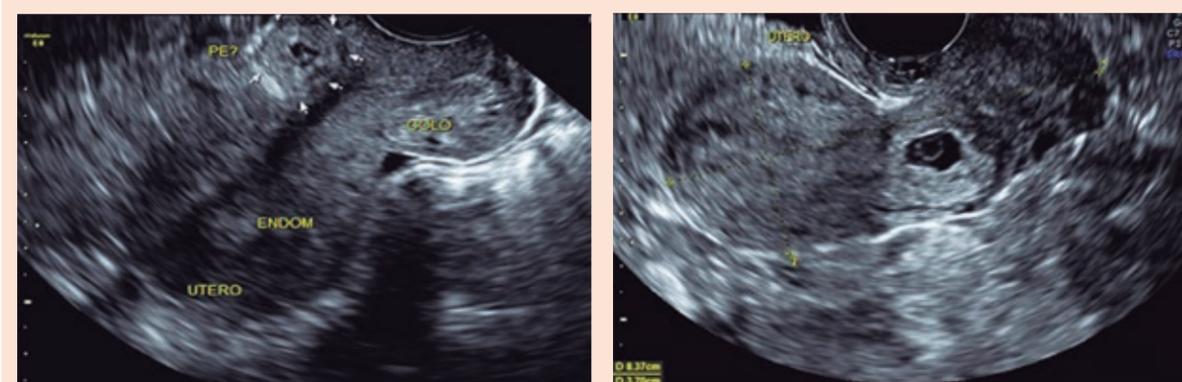


IMAGEM 8- Ultrassonografia transvaginal, 7 semanas e 5 dias, indica gestação ectópica em cicatriz de cesárea. Observa-se, nessa região, imagem heterogênea correspondendo a saco gestacional e embrião com batimentos cardíacos.

IMAGEM 9- Ultrassonografia transvaginal, 6 semanas e 5 dias, aponta gestação ectópica cervical. Observa-se saco gestacional localizado no colo uterino, com presença de vesícula vitelínica.

Imagens: Arquivo Fleury

Quadro 1 - Resultados das coletas de βHCG e dos exames de ultrassonografia transvaginal

	βHCG	Ultrassonografia Transvaginal
6 semanas e 2 dias	1498 UI/L	
6 semanas e 4 dias	2186 UI/L	Não se observou saco gestacional no interior da cavidade uterina (endométrio medindo 12 mm), tampouco anormalidades nas regiões anexiais
7 semanas	2970 UI/L	
7 semanas e 2 dias	4142 UI/L	
7 semanas e 4 dias	5343 UI/L	Novamente não foi visualizado saco gestacional intrauterino (endométrio medindo 13 mm)
8 semanas	5440 UI/L	
8 semanas e 1 dia		Imagem heterogênea em região cornual uterina à direita, endométrio medindo 16 mm e saco gestacional não visualizado em cavidade uterina (suspeita de gestação ectópica cornual) (imagens 1 e 2)
8 semanas e 2 dias	4530 UI/L	
9 semanas	7523 UI/L	
9 semanas e 1 dia		Endométrio medindo 16 mm, com aumento da imagem heterogênea em região cornual uterina à direita (imagens 3 e 4)

A CONCLUSÃO

A ultrassonografia transvaginal precoce, realizada entre 5 e 9 semanas de gestação, desempenha um papel importante nas avaliações gestacionais de primeiro trimestre. Em gestações normais, determina a correta idade gestacional (datação da gravidez), o número de sacos gestacionais, o número de embriões e a corionicidade nos casos gemelares. Também ajuda a fazer o diagnóstico de diversas anomalias, incluindo abortamentos espontâneos, gestações ectópicas, gestações molares, alterações de morfologia uterina e alterações na sonoembriologia. Imagens de alta qualidade e profissionais experientes resultam em maiores taxas de detecção dessas possíveis complicações. Deve-se salientar que, tão importante quanto diagnosticar corretamente casos anormais, é evitar erros que podem levar a danos inadvertidos a gestações normais. ■

CONSULTORIA MÉDICA:

Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho
 mario.carvalho@grupofleury.com.br
Dr. Lin Tao Jine
 lin.jine@grupofleury.com.br
Dra. Clarissa Oliveira Lamberty
 clarissa.lamberty@grupofleury.com.br



CÂNCER DE MAMA

O impacto da pandemia no manejo da doença

A pandemia da Covid-19 comprometeu outros cuidados de saúde, incluindo os relacionados ao câncer de mama. Isso afetou desde o rastreamento e diagnóstico até o tratamento, gerando potencial impacto no prognóstico futuro da doença.

A resposta inicial à pandemia na assistência médica foi de evitar os atendimentos não urgentes e modificar algoritmos diagnósticos e terapêuticos. Na Radiologia Mamária, recomendou-se adiar todos os exames de rastreamento e se estabeleceu uma escala de prioridades para exames diagnósticos e biópsia – nos EUA, por exemplo, o rastreamento era prioridade C.

CONSULTORIA MÉDICA:

Dr. Luciano Fernandes Chala
luciano.chala@grupofleury.com.br

Dra. Giselle Guedes Netto de Mello
giselle.mello@grupofleury.com.br

Todo o conjunto de recomendações, incluindo o fechamento de centros radiológicos, teve um forte reflexo na Radiologia, mas acometeu de maneira desproporcional a área de Imagem Mamária, com interrupção quase total do rastreamento e uma redução significativa dos exames diagnósticos e de biópsias. Segundo o Stanford Health Care, a Radiologia Mamária foi uma das especialidades mais afetadas pela pandemia, com redução do volume de exames de 28%, em comparação a meses anteriores. Entre os métodos de imagem, a mamografia foi a menos realizada, com redução de 80%.

Dados do Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC), de março a setembro de 2020, mostram que 97% dos centros fecharam ou tiveram sua capacidade reduzida. Embora todos tenham sido reabertos em agosto do mesmo ano, 14% ainda não funcionavam normalmente no mês seguinte. Nas instalações que compõem o BCSC, o rastreamento ficou comprometido em mais de 90% e as biópsias, em cerca de 60%.

No Brasil, observou-se queda de 88% no número de mamografias feitas no Grupo Fleury, de 87% no Hospital das Clínicas da FMUSP e de 76% no SUS, quando se compara abril de 2020 a abril de 2019. Na Holanda, nas semanas 12 a 26 de 2020, os centros de rastreamento foram fechados e a taxa de detecção de câncer de mama nas semanas 14 a 25 foi quase zero. ▶

Em junho de 2020, a imprevisibilidade do fim da pandemia se tornou clara, bem como o potencial impacto no prognóstico do câncer de mama, em decorrência do atraso no diagnóstico e no tratamento da doença. Destaca-se que existe um intervalo ideal para o rastreamento, que deve ser menor

que o *lead time* médio do tumor de mama. Se esse intervalo for longo, não se detectam lesões agressivas em estágios iniciais. O rastreamento anual maximiza a redução da mortalidade pela maior detecção de cânceres pequenos e redução da incidência de tumores avançados ou metastáticos.

Além disso, um estudo feito em pacientes com câncer de mama mostrou que a realização de mamografias seriadas consecutivas associou-se com maior diminuição na mortalidade em relação à

realização não consecutiva. Com a interferência da pandemia nessa rotina, espera-se um aumento dos casos de tumores avançados e o potencial impacto no prognóstico, especialmente nos países em que o rastreio é bienal ou trienal.

Existe ainda um prazo máximo para o diagnóstico e o tratamento. A ausência de providências por mais de três meses após a suspeita clínica e radiológica do câncer de mama pode reduzir em 12% a sobrevida em cinco anos. Outra evidência que atinge o prognóstico veio de um estudo holandês que avaliou cinco propostas de retomada após seis meses de interrupção no rastreamento organizado. Com a estratégia de não repor os exames perdidos ou de atrasar o rastreamento em todas as mulheres, há um aumento na taxa de mortalidade nas próximas

décadas. No caso de atraso, essas taxas não retornariam aos índices de normalidade.

Com a retomada gradual dos serviços de atendimento, em 2020, no cômputo geral, não houve recuperação no número de mamografias no Brasil. Da mesma forma, em 2021, o volume de exames realizados no Fleury ainda continuou abaixo do registrado em 2019. ■

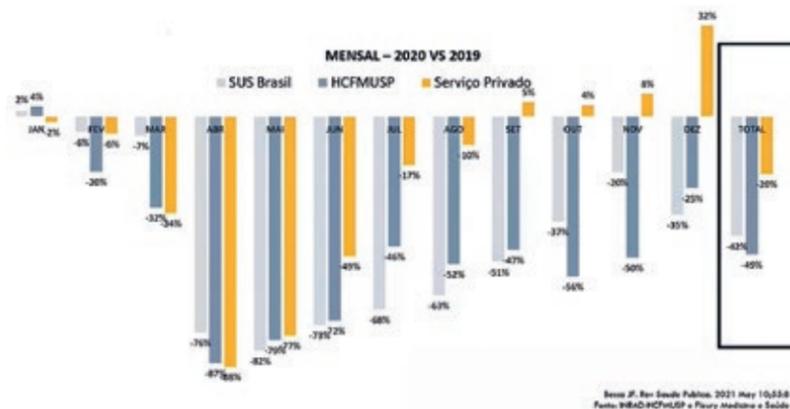


Figura 1
Comparação entre mamografias feitas no Fleury, no HC-FMUSP e no SUS

Referências

1. Freer PE. *Radiol Clin North Am.* 2021 Jan;59(1):1-11.
2. Dietz JR et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jun;181(3):487-97.
3. Madhuripan N et al. *J Am Coll Radiol.* 2020 Jul;17(7):855-64.
4. Sprague BL et al. *Prev Med.* 2021 Oct.
5. Bessa JF. *Rev Saude Pública.* 2021 May 10;55:8.
6. Eijkelboom AH et al. *Prev Med.* 2021 Oct;15.
7. Eby PR. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(3):441-56.
8. Duffy SW et al. *Radiology.* 2021 Jun;299(3):541-7.
9. Seely JM et al. *Can Assoc Radiol J.* 2020 Nov;71(4):459-69.
10. Richards MA et al. *Lancet.* 1999;353(9159):1119-26.
11. Kregting LM et al. *Br J Cancer.* 2021 Apr;124(9):1516-23.
12. Lehman CD et al. *J Am Coll Radiol.* 2021 Mar 4;S1546-144(21)00212-X.
13. Baden LR, et al. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-41.
14. Robinson KA et al. *JAMA Oncol.* 2021 Jul 22.
15. Society of Breast Imaging march 9, 2021.
16. Comissão Nacional de Mamografia, março 2021.
17. Schiaffino S et al. *Insights Imaging.* 2021 Aug 20;12(1):119.
18. Becker AS et al. *Radiology.* 2021 Feb 4.

Entidades médicas sugerem estratégias para evitar investigações desnecessárias de linfonodos pós-vacina

A vacina contra a Covid-19, a despeito do inquestionável efeito protetor, pode ocasionar reações sistêmicas e locais geralmente leves. Entre elas, há o aumento de linfonodos regionais ipsilaterais ao sítio de injeção. Linfonodos inflamatórios após vacinação ocorrem com vários imunizantes e são secundários à ativação de antígenos locais. A aplicação no músculo deltoide afeta os linfonodos axilares e supraclaviculares ipsilaterais, que podem ser sintomáticos (palpáveis e/ou dolorosos) ou assintomáticos, detectados por métodos de imagem.

Um estudo de fase III da Moderna mostrou que a linfonodopatia

sintomática autorrelatada ocorreu em 10,2% dos vacinados, após a primeira dose, e em 14,2%, após a segunda dose, com frequência maior nos indivíduos com mais de 18 anos e menos de 65 anos. Também se observou que o evento ocorreu de dois a quatro dias após a aplicação do imunizante, com duração média de dois a quatro dias. Esses dados provavelmente subestimam a frequência de linfonodopatias assintomáticas encontradas em exames de imagem.

Um trabalho que avaliou a mamografia de 750 mulheres feita até 90 dias após a vacinação encontrou um índice de 3% de linfonodopatias axilares, das quais 91,3% eram assintomáticas. A incidência

não foi afetada pelo número de doses ou o tipo da vacina, mas pelo tempo de imunização, com diminuição da quantidade de linfonodos à medida que aumenta o intervalo desde a aplicação do imunizante.

Surgiu a preocupação de que a presença de linfonodos inflamatórios possa causar dúvidas diagnósticas e resultar em muitos exames adicionais e biópsias, por causa da vacinação em larga escala. Por esse motivo, diferentes organizações médicas, incluindo o CBR, a SBM e a Febrasgo, bem como painéis e opiniões de especialistas, publicaram algumas diretrizes para o atendimento na Imagem Mamária, que incluem a coleta de dados sobre o status vacinal (número de doses e datas), o local da vacinação, no braço ou na coxa, e a lateralidade, bem como a orientação para que as doses sejam aplicadas no mesmo braço na população geral e, nas

pacientes com história de câncer de mama, no braço contralateral ou na coxa.

Também se recomenda que o exame de imagem de mama seja feito preferencialmente antes da vacinação ou, se possível, de quatro a seis semanas após a segunda dose. Contudo, não se deve atrasar a imunização devido a rastreios pré-agendados, tampouco adiar exames com impacto na saúde, como mamografias de rastreamento, por vacinação recente.

Há apenas uma divergência na conduta quando se encontra linfonodopatia no exame pós-vacinação. O CBR, a SBM e a Febrasgo sugerem classificar o achado na categoria BI-RADS 3. Já outras organizações, como a Eusobi, sustentam que a conduta deve se basear no contexto clínico e no risco de metástases axilares, o que parece ser mais coerente.



EXPERIÊNCIA oncotypeDX®

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



Dr. Pedro Exman é Médico Oncologista e Co-Coordenador do setor de tumores de mama/ginecológicos no Hospital Alemão Oswaldo Cruz

A

proximadamente 30% das pacientes com câncer de mama em estágio clínico inicial ou localmente avançado podem apresentar recidiva da doença nos dez primeiros anos após o diagnóstico.

Em pacientes com RE-positivo, a adição de quimioterapia (QT) adjuvante à terapia endócrina produz ganho absoluto de não mais que 5% na sobrevida global em 15 anos.

Com o melhor entendimento da biologia do câncer de mama, o estudo das características clínico-patológicas das pacientes e do tumor em si mostraram um valor prognóstico importante, mas sem valor preditivo de resposta ao tratamento com QT. Nesse contexto, o Oncotype DX® é uma ferramenta altamente eficaz como preditor de benefício do tratamento adjuvante.

O estudo TAILORx demonstrou que pacientes com escore de recorrência (RS) < 25 e sem acometimento linfonodal não apresentam benefício clinicamente significativo com QT. Quando considerado acometimento linfonodal de até 3 linfonodos, o uso desta assinatura genômica torna-se mais complexo e, tanto a idade quando o status menopausal são importantes para a interpretação e melhor uso desta ferramenta, que realmente modificou o paradigma da indicação de tratamento adjuvante para tumores de mama RE-positivo. Nesse artigo, discutiremos o

caso de uma paciente jovem com RE-positivo e acometimento linfonodal submetida ao Oncotype DX®.

Paciente do sexo feminino, 42 anos, previamente hígida, com ciclos menstruais regulares e nuligesta, durante autoexame palpou um nódulo de cerca de 2 cm na mama direita. Foi submetida a ultrassom e mamografia digital, que confirmaram um nódulo sólido, medindo 1,5 cm, sem linfonodomegalias suspeitas, classificado como BIRADS 4. A biópsia core guiada evidenciou carcinoma mamário invasivo do tipo não especial, grau histológico 2 e a imuno-histoquímica demonstrou RE 80% RP 20% HER2-negativo. O estadiamento sistêmico inicial não evidenciou doença metastática. A paciente apresentava alto desejo reprodutivo e optou por realizar captação de óvulos, porém sem sucesso. A pesquisa de mutações germinativas não evidenciou mutações patogênicas.

A paciente foi submetida a cirurgia *upfront* com adeno-mastectomia e biópsia de linfonodo sentinela. O anatomopatológico final evidenciou carcinoma ductal invasivo, medindo 17 mm, grau histológico 2 e com acometimento de 1 linfonodo de 3 avaliados; estágio final pT1c pN1 MO com as mesmas características imuno-histoquímicas.

O tratamento sistêmico padrão indicado, QT sistêmica com doxorubicina e taxano, foi recusado pela paciente, frente à chance alta de falência ovariana e infertili-

dade. Optou-se, portanto, por realizar o Oncotype DX®, que confirmou a expressão dos receptores hormonais, ausência de superexpressão do HER-2, com RS de 36, conforme mostrado na *Figura 1*, com estimativa de risco de recorrência à distância em 9 anos de 28% apenas com o uso de hormonioterapia, e estimativa de ganho absoluto de 15% em sobrevida. A paciente aceitou o tratamento citotóxico adjuvante com AC dose densa, seguido de paclitaxel e radioterapia. Atualmente está em tratamento com supressão ovariana e tamoxifeno, e encontra-se sem evidência de doença após 1 ano de término de tratamento.

O estudo randomizado prospectivo RxPONDER abordou o uso do Oncotype DX® como ferramenta preditiva em pacientes com 1 a 3 linfonodos acometidos (N1). No estudo, pacientes RE-positivo, N1+ e RS entre 0 e 25 foram randomizadas para receber hormonioterapia isolada ou QT seguida de hormonioterapia. O estudo demonstrou que o uso da QT não impactou em sobrevida livre de doença invasiva em pacientes pós-menopausadas em 5 anos, mas confirmou que, em pacientes pré-menopausadas, o tratamento citotóxico impacta com ganho absoluto de cerca de 5% em sobrevida livre de doença em 5 anos, independentemente do valor do RS.

O resultado do estudo confirmou um valor preditivo importante do Oncotype DX® em mulheres pós-menopausadas que apresentam até 3 linfonodos acometidos, não mostrando papel da QT, e, portanto, permitindo a omissão de tratamento citotóxico em grande número de mulheres. De maneira oposta, o Oncotype DX® não se mostrou efetivo como ferramenta preditiva em mulheres jovens na pré-menopausa. Os achados são similares aos resultados do estudo Mindact, que utilizou outra plataforma genômica e que também não foi efetiva como ferramenta preditiva em mulheres jovens, tendo a QT apresentado benefício, independente do resultado genômico.

Em conclusão, o Oncotype DX® foi fundamental para convencer a paciente da importância de realizar o tratamento adjuvante citotóxico, após entender que o exame genômico proporcionou estudo personalizado da paciente e sua doença, com estimativas mais concretas de benefício e riscos de recorrência. ■

Figura 1: Relatório Oncotype DX Breast Recurrence Score®
Micrometástases e linfonodo positivo (1-3)



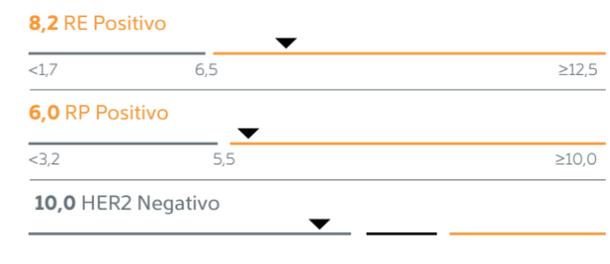
Fatores clínicos podem ser considerados com o RS na decisão individual do tratamento.
IA: inibidor da aromatase/TAM: tamoxifeno.
IC: intervalos de confiança.
Para ver o benefício estimado da quimioterapia (QT) para resultados Recurrence Score (RS) individuais, consulte a página 2.

Evidências de ambiente de prática real nos resultados do registro SEER em pacientes tratadas sem o uso de quimioterapia baseado nos resultados Recurrence Score®

	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
número de pacientes	1808	2196	1754	692	364
SECM em 9 anos	98,2%	99,0%	96,7%	93,1%	84,2%

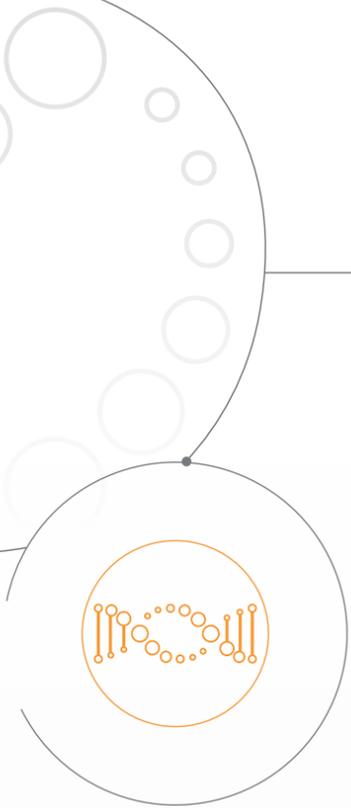
SECM: sobrevida específica por câncer de mama

Pontuações quantitativas de gene único¹



Referências

- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336-2347.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-121.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-729.



O que é **oncotypeDX**®?

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

Assessoria

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



O ESTUDO TAILORX ESTABELECE O TESTE ONCOTYPE DX® COMO O PADRÃO DEFINITIVO DE TRATAMENTO



COMO **solicitar** O ONCOTYPE DX®?

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



Onde **o teste ONCOTYPE DX®** pode ser retirado/entregue?

A retirada do material é realizada por meio da coleta domiciliar ou pode ser entregue nas unidades do Grupo Fleury.

*Consulte as regiões/cidades cobertas em nosso site ou por meio da Central de Atendimento.

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

A melhor **DECISÃO**

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



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

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



MANEJO DOS NÓDULOS DE

TIROIDE:

quando usar
o marcador
mir-THYpe?

CONSULTORIA MÉDICA:

Endocrinologia

Dr. José G. H. Vieira
jose.vieira@grupofleury.com.br

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

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

Dr. Pedro Saggi
pedro.saggi@grupofleury.com.br

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

Dr. Rui M. B. Maciel
rui.maciel@grupofleury.com.br

Ultrassonografia

Dr. Alberto Lobo Machado
alberto.machado@grupofleury.com.br

Dr. Antônio Carlos Maia Jr.
antonio.maia@grupofleury.com.br

Anatomia patológica

Dr. Ivan Ucella Dantas de Medeiros
ivan.medeiros@grupofleury.com.br

Dra. Luciane Choppa do Valle
luciane.valle@grupofleury.com.br

Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg
mauro.tsaieg@grupofleury.com.br

Teste molecular ajuda a esclarecer casos inconclusivos pela Classificação de Bethesda

A avaliação da natureza benigna ou maligna do nódulo de tireoide inclui anamnese, exame físico e teste de função tireoidiana, por meio da dosagem de TSH, além de tamanho e características ultrassonográficas do nódulo.

A ultrassonografia (US) de tireoide é o método mais sensível para a detecção de nódulos na glândula e está particularmente indicada em pacientes com um ou mais nódulos palpáveis e nos indivíduos com fatores de risco, como história familiar de câncer de tireoide, assim como em crianças submetidas à irradiação cervical, mesmo sem lesão palpável, entre outros.

As características ultrassonográficas associadas a maior risco de malignidade incluem hipocogenicidade, microcalcificações, margens irregulares ou mal definidas, diâmetro anteroposterior maior do que o transversal e detecção de adenomegalia cervical.

Existem algumas formas de reunir as características ultrassonográficas dos nódulos atribuindo-lhes números (*Thyroid Imaging Reporting and Data System – TI-RADS*) ou classificações, como a sugerida pela Sociedade Americana de Tireoide (*American Thyroid Association – ATA*). Confira tabelas na próxima página.

Após avaliação minuciosa de todos esses parâmetros, a realização da punção aspirativa com agulha fina (PAAF) deve ser considerada em alguns casos e o resultado, reportado de acordo com a Classificação de Bethesda. ▶

CLASSIFICAÇÃO POR IMAGEM DOS NÓDULOS DE TIROIDE SEGUNDO O TI-RADS				
Critérios				
Composição	Ecotextura	Morfologia	Contornos	Focos ecogênicos
Sólido e predominantemente sólido: 2 pontos Misto (sólido/cístico): 1 ponto Cístico e predominantemente cístico: 0 ponto Espongiforme: 0 ponto	Hiperecogênico: 1 ponto Isoecogênico: 1 ponto Hipoecogênico: 2 pontos Acentuada hipoecogenicidade: 3 pontos	Horizontal: 0 ponto Vertical: 3 pontos	Liso / regular / indistinto: 0 ponto Irregular: 2 pontos Lobulado: 2 pontos Extensão extraglandular: 3 pontos	Microcalcificações: 3 pontos Macrocalcificações: 1 ponto Calcificação anelar: 2 pontos Artefatos "cauda de cometa": 0 ponto
Pontuação				
0 ponto	2 pontos	3 pontos	4-6 pontos	7 ou mais pontos
Classificação final				
TI-RADS 1 Benigno	TI-RADS 2 Não suspeito	TI-RADS 3 PAAF >2,5 cm	TI-RADS 4 PAAF >1,5 cm	TI-RADS 5 PAAF >1 cm

CLASSIFICAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DE NÓDULOS DE TIROIDE SEGUNDO A ATA*			
Suspeita de malignidade ao US	Características da imagem	Risco estimado de malignidade	Recomendação de PAAF
Alta	Nódulo sólido hipoecoico ou componente sólido hipoecoico de nódulo parcialmente cístico com uma ou mais das seguintes características: margens irregulares (infiltrativa, microlobulada), microcalcificações, diâmetro anteroposterior maior do que o transversal, calcificações de rebordo e evidência de extensão extratiroideiana	>70-90%	Nódulos >1 cm
Intermediária	Nódulo sólido hipoecoico com margens lisas e sem microcalcificações, extensão extratiroideiana ou diâmetro anteroposterior maior do que o transversal	10-20%	Nódulos >1 cm
Baixa	Nódulo sólido isoecoico ou hiperecoico ou, ainda, nódulo parcialmente cístico com áreas sólidas de periferia sem microcalcificações, margens irregulares, extensão extratiroideiana ou diâmetro anteroposterior maior do que o transversal	5-10%	Nódulos >1,5 cm
Muito baixa	Nódulo espongiforme ou parcialmente cístico sem quaisquer das características ultrassonográficas descritas nos padrões anteriores	<3%	Considerar em nódulos >2 cm (a observação sem PAAF também é alternativa adequada)
Nódulo benigno	Nódulo puramente cístico (sem componente sólido)	<1%	Não recomendada**

*ATA – American Thyroid Association

**A aspiração do cisto pode ser considerada devido aos sintomas ou por motivos estéticos.

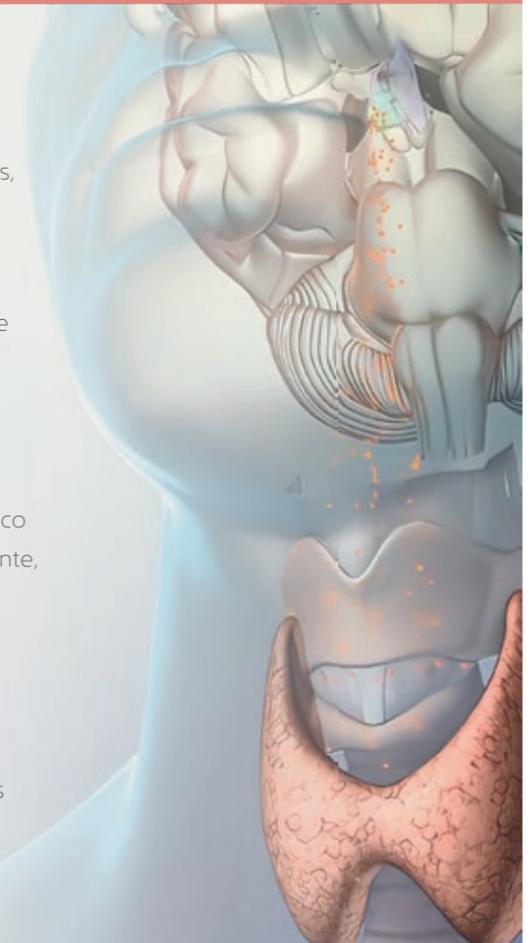
CLASSIFICAÇÃO DE BETHESDA

Para facilitar a nomenclatura dos resultados citológicos obtidos a partir da amostra colhida na PAAF, em 2009 um grupo de especialistas sugeriu uma padronização para reportar os achados citológicos, dividida em seis categorias, além de apresentar o risco de malignidade e as condutas clínicas para cada categoria.

Em 2017, o risco de malignidade foi ajustado, considerando-se uma nova variante histológica: a neoplasia folicular não invasiva com características nucleares de semelhança papilifera (NIFTP, do inglês, *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*). Devido ao comportamento geralmente benigno dessa variante, o risco de malignidade diminuiu nas categorias III, IV e V. Finalmente, como o diagnóstico do NIFTP é possível somente após a remoção do nódulo (estudo histológico), não se modifica sua abordagem diagnóstica inicial.

Além do risco de malignidade, a partir de 2017 foi inserida a recomendação da utilização de marcadores moleculares nas categorias III e IV, como ferramenta adicional para a indicação de cirurgia, e para a categoria V, como opção para a programação da extensão do procedimento.

Categoria	Descrição	Risco de malignidade NIFTP = benigno (%)	Risco de malignidade NIFTP = maligno (%)	Conduta clínica
I	Insatisfatório	5-10	5-10	Repetir punção
II	Benigno	0-3	0-3	Seguimento clínico e US
III	Atipia ou lesão folicular de significado indeterminado	6-18	10-30	Repetir punção Marcadores moleculares Lobectomia
IV	Neoplasia folicular ou suspeito de neoplasia folicular	10-40	25-40	Marcadores moleculares Lobectomia
V	Suspeito de malignidade	45-60	50-75	Lobectomia Tiroidectomia
VI	Maligno	94-96	97-99	Lobectomia Tiroidectomia



USO DO MARCADOR MOLECULAR MIR-THYPE

INDICAÇÃO

Para nódulos classificados como categoria III e IV de Bethesda ao estudo citológico.

PRINCÍPIOS DO TESTE

Baseia-se na análise do perfil de expressão de microRNA, incluindo o miR-146b, para tumores de origem folicular (carcinoma papilífero), e o miR-375, para tumores de origem parafolicular (carcinoma medular). Inclui a pesquisa das variantes patogênicas do gene *BRAF* (V600E) e no promotor do gene *TERT* (C228T e C250T).

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO

Um nódulo classificado como Bethesda III ou IV, com resultado negativo no teste molecular, apresenta valor preditivo negativo (VPN) de 96%. Por outro lado, um resultado positivo para as mesmas categorias aumenta o risco de malignidade para 76% (valor preditivo positivo, o VPP).

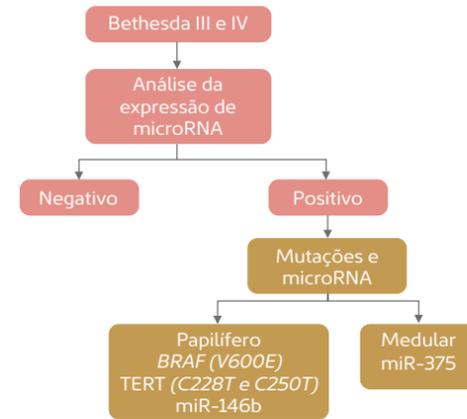
PERFORMANCE DO TESTE

• VPN:	95,9%
• Sensibilidade:	94,5%
• VPP:	76,1%
• Especificidade:	81%
• Acurácia:	86,3%
• Prevalência de malignidade na população estudada:	38,9%

Notas:

1 - Para o cálculo da performance do teste, foram avaliados 82 nódulos de tireoide das categorias III, IV e V, extraídos da publicação de Santos MT e col. na revista *Thyroid* 2018 28(12): 1618-1626, feita previamente à inclusão da pesquisa de *BRAF*, *TERT* e miR-146b.

2 - O VPP é a probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado positivo ser realmente doente e o VPN é a probabilidade de um paciente avaliado e com resultado negativo ser realmente normal. No caso do nódulo de tireoide, o VPP corresponde à probabilidade de um nódulo analisado e com resultado positivo ser, de fato, câncer e o VPN, à probabilidade de um nódulo analisado e com resultado negativo ser, de fato, benigno.



Com a inclusão da pesquisa de mutação de *BRAF* e de *TERT*, bem como da expressão do miR-146b, o exame se tornou mais acurado na identificação de nódulos malignos e de maior potencial de agressividade.

COLETA DO MATERIAL

A análise molecular é realizada nas mesmas lâminas da PAAF utilizadas para o estudo citológico. Assim, não há necessidade de nova punção para coleta do material.

É de fundamental importância especificar o nódulo que será avaliado pelo estudo molecular.

ESTABILIDADE DA AMOSTRA (CITOLOGIA) PARA REALIZAÇÃO DO MIR-THYPE

Cinco anos

VANTAGENS DO MÉTODO

- Dispensa nova punção.
- Apresenta elevados VPN e VPP.
- Foi desenvolvido e validado na população brasileira.

PONTOS DE ATENÇÃO

- Não validado para a população menor de 18 anos.
- Não validado para nódulos <1 cm.
- Não validado para investigação de variante Hurthle.

SIGNIFICADO DOS ACHADOS

BRAFV600E

Quando presente de forma isolada, associa-se a uma alta probabilidade (>98%) de carcinoma papilífero da tireoide. O risco de recorrência é classificado pela ATA como intermediário para tumores >1 cm e baixo para tumores <1 cm. Embora alguns estudos sugiram que essa alteração seja preditora de agressividade e de pior prognóstico clínico, não há consenso na literatura sobre seu real poder prognóstico isoladamente.

pTERT C228T ou C250T isoladamente

Quando isolada, a mutação está relacionada a uma elevada probabilidade (>88%) de carcinoma papilífero ou folicular da tireoide e prediz um comportamento tumoral mais agressivo e de pior prognóstico, incluindo risco aumentado de recorrência/persistência, metástase linfonodal, extensão extratiroideiana, invasão de cápsula, tamanho tumoral, metástase a distância e mais estadiamentos TNM.

BRAFV600E em associação com pTERT C228T ou C250T

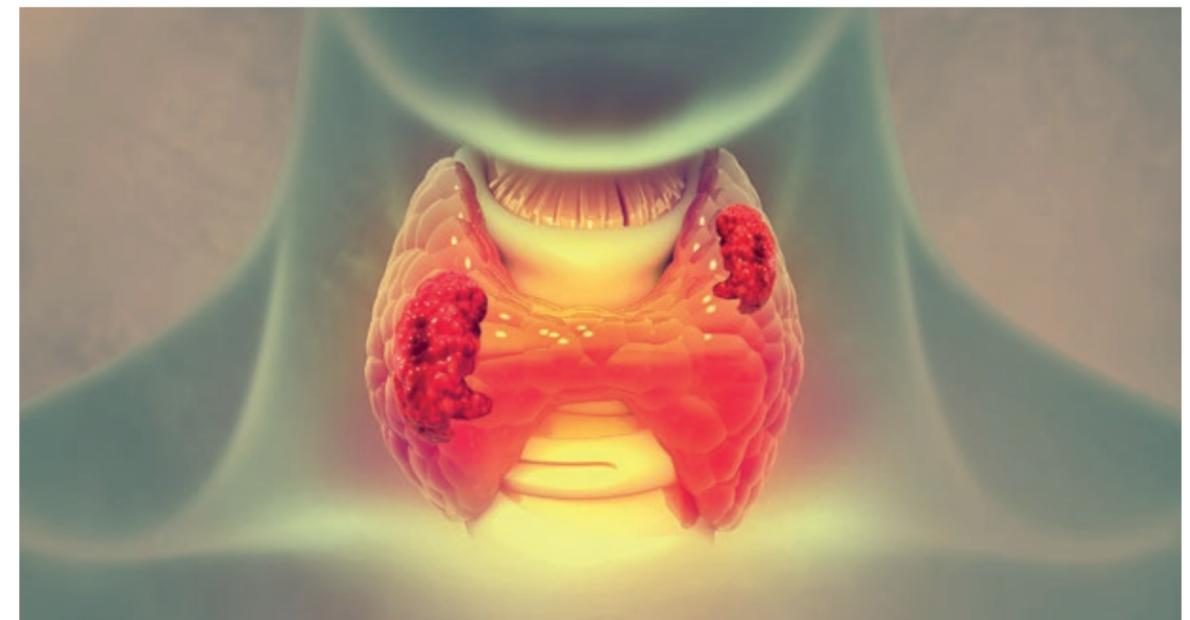
A coexistência dessas mutações sinaliza alta probabilidade (>99%) de carcinoma papilífero da tireoide. O risco de recorrência é classificado pela ATA como alto. Essa associação também é preditora de comportamento tumoral mais agressivo e pior prognóstico, especialmente com *pTERT* C228T, incluindo risco aumentado de recorrência/persistência, metástase linfonodal, extensão extratiroideiana, invasão de cápsula, tamanho tumoral, metástase a distância, mais estadiamentos TNM e pior resposta à terapia.

miR-146b superexpresso

A superexpressão desse microRNA se correlaciona com alta probabilidade (>92%) de carcinoma papilífero da tireoide, impactando a sobrevida livre de doença e aumentando o risco de metástase linfonodal central.

Análise da expressão miR-375

A superexpressão do miR-375 é utilizada como biomarcador de carcinoma medular de tireoide. ■



Referência

1. Santos MT et al., 2018 *Thyroid* 28(12): 1618-1626.
2. Goldner WS, et al., 2019 *Thyroid* 29(11).
3. Zhao SS, et al., 2019 *Int J Clin Exp Med* 12(3): 2121-2131.
4. Haugen BR, et al., 2016 *Thyroid* 26: 1-133.
5. Scheffel RS & Maia AL 2019 *Arq Bras Endocrinol Metab* 63(2):95-96.
6. Gan X, et al., 2020 *Oncol Lett* 19(1):631-640.
7. Crispo F, et al., 2019 *Cancers (Basel)* 11(9):1388.
8. Trybek T, et al., 2019 *Endocrinology* 160(10):2328-2338.
9. Xing M, et al., 2014, *J Clin Oncology* 32(25):2718-2716.
10. Han PA, et al., 2016 *Thyroid* 26(4): 531-542.
11. Santos MT, et al., 2018 *Arch Endocrinol Metab* 62(Sup1) Abst 65854.

f | Genômica

Mais de 200 EXAMES GENÉTICOS

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

Maioria
dos exames
coletados por
sangue, saliva
e swab

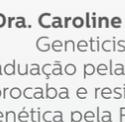


EQUIPE
DA GENÉTICA
MULTIDISCIPLINAR
E COM SUPORTE AO
MÉDICO E PACIENTE
EM ÂMBITO
NACIONAL

São
Paulo



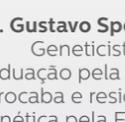
Dra. Adriana Buhner
Geneticista com residência
em Genética Médica na
Unicamp e MBA em Gestão
de Planos de Saúde.



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



Dra. Daniele Paixão
Oncogeneticista, mestre e doutora
em Oncogenética pelo A.C
Camargo Cancer Center e médica
titular do A.C Camargo e IBCC.



Dr. Gustavo Spolador
Geneticista com
graduação pela PUC –
Sorocaba e residência
em genética pela FMUSP.



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

Bahia e
Rio Grande
do Norte



Dra. Larissa Bueno
Oncogeneticista,
com residência em
genética médica
pela UNIFESP e
médica titular da
clínica Cehon e
Hospital Aliança
na BA.

Maranhão e
Pernambuco



Dra. Christine Chung
Geneticista e especialista
em genética médica pelo
Children's Hospital of
Philadelphia (CHOP).



Rio de
Janeiro
e Espírito
Santo



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

Paraná



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

Rio
Grande
do Sul



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

COBERTURA NOS PRINCIPAIS convênios nacionais:

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

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

Núcleo de Atendimento:

☎ 3003.5001 e 📞 (11) 9 6332.6938

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



BENEFÍCIOS PARA PACIENTE PARTICULAR:

Condições especiais
para a realização de
exames genéticos.

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



Para médicos, oferecemos suporte PRÉ E PÓS-EXAME:

ASSESSORIA MÉDICA

Para análise dos pedidos médicos e
discussão de casos.

CONSULTORIA TÉCNICA

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

ATENDIMENTO EM TODO O PAÍS

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

O que há de novo no SEQUENCIAMENTO de nova geração para neoplasias mieloides

Novo painel pesquisa mutações em 69 genes, além de fusões gênicas

As neoplasias hematológicas são diagnosticadas de acordo com os critérios de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para os tumores dos tecidos hematopoético e linfóide. Entretanto, nos últimos anos, a identificação de várias mutações tem modificado o diagnóstico, a estratificação de prognóstico e a decisão da terapia dessas doenças, com evidente benefício para os pacientes acometidos.

Nesse contexto, as técnicas de sequenciamento de nova geração (SNG) permitem a análise simultânea de mutações em múltiplos genes associados a esses quadros, promovendo um diagnóstico mais preciso, bem como classificação e direcionamento terapêutico com novas e promissoras modalidades de medicamentos.

O painel Mutmielo, disponível no Grupo Fleury, utiliza o SNG e possibilita a avaliação, ao mesmo tempo, de 69 genes mais frequentemente alterados nas neoplasias mieloides, o que é feito de forma completa em 41 genes e apenas nas regiões *hotspot*, em 28 genes, além de detectar diversas fusões gênicas relevantes.

Os genes e fusões incluídos no teste foram escolhidos com base na frequência da mutação nas neoplasias mieloides (NM), na possibilidade de distinguir entre leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas (SMD) e neoplasias mieloproliferativas (NMP), na força da associação entre a alteração genética, as funções hematopoéticas e a probabilidade de progressão leucêmica e, por fim, na disponibilidade de terapias-alvo.

UTILIDADE CLÍNICA

Diversos estudos têm mostrado que, por esse método, detectam-se de três a quatro mutações em mais de 90% dos casos de LMA *de novo*. Ademais, a estratificação de prognóstico fica mais precisa com a evidência de determinadas alterações concomitantes que podem modificar o risco de favorável para intermediário ou desfavorável. Em adição, mutações em *FLT3*, *IDH1* e *IDH2*, entre outras, são ditas acionáveis, isto é, ensejam a utilização de medicações alvo-específicas, assim como algumas direcionam para esquemas diversos (drogas hipometilantes, venetoclax e combinações) ou mesmo apontam para a programação do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) na primeira remissão completa.

Em pacientes com suspeita clínica de SMD, mas sem alterações no cariótipo, entre um quarto e um terço apresenta, ao menos, uma mutação relativa à doença, dependendo do tipo ou grau de citopenia. Casos com menos de 15% de sideroblastos em anel devem ser investigados para a mutação no *SF3B1*,

que, quando encontrada, estabelece o diagnóstico da SMD, com risco favorável. Entretanto, se houver concomitância de outras mutações, tais como *TP53*, *CBL*, *EZH2*, *RUNX1*, *U2AF1* e *ASXL1*, o prognóstico se modifica e o paciente apresenta menor sobrevida global.

Isso significa que a análise de mutação em diversos genes pode colaborar para o diagnóstico da SMD em estágios precoces. Algumas formas avançadas da condição cursam com número aumentado de blastos no sangue periférico e na medula óssea e tendem a ter anomalias cromossômicas características, que direcionam o diagnóstico. Contudo, formas precoces, como a citopenia refratária com displasia de uma linhagem, com frequência não apresentam aberração cromossômica identificável.

Nesse contexto, vários estudos destacam a utilidade do Mutmielo na procura de mutações para estabelecer o diagnóstico da SMD. Algumas das alterações mais precocemente observadas em tal conjunto de doenças são as que ocorrem nos genes *ASXL1*, *DMNT3A*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *U2AF1* e *ZRSR2*. Além disso, diversas delas possuem relevância devido às implicações no prognóstico e, em especial, quando presentes em alguns genes, afetam desfavoravelmente a sobrevida – caso de *ASXL1*, *KRAS*, *PRPF8*, *RUNX1*, *EZH1* e *TP53*.

Entre as NMP, diversas condições têm seu diagnóstico baseado na identificação de mutações direcionadoras de fenótipo, como a leucemia mieloide crônica com a translocação *BCR-ABL1*, a policitemia vera com mutação *JAK2* no éxon 14 ou, mais raramente, no 12, a mielofibrose primária (MF) e a trombocitemia essencial com mutação no *JAK2*, *CALR* (calreticulina) ou *MPL*, e a leucemia neutrofílica crônica, com mutação *CSF3R*.

Entretanto, há raros casos com clínica sugestiva de NMP, mas negativos para *JAK2*, *CALR* e *MPL* – daí ▶

a denominação triplo-negativos -, para os quais o SNG pode identificar alterações definidoras de diagnóstico e de prognóstico. No que diz respeito à MF, está claro que a presença de mutações chamadas de alto risco, como *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2* e *TP53*, indicam potencial transformação para leucemia aguda e ensejam a indicação de TCTH.

De interesse também é o fato de que as mutações somáticas nas NMP segregam os genes em categorias funcionais: os que codificam cromatina, os reguladores do *splicing* de RNA, os reguladores epigenéticos (metilação de DNA e modificação de histona), os de transcrição de DNA e os de tradução de sinal e coesão da cromatina, ou seja, que se associam a fenótipo clínico específico.

Por fim, e não menos importante, é preciso lembrar

que algumas mutações podem ocorrer de forma germinativa (herdada) e não somática, a exemplo de *TP53* e Li-Fraumeni, ou *RUNX1* e doença plaquetária familiar com predisposição à LMA. O Mutmielo não discrimina variante somática de germinativa, mas, quando a frequência alélica de genes associados a síndromes de predisposição hereditária ao câncer é próxima ou acima de 50%, está indicada a investigação germinativa complementar.

O fato é que o SNG ampliou o horizonte para o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento das neoplasias mieloides, tornando-se ferramenta útil e indispensável no manuseio dos pacientes.

Encontre, a seguir, a lista de genes completos, hotspots e fusões, além de dois casos ilustrativos que destacaram a utilidade do Mutmielo.

Mutmielo

1

Genes completos (41):

ASXL1, BCOR, CALR, CEBPA, DNMT3A, ETV6, EZH2, GATA2, JAK2, KMT2A, KRAS, MYD88, RUNX1, SRSF2, STAG2, TERT, TP53, WT1, ZRSR2.

Adicionados:

ATM, BCORL1, CDKN2A, CDKN2B, CREBBP, CUX1, DDX41, ELANE, HRAS, IKZF1, JAK3, KDM6A, NF1, PHF6, PRPF8, PTEN, RAD21, RB1, SH2B3, STAT3, STK11, TERC

2

Hotspots (28):

BRAF, CBL, CSF3R, FLT3, GATA1, IDH1, IDH2, KIT, MPL, NOTCH1, NPM1, NRAS, PTPN11, SETBP1, SF3B1, TET2, U2AF1

Adicionados:

ABL1, ANKRD26, ATRX, CBLB, CBLC, ETNK1, FBXW7, GNAS, PDGFRA, SMC3, SRP72

Fusões gênicas

KMT2A	SEPT9
KMT2A	MLLT10
KMT2A	MLLT3
KMT2A	MLLT6
KMT2A	ACTN4
KMT2A	EPS15
KMT2A	MLLT11
KMT2A	MLLT4
KMT2A	SEPT6
KMT2A	ABI1
KMT2A	ELL
KMT2A	AFF1
KMT2A	CEP170B
KMT2A	SEPT2
KMT2A	AFF4
KMT2A	AFF3
KMT2A	TET1
KMT2A	(KNL1)CASC5
KMT2A	ARHGAP26
KMT2A	CREBBP
KMT2A	FOXO3
KMT2A	SEPT5
KMT2A	GAS7
KMT2A	EP300
KMT2A	MLLT1
KMT2A	CASP8AP2

BCR	ABL1
ETV6	ABL1
NUP214	ABL1
RANBP2	ABL1
RCSD1	ABL1
FGFR1	PLAG1
FGFR1	TACC1
FGFR1	ZNF703
FGFR1	BAG4
FGFR1	ERLIN2
ETV6	FLT3
ETV6	ITPR2
ETV6	JAK2
ETV6	NTRK3
ETV6	PDGFRB
ETV6	MN1
ETV6	RUNX1
ETV6	MECOM
ETV6	MNX1
BCR	JAK2
PAX5	JAK2
PCM1	JAK2
SSBP2	JAK2
STRN3	JAK2

AGGF1	PDGFRB
DOCK2	PDGFRB
EBF1	PDGFRB
SATB1	PDGFRB
MEF2D	CSF1R
SSBP2	CSF1R
ACIN1	NUTM1
IKZF1	NUTM1
CUX1	NUTM1
SLC12A6	NUTM1
BRD4	NUTM1
MEF2D	SS18
MEF2D	BCL9
MEF2D	DAZAP1
MEF2D	HNRNPUL1
BCR	PDGFRA
FIP1L1	PDGFRA

IGHJ5	CRLF2
IGHJ6	CRLF2
IKZF1	TYW1
IKZF1	DNAH14
TBL1XR1	MECOM
H2AFY	MECOM
EIF4A2	MECOM
DEK	NUP214
SET	NUP214
SEC16A	NOTCH1
GABBR2	NOTCH1
ERG	DUX4
ERG	FUS

CASOS CLÍNICOS ILUSTRATIVOS

CASO 1

Paciente do sexo feminino, 62 anos, tabagista (40 anos/maço), foi encaminhada ao hematologista para investigação de anemia e neutropenia. O hemograma exibiu os seguintes resultados:

- Hemoglobina (Hb): 8,6 g/dL
- Volume corpuscular médio (VCM): 102 fL.
- *Red cell distribution width* (RDW): 20%.
- Macrocitose discreta, poiquilocitose moderada.
- Glóbulos brancos (GB): 1.650/mm³ (neutrófilos: 42%; eosinófilos: 1%; basófilos: 1%; linfócitos: 50%; monócitos 6%), raros neutrófilos hipogranulares.
- Plaquetas = 550.000/mm³

Diante da anemia macrocítica com neutropenia e elementos hipogranulares, além de história de tabagismo, o hematologista levantou a hipótese de síndromes mielodisplásicas (SMD). Para tanto, solicitou ampla investigação medular com mielograma e biópsia de medula óssea, cariótipo e hibridação *in situ* por fluorescência (FISH), cujos resultados são apresentados a seguir.

- **MIELOGRAMA:** hiper celular, G:E 3,3:1.
 - Série eritroide: hiper celular com macro e normoblastos, diseritropoese moderada.
 - Série granulocítica: normocelular, disgranulopoe-se discreta, 2% de blastos.
 - Série linfomonoplasmocitária: normocelular.
 - Série megacariocítica: normocelular, dismegacariopoe-se moderada, com elementos mono ou hipolobulados.
 - Ferro medular: presente; sideroblastos: 13%; sideroblastos em anel: ausentes.

Comentário:

A citomorfologia medular demonstrou alterações de dispoese nas três séries mieloides, com porcentagem de blastos abaixo de 5%.

◦ **BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA:** medula óssea hiper celular nas três séries, com alterações citoarquiteturais e presença de megacariócitos hipo ou monolobulados, compatível com SMD.

◦ **CARIÓTIPO:** 46,XX,del(5)(q13q33)[11]/46,XX[9].

◦ **HIBRIDAÇÃO *IN SITU* POR FLUORESCÊNCIA (FISH):** deleção *EGR1* (5q31.2) em 36% das 200 interfases e ausência de alterações nos cromossomos: -7/7q-, +8, 11q23, del17p e 20q-.

Comentário:

O cariótipo e a FISH apresentam a deleção intersticial (gene *EGR1*) do braço longo do cromossomo 5, uma alteração clonal bastante frequente em SMD. A SMD com 5q- caracteriza-se por anemia macrocítica, trombocitose, megacariócitos mono ou hipolobulados, deleção 5q isolada ou associada a uma outra alteração, exceto -7/7q-, e menos de 5% de blastos. Portanto, o caso pôde ser classificado como SMD com 5q-, um subtipo de risco favorável. Porém, chamou a atenção a displasia nas três séries mieloides, o que não é habitual na SMD com 5q-. Diante disso, o hematologista pediu o sequenciamento de nova geração (SNG) para neoplasias mieloides - o Mutmielo..

◦ **SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO PARA NEOPLASIA MIELOIDES (MUTMIELO):** demonstrou a presença da variante *TP53* c.578A>G, (H193R), *missense*, com VAF de 26%.

DISCUSSÃO:

Grupo de doenças da célula-tronco hematopoética, as SMD se caracterizam por hematopoese ineficaz, displasia e citopenia periférica, com potencial evolução para leucemia aguda. A etiologia é desconhecida, mas exposição a toxinas ambientais, derivados de petróleo e tabagismo aumentam o risco. Em geral, a apresentação clínica se dá pela presença de citopenias, conforme observado no presente caso.

O diagnóstico baseia-se na morfologia das células do sangue periférico e da medula óssea, na histologia da medula, assim como nas alterações genéticas que são de fundamental importância para a classificação e a estratificação de prognóstico, além de auxiliarem na escolha da terapia. Com efeito, mutações recorrentes aparecem em mais de 80% dos casos e contribuem para a fisiopatogenia.

De acordo com as alterações genéticas, os pacientes têm seu risco classificado em baixo, intermediário ou alto, com mediana de sobrevida variando desde alguns anos a poucos meses (mediana de sobrevida, na ausência de terapia para baixo risco = 5,7 anos versus 0,4 anos para alto risco). Para os casos de baixo risco, objetiva-se, com o tratamento, aliviar os sintomas provocados pela hematopoese ineficaz, principalmente a anemia, enquanto, para os de alto risco, a meta é alterar o curso da doença e prolongar a sobrevida.

A deleção intersticial do braço longo do cromossomo 5 é uma alteração frequente na SMD e, quando isolada ou associada a outra aberração não envolvendo -7/7q-, juntamente com a anemia macrocítica, trombocitose, megacariócitos mono ou hipolobulados e menos de 5% de blastos na MO, recebe o nome de SMD com 5q-, com evolução relativamente benigna. Pacientes com essa alteração apresentam boa resposta à lenalidomida, podendo se tornar independentes de transfusão sanguínea na maioria dos casos. A lenalidomida é um derivado da talidomida com efeito imunomodulador, com propriedades antineoplásicas, antiangiogênicas e anti-inflamatórias. Dentre seus mecanismos de ação, promove a apoptose da célula maligna e aumenta a imunidade.

Todavia, o caso descrito apresentava concomitantemente uma variante no gene *TP53*. Esse gene está localizado no cromossomo 17p13.1, é um supressor tumoral, codifica uma proteína que é fator de

transcrição essencial para bloqueio do ciclo celular, reparo de DNA, indução de apoptose e regulação da diferenciação celular. Em geral, mutação no *TP53* está associada a impacto negativo no prognóstico, curso agressivo e alto risco para transformação em LMA. É observado mutado em cerca de 20% das SMD com 5q-. Além disso, diversos estudos demonstram correlação entre mutações no *TP53* e resistência à lenalidomida nas SMD com 5q-.

As alterações no *TP53* podem ocorrer na forma de deleção ou mutação e há casos que podem ter simultaneamente deleção e mutação, com maior impacto na carga alélica. De acordo com a FISH, não foi observada deleção no caso apresentado. Pacientes com alteração monoalélica no *TP53* têm menos citopenia e menor porcentagem de blastos quando comparados aos bialélicos. Além disso, casos com VAF maior que 23% (VAF>23%) têm risco aumentado de desenlace desfavorável.

Diante do conjunto de achados neste caso, torna-se necessário o monitoramento da evolução clonal do *TP53* que pode prever a progressão da doença.

CONCLUSÃO:

Graças ao conjunto de avaliações conduzidas, incluindo o Mutmielo, foi possível classificar o caso como SMD com 5q-, inicialmente de baixo risco. Porém, a presença de mutação no *TP53* oferece um impacto negativo e maior chance de transformação em LMA. Isso enseja um monitoramento mais cuidadoso e o desenho de esquema terapêutico com o objetivo de melhorar os sintomas e prolongar a sobrevida da paciente. O transplante de célula-tronco hematopoética que antes não era cogitado passa a entrar como alternativa no horizonte de tratamento.

Referências bibliográficas

1. Papaemmanuil E et al. *N Engl J Med* 2011;365(15):1384-1395.
2. Malcovatti L et al. *Blood* 2011 118:6239-6246; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377275>.
3. Brunner AM, Steensma DP, 2020. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020 Apr; 34(2): 379-391. doi: 10.1016/j.hoc.2019.10.003.

CASOS CLÍNICOS ILUSTRATIVOS

CASO 2

Paciente do sexo feminino, 49 anos, procurou pronto atendimento hospitalar porque apresentava fraqueza e cansaço progressivos havia 15 dias, febre iniciada três dias antes e gengivorragia dois dias antes, além de petéquias em MMII.

◦ HEMOGRAMA:

- Hb: 7,3g/dL.
- VCM: 92 fL.
- RDW: 18%.
- GB = 157.000/mm³, com 76% de blastos.
- Plaquetas: 7.000/mm³.

Comentário:

O hemograma exhibe anemia e trombocitopenia que explicam a sintomatologia de cansaço e sangramento mucoso. Apresenta ainda leucocitose à custa de blastos.

- MIELOGRAMA: hiperclular, com 36% de células com aspecto de mieloblastos e 16% de monoblastos.

Comentário:

O mielograma mostra mais de 20% de células imaturas com morfologia de mielo e de monoblastos. Portanto, é possível concluir o diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Entretanto, para a confirmação do subtipo, há necessidade de avançar na investigação.

- IMUNOFENOTIPAGEM: presença de 32% de blastos que expressam CD13, CD33, MPO, CD117, CD34, CD38, HLADR, CD45 e de 40% que expressam CD13, CD33, MPO, CD14 parcial, CD36, HLADR, CD4, CD300 parcial e CD64.

Comentário:

A imunofenotipagem caracterizou duas populações celulares, uma com diferenciação mieloide e outra monocítica, isto é, leucemia mielomonocítica aguda

(LMMoA). Para a classificação da doença, de acordo com a OMS (2017), e para a estratificação de prognóstico, o cariótipo e os testes moleculares ainda são necessários. Como havia premência para iniciar tratamento em face da leucocitose, foi solicitada a FISH para pesquisar as alterações mais frequentes em LMA.

- FISH: o exame demonstrou o rearranjo gênico *CBFb-MYH11* (*core binding factor beta-smooth muscle myosin heavy chain*) e três cópias do gene *RUNX1T1* (localizado no cromossomo 8q22) em 72% das 200 interfases analisadas.

Comentário:

Exame informativo de inv(t(16q)), uma alteração indicativa de prognóstico favorável, além de três cópias do gene *RUNX1T1* o que sugere trissomia do cromossomo 8. O *CBFb* é um complexo transcricional, que, se alterado, causa bloqueio da diferenciação mieloide.

- CARIÓTIPO: 47,XX,+8,inv(16)(p13.1q22)[18]/46,XX[2].

Comentário:

O cariótipo apresenta a inversão do cromossomo 16, um achado frequente nesse tipo de leucemia (LMMoA). Esse rearranjo ocorre em cerca de 6% das LMA e promove a fusão do gene *CBFB* ao *MYH11*, associada a alta taxa de remissão e resposta favorável ao tratamento com quimioterapia padronizada. Entretanto, observa-se, como alteração adicional, a presença de trissomia do cromossomo 8, que pode ocorrer em cerca de 10% a 15% dos casos e indica pior resposta em comparação aos pacientes que não a possuem. Até aqui, portanto, pode-se classificar a doença como LMMoA com anormalidades genéticas recorrentes. Contudo, sabe-se que esse subtipo pode cursar com mutação nos genes *KIT*

(geralmente nos éxons 8 ou 17) em 40% dos casos, no *FLT3* (no domínio tirosinoquinase) em 15% dos casos, no *NRAS* em 45% e no *KRAS* em 13%, dentre outras mais raras, capazes de conferir alto risco de recaída ou diminuição da sobrevida. Daí a importância de prosseguir a investigação por meio do SNG dos genes mais frequentemente alterados nessa condição clínica.

◦ SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO DE NEOPLASIAS MIELOIDES (MUTMIELO):

- *NRAS*: G12D, [c.35G>A, p.Gly12Asp], VAF = 6,2%, categoria 1 (ganho de função).
- *PTPN11*: A72V, [c.215C>T, p.Ala72Val], VAF = 8,2%, categoria 1 (ganho de função).
- Fusão *CBFb-MYH11*, considerada oncogênica.

Comentário:

O exame demonstrou duas variantes, uma no gene *NRAS*, a G12D, com frequência alélica (VAF) de 6,2%, e outra no gene *PTPN11*, a A72V, com VAF de 8,2%. Ambas foram classificadas na categoria 1, isto é, tratam-se de variantes com forte significado clínico para diagnóstico, prognóstico ou tratamento, por predizerem resposta ou resistência à droga aprovada pelo FDA para essa indicação. O teste também confirmou a presença da fusão dos genes *CBFB-MYH11*, observada na FISH e no cariótipo. O *NRAS* (*neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*) está localizado no 1p13.2 e envolvido na regulação da divisão celular, diferenciação e apoptose. Mutações nesse gene ocorrem em cerca de 10% das LMA (Bacher *et al*, 2006) e se associam a t/inv(16) e t/inv(3). A G12D promove a leucemogênese por regular, de modo aberrante, as funções da célula-tronco hematopoética

(Wang *et al*, 2011; Wang *et al*, 2013). Já o *PTPN11* (*tyrosine-protein phosphatase non receptor type 11*), localizado no 12q24.13, regula a via RAS/MAPK e promove proliferação, diferenciação, migração e apoptose celular. Mutações nesse gene são observadas em cerca de 8% das LMA, ocorrem em casos com cariótipo favorável, com leucometria elevada, porém em associação a menor sobrevida global. ■

CONCLUSÃO:

Graças aos diversos testes realizados, foi possível caracterizar, em detalhes, o subtipo de leucemia e suas características patogênicas, facilitando, consequentemente, o desenho do tratamento.

CONSULTORIA MÉDICA:

Dra. Aline Borgo Perazzio
aline.perazzio@grupofleury.com.br

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



50

GENÔMICA_

Leucodistrofias

O advento da genética como um divisor de águas na condução dos casos

A

s leucodistrofias são um grupo heterogêneo de doenças hereditárias, geneticamente distintas, definidas pelo comprometimento primário da substância branca do sistema nervoso central (SNC), com ou sem envolvimento do sistema nervoso periférico. Consideradas individualmente raras, em conjunto atingem uma incidência de cerca de 1:4.700 nascidos vivos, acometendo todas as idades, desde recém-nascidos até adultos.

O espectro clínico é bastante amplo. Ainda que se observem fenótipos mais benignos e até reversíveis, a maioria dos casos costuma ser progressiva e apresenta evolução grave. Em neonatos e lactentes, a doença geralmente se manifesta como encefalopatia e atraso no desenvolvimento, enquanto, nas crianças maiores, adolescentes e adultos, os sintomas podem ser mais insidiosos e incluir perda de habilidades previamente adquiridas, alterações de comportamento, distúrbios do movimento, ataxia ou anormalidades da marcha, espasticidade e queixas visuais. Existe a possibilidade de quadros de déficit de atenção

e hiperatividade ou de perda cognitiva estarem presentes e precederem as manifestações motoras. Crises epiléticas também são comuns e, nas crianças, ocorrem em até quase metade dos casos.

Vale ainda notar que algumas dessas condições cursam com sintomas extraneurológicos, como insuficiência adrenal, falência ovariana, xantomas tendinosos e alterações gastrointestinais, o que, apesar de não se tratar do quadro primário, auxilia a determinar o tipo de leucodistrofia.

Uma vez que a apresentação clínica e os achados neurológicos são inespecíficos e se sobrepõem entre as diferentes doenças desse grupo, o diagnóstico definitivo é frequentemente desafiador.

Com alta sensibilidade para alterações da substância branca, a ressonância magnética configura o exame de escolha na investigação inicial desses pacientes, uma vez que permite identificar não somente as leucodistrofias, como também as demais leucoencefalopatias, que constituem relevantes diagnósticos diferenciais.

EXPLICAÇÕES NOS GENES

Atualmente, contudo, a pesquisa da etiologia molecular foi também incorporada como recurso importante nessa seara, uma vez que, quando somada às características clínicas e aos achados de imagem, tem se mostrado essencial na definição precisa do tipo de leucodistrofia em uma parte considerável de casos, evitando investigações mais lentas e dispendiosas.

O fato é que, nos últimos anos, o conhecimento sobre essas doenças teve um enorme avanço sobretudo devido ao desenvolvimento da pesquisa genética e ao sequenciamento de nova geração (NGS). O estudo molecular impactou não

somente a definição das leucodistrofias, como também expandiu o número de condições contempladas nesse grupo e otimizou o diagnóstico específico de cada quadro, com melhor determinação de variabilidade clínica, prognóstico e possíveis complicações associadas, o que possibilitou tratamentos mais precoces e direcionados, bem como planejamento familiar.

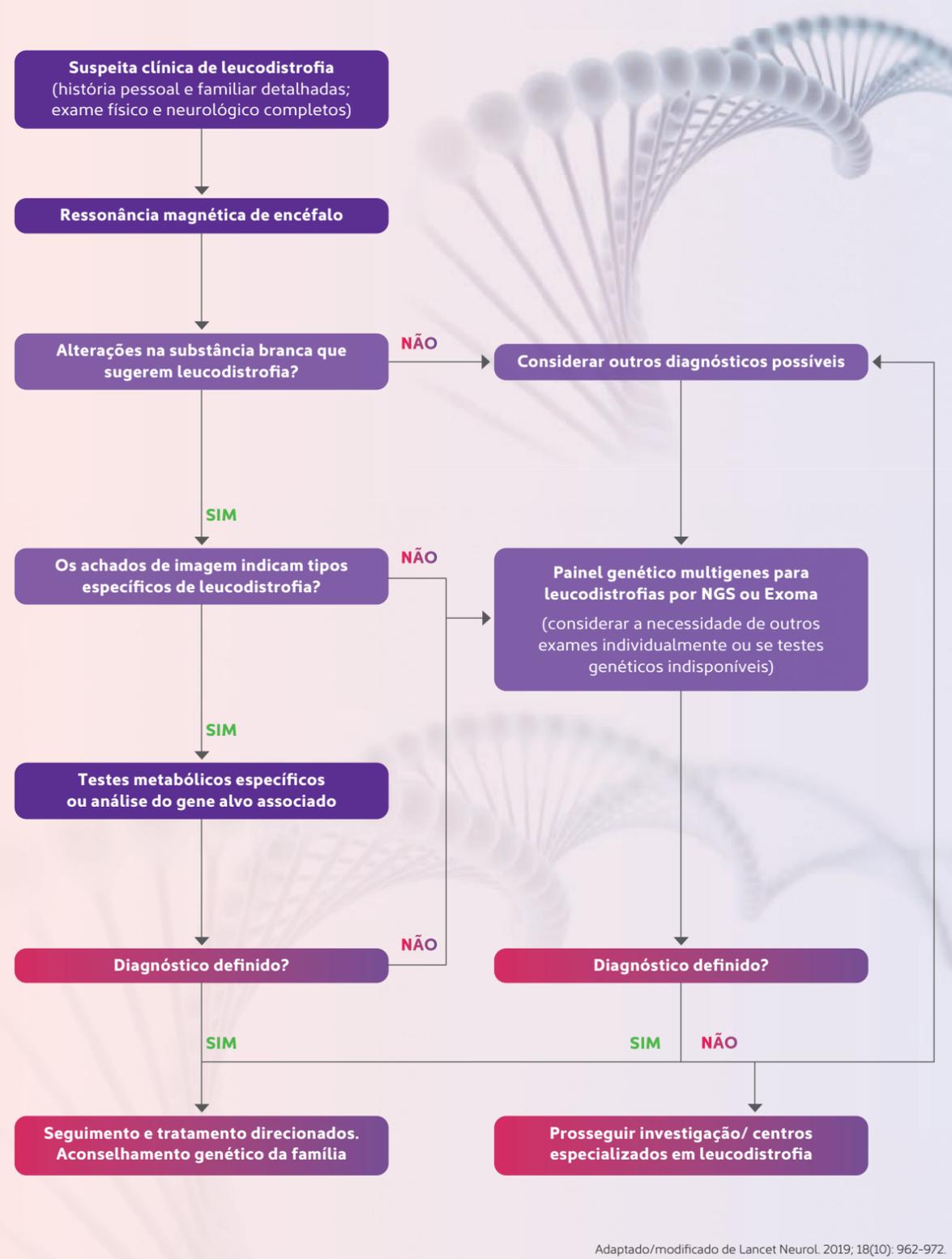
Para ter uma ideia, vários defeitos genéticos já foram identificados até o momento em associação às leucodistrofias (*tabela 1*), englobando diferentes genes, padrões de herança, expressividade e penetrância.

Nesse contexto, recomenda-se incluir, ainda na investigação inicial do paciente com a suspeita do quadro, a análise genética por painel de múltiplos genes ou pelo sequenciamento completo do exoma – ambos disponíveis no Fleury Genômica –, exceto nas situações particulares em que a história clínica e/ou familiar sugeriram a alteração de um gene específico (*Ver algoritmo*).

Os testes bioquímicos e metabólicos, assim como estudos eletrofisiológicos e avaliação oftalmológica, entre outros exames, podem ser necessários para avaliar o envolvimento de outros órgãos e sistemas e devem ser considerados de maneira individualizada.

Convém destacar que todas as leucodistrofias são tratáveis do ponto de vista dos cuidados gerais e de melhora da qualidade de vida do paciente e da família e devem receber seguimento específico por equipe multidisciplinar. As terapias direcionadas têm evoluído muito conforme a maior compreensão da etiologia e fisiopatologia de cada quadro e já incluem, além de medicamentos, a terapia gênica e o transplante de células-tronco hematopoéticas. A cura é possível em alguns casos, o que torna o diagnóstico oportuno e acurado ainda mais fundamental. ▶

Algoritmo para investigação das leucodistrofias: testes baseados em NGS têm importante aplicação e devem ser considerados precocemente



Adaptado/modificado de Lancet Neurol. 2019; 18(10): 962-972.

Tabela 1 - Exemplos de leucodistrofias:

Doença	Gene associado	Idade mais frequente de início das manifestações clínicas	Sintomas característicos
Aicardi-Goutières	Múltiplos	0 – 6 anos	Microcefalia; crises epiléticas
Doença de Alexander	GFAP	0 – 2 anos	Atraso ou regressão do desenvolvimento
Doença de Canavan	ASPA	3 meses – 1 ano	Atraso de desenvolvimento; macrocefalia
Doença de Krabbe	GALC1	2 – 6 meses	Regressão do desenvolvimento; irritabilidade
Leucodistrofia metacromática	ARSA	0 – adulto	Variadas
Doença de Pelizaeus-Merzbacher	PLP1	0 – 6 meses	Hipotonia; nistagmo
Substância branca evanescente	EIF2B	4 meses – 10 anos	Sintomas após doenças leves
Adrenoleucodistrofia ligada ao X	ABCD1	4 – 10 anos	Déficit de atenção/hiperatividade; distúrbios de aprendizado; Addison

Adaptado de Pediatrics, 2021; 148(3): e2021053126.

Ficha técnica:

Painel genético para leucodistrofias	
Método	NGS das regiões codificantes e adjacentes aos éxons de 148 genes
Genes analisados	AARS2, ABCD1, ACBD5, ACOX1, ADAR, ADGRG1 (GPR56), AIMP1, ALDH3A2, ARSA, ARX, ASPA, ATP7A, ATPAF2, BCAP31, BCS1L, BOLA3, CIC, CLCN2, COL4A1, COQ2, COQ8A (ADCK3), COQ9, COX10, COX15, CSF1R, CYP27A1, CYP7B1, D2HGDH, DARS2, DCX, DGUOK, DPYD, EARS2, EGR2, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, ERCC2, ERCC6, ERCC8, ETFDH, FA2H, FAM126A, FLVCR2, FOLR1, FUCA1, GALC, GBE1, GFAP, GFM1, GJA1, GJB1, GJC2, HEPACAM, HEXA, HMBS, HSD17B4, HSPD1, HTRA1, IFIH1, JAM3, L2HGDH, LAMB1, LMNB1, MCOLN1, MEF2C, MFF, MLC1, MPLKIP, MPZ, MRPS16, MTFMT, NDE1, NDUFA2, NDUFAF1, NDUFAF3, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NOTCH3, NUBPL, OCRL, PAFAH1B1, PEX10, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX1, PEX26, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PHGDH, PLP1, PMP22, POLG2, POLG, POLR1C, POLR3A, POLR3B, PPT1, PRF1, PSAP, RELN, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASET2, RRM2B, SAMHD1, SCO1, SCO2, SCP2, SDHA, SDHAF1, SDHB, SDHD, SLC16A2, SLC17A5, SLC25A12, SLC25A4, SOX10, SPART (SPG20), SPG11, SPG7, SUCLA2, SUMF1, SURF1, TACO1, TREM2, TREX1, TUBA1A, TUBA8, TUBB2B, TUFM, TWNK (C10orf2), TYMP, TYROBP, UNC13D e ZFYVE26
Amostra	Sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta)
Prazo do resultado	30 dias corridos

Referências bibliográficas

1. Van der Knaap MS, Schiffmann R, Mochel F, Wolf NI. Diagnosis, prognosis and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (10): 962 – 972.
2. Bonkowsky JL, Keller S, AAP Section on Neurology, Council on Genetics. Leukodystrophies in children: diagnosis, care and treatment. *Pediatrics* 2021; 148 (3): e2021053126

CONSULTORIA MÉDICA:

Genética
Dra. Caroline Olivati
 caroline.olivati@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
 wagner.baratela@grupofleury.com.br

Neurologia
Dr. Aurélio Pimenta Dutra
 aurelio.dutra@grupofleury.com.br

CONSULTORIA MÉDICA:

Neuroimagem

Dr. Antonio Carlos Martins Maia Junior
antonio.maia@grupofleury.com.br
Dr. Carlos Jorge da Silva
carlos.silva@grupofleury.com.br
Dr. Carlos Toyama
carlos.toyama@grupofleury.com.br
Dra. Claudia da Costa Leite
claudia.cleite@grupofleury.com.br
Dr. Douglas Mendes Nunes
douglas.nunes@grupofleury.com.br
Dra. Germana Titoneli dos Santos
germana.santos@grupofleury.com.br
Dr. Lucas Avila Lessa Garcia
lucas.garcia@grupofleury.com.br
Dr. Luiz Antonio Pezzi Portela
luiz.portela@grupofleury.com.br

TÉCNICAS AVANÇADAS NA AVALIAÇÃO dos tumores do sistema nervoso central

AVANÇOS EM RM FORNECEM DADOS COMPLEMENTARES PARA SUBSIDIAR O TRATAMENTO



Os estudos de imagem, em especial a ressonância magnética (RM), desempenham papel fundamental na avaliação das neoplasias do sistema nervoso central (SNC). Enquanto as técnicas convencionais de RM fornecem informações anatômicas indispensáveis, os avanços tecnológicos expandem nosso leque de opções com a utilização de ferramentas com potencial de avaliação de parâmetros funcionais cerebrais.

Princípios físicos básicos das técnicas avançadas de RM

Difusão por RM (DWI)

Avalia o movimento browniano aleatório das moléculas de água no tecido. Os tecidos com densidade celular elevada, como os tumores de alto grau, ou aqueles com edema celular citotóxico, como os que sofreram infarto agudo, apresentam restrição à difusão das moléculas de água e, conseqüentemente, coeficientes de difusão mais baixos.

A difusão pode ser medida por mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC). Ao contrário da difusão essencialmente livre de moléculas de água mantidas dentro de um recipiente, a de moléculas do tecido cerebral é dificultada pelos limites da membrana celular. A redução dos valores de ADC observada em tumores provém do aumento da densidade celular e do conteúdo de água no compartimento intracelular, cuja difusão é restrita pelas organelas, com diminuição do espaço extracelular, em especial em lesões de alto grau, como linfomas, meduloblastomas e glioblastomas.

Tractografia de tensor de difusão (DTI)

Fornecer informações em um espaço tridimensional da variação direcional de difusão de moléculas de água, facilitada no sentido dos tratos de substância branca. Assim, permite representar a organização dos tratos de substância branca em mapas esquemáticos direcionalmente codificados por cores, que possibilitam melhor planejamento cirúrgico na demonstração de infiltração e deslocamento de tratos eloquentes, de modo a evitar que o acesso cirúrgico acrescente morbidade ao paciente.

Espectroscopia por RM

Trata-se de uma avaliação bioquímica não invasiva do tecido encefálico, cujo princípio básico é que a distribuição de elétrons dentro de um átomo leva os núcleos em diferentes moléculas a experimentarem um campo magnético ligeiramente distinto, com reflexo no sinal de retorno captado pelo equipamento. Como resultado, obtêm-se gráficos de concentração relativa de metabólitos, em técnica idêntica à usada em química analítica.

Lesões neoplásicas se caracterizam por redução do pico

de n-acetilaspártato (NAA) – um marcador de população/função neuronal –, com elevação do pico de colina (Cho) e suas relações – um marcador de densidade celular e multiplicação de membranas. Relações de Cho/NAA superiores a 2,2 podem ajudar a presunção diagnóstica de uma neoplasia de alto grau em detrimento das de baixo grau ou pseudotumorais. Além disso, as neoplasias de alto grau tendem a apresentar aumento dos picos de lipídios e lactato, que, na maioria das vezes, estão ausentes nas de baixo grau.

Perfusão por RM

Avalia, de forma dinâmica, a primeira passagem do gadolínio (Gd) no leito microvascular. No estudo de tumores do SNC, destaca-se a técnica de contraste dinâmico de suscetibilidade, baseada na perda de sinal induzida por suscetibilidade em seqüências pesadas em T2 ecogridente (T2*), resultante da passagem do Gd pelo leito capilar. A seqüência de perfusão T2 permite a mensuração de diversos parâmetros semiquantitativos, como o volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV), diretamente relacionado com a proliferação microvascular, um dos principais atributos histológicos de agressividade biológica.

Por outro lado, a utilização de seqüências de perfusão pesadas em T1, conhecida por técnica DCE (do inglês, *dynamic contrast enhanced*), possibilita a estimativa da permeabilidade capilar e disfunção da barreira hematoencefálica. Embora a permeabilidade seja independente do volume sanguíneo, suas medidas estão fortemente correlacionadas com o rCBV, em especial em gliomas de alto grau, provavelmente como consequência da correção da neoangiogênese e do aumento da permeabilidade vascular por fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular.

Existe ainda outra técnica de perfusão por RM – a ASL (do inglês, *arterial spin labeling*) –, que não utiliza o Gd. Em vez disso, o sangue do paciente é o traçador endógeno por meio da ‘marcação magnética’ das moléculas de água nos vasos proximais com pulsos de radiofrequência. ▶

Principais contribuições em neoplasias do SNC

Diagnóstico diferencial com lesões pseudotumorais

A diferenciação de lesões neoplásicas e pseudotumorais tem implicação na abordagem terapêutica, com óbvias repercussões sobre a conduta a ser tomada. As sequências funcionais de RM podem auxiliar o diagnóstico diferencial, já que não são raras as situações em que as sequências convencionais apresentam padrões sobreponíveis. Dentre os

achados sugestivos de uma lesão pseudotumoral, destacam-se, como exemplos, a ausência de elevação de rCBV na sequência de perfusão em uma desmielinização pseudotumoral (*figura 1*), a restrição homogênea à difusão do conteúdo central de uma lesão com impregnação anelar e a presença de metabólitos anômalos às curvas espectrais em um abscesso piogênico (*figura 2*).

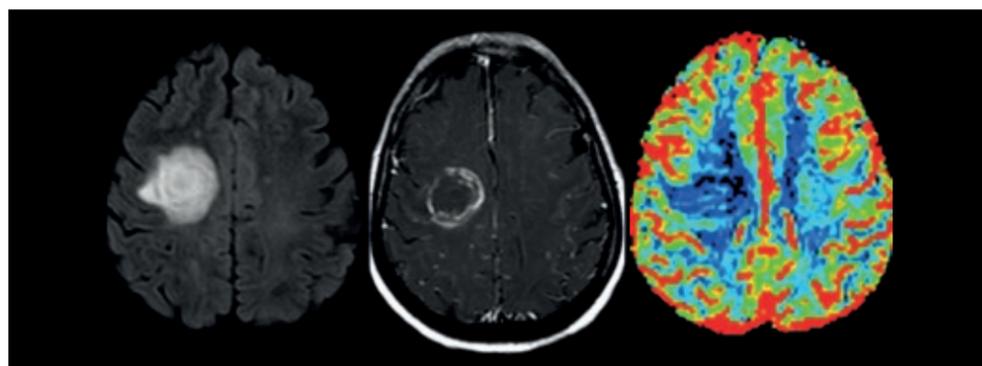


Figura 1. Desmielinização pseudotumoral. Imagens axiais FLAIR (A), T1 pós-Gd (B) e mapa de perfusão rCBV (C). Lesão expansiva frontal direita com impregnação anelar periférica. O diagnóstico diferencial com uma lesão tumoral é preterido devido aos baixos valores de perfusão tissular no mapa rCBV.

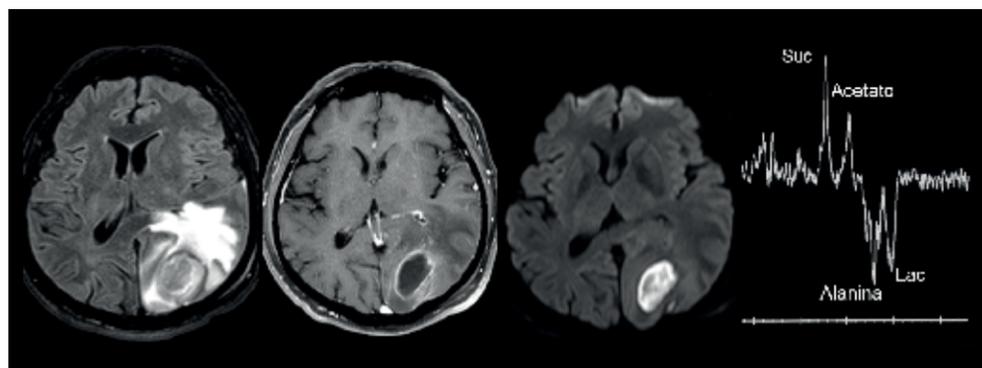


Figura 2. Abscesso piogênico. Imagens axiais FLAIR (A), T1 pós-Gd (B), DWI (C) e curva espectral (D). Formação expansiva parietoccipital esquerda com impregnação anelar periférica. A presença de conteúdo com sinal elevado homogêneo em difusão e de picos metabólitos anômalos, como alanina, acetato e succinato, além de lactato, permite o diagnóstico assertivo de abscesso piogênico, descartando a possibilidade de uma lesão tumoral glial de alto grau.

Avaliação da agressividade biológica de uma lesão tumoral e planejamento cirúrgico

A graduação dos gliomas difusos baseada apenas na interpretação da RM não é fidedigna, a ponto de se estimar a sensibilidade das sequências convencionais entre 55% e 88%. A dificuldade aumenta nos casos sem sinais sugestivos de agressividade biológica, como necrose macroscópica ou impregnação pelo Gd. A utilização das sequências funcionais, nesse contexto, tem sido defendida como ferramenta complementar de interpretação à avaliação histológica e genômica. Valores de rCBV superiores a 1,75 em relação à substância branca contralateral de aparência normal favorecem um glioma de alto grau em detrimento de uma lesão de baixo grau.

Outra possível contribuição das técnicas funcionais ocorre na avaliação da extensão do comprometimento neoplásico. Estudos de correlação histológica mostram que lesões gliais infiltrativas se estendem muito além dos limites de alteração de sinal identificadas nas sequências convencionais. O aumento do rCBV e as modificações da anisotropia fracionada nas margens de uma neoplasia de alto grau ratificam os achados histológicos (*figura 3*).

As reconstruções tridimensionais de tractografia podem auxiliar o neurocirurgião no planejamento cirúrgico, em especial na identificação de repercussões de lesões expansivas sobre os principais tratos de substância branca, para que estes sejam evitados e não se acrescente morbidade ao procedimento (*figura 4*).

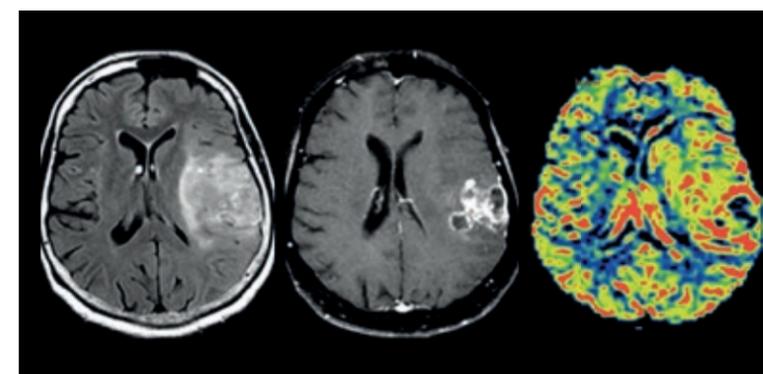


Figura 3. Glioblastoma. Imagens axiais FLAIR (A), T1 pós-Gd (B) e mapa de perfusão rCBV (C). Lesão expansiva frontoparietal esquerda com impregnação heterogênea delimitando áreas de necrose. Percebam que a área de aumento da perfusão tissular (C) se entende muito além dos limites da impregnação anômala, até mesmo além dos limites da alteração de sinal na sequência FLAIR, envolvendo a cabeça do núcleo caudado e a porção anterior do putame.

No grupo pediátrico, a avaliação de tumores da fossa posterior infratentorial é outro exemplo da utilização da sequência de difusão na avaliação de agressividade biológica e no diagnóstico diferencial de lesões expansivas. Tumores com elevadas celularidade e relação núcleo/citoplasma, como o meduloblastoma e o teratoide rabdoide atípico, são prontamente diferenciados de lesões paucicelulares, como o astrocitoma pilocítico, que tem a difusão facilitada (*figura 5*). ▶

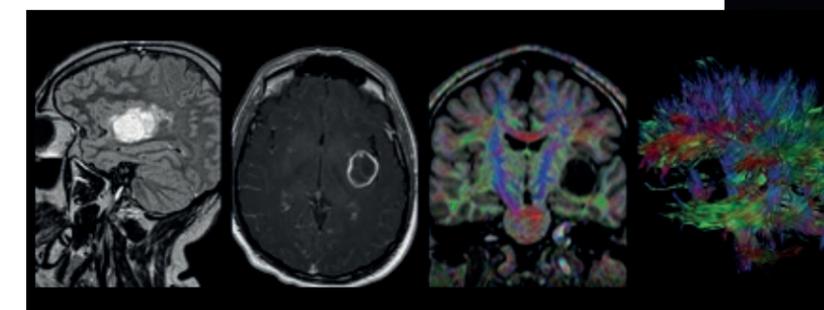


Figura 4. Glioblastoma. Imagens sagital FLAIR (A), axial T1 pós-Gd (B), tensor de difusão (C) e reformatação 3D dos tratos de substância branca (D). Lesão expansiva subcortical insular esquerda com impregnação anelar periférica delimitando áreas de necrose. As sequências de tractografia demonstram as repercussões sobre o trato corticoespinal (em azul, seta em C), deslocado posterior e medialmente.

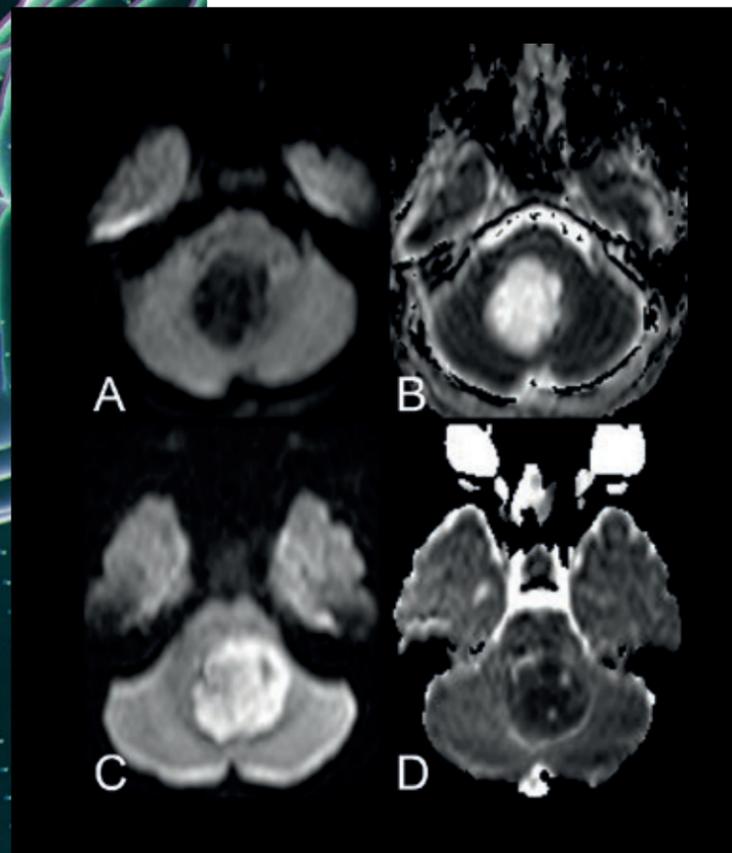


Figura 5. *Astrocitoma pilocítico (A e B) e meduloblastoma (C e D). Imagens axiais ponderadas em difusão (A e C) e mapas ADC (B e D). Lesões expansivas na fossa posterior infratentorial ocupando o quarto ventrículo. Nota-se expressiva diferença da difusão das moléculas de água do componente tumoral sólido entre o astrocitoma pilocítico e meduloblastoma, facilitado no primeiro e bastante restrito no segundo em virtude de suas elevadas celularidade e relação núcleo/citoplasma.*

Orientação de biópsia estereotáxica

Se, por um lado, a amostra tecidual de neoplasias do SNC é essencial para o diagnóstico e a decisão terapêutica, por outro, deve-se reconhecer a usual heterogeneidade histológica característica dos gliomas difusos, as mais prevalentes neoplasias primárias em adultos.

Os procedimentos de biópsia estereotáxica realizados sob orientação de estudos de imagem são tipicamente direcionados a focos de impregnação anômala, na premissa de que representam a porção da neoplasia de maior agressividade histológica.

As sequências de perfusão e difusão podem contribuir nessa seleção, direcionando a coleta de material para regiões com aumento do rCBV na sequência de perfusão ou de maior restrição à difusão, atributos diretamente relacionados, respectivamente, com proliferação microvascular e aumento da densidade celular. Reconhecendo que até um terço dos tumores de alto grau não apresenta impregnação pelo Gd, a utilização de tais técnicas pode ser essencial para evitar erros de amostra capazes de subestimar a graduação histológica (figura 6).

Avaliação de resposta ao tratamento

A avaliação pós-operatória de lesões neoplásicas do SNC é um grande desafio, já que alterações vasculares e inflamatórias determinadas pela manipulação cirúrgica somam-se às modificações induzidas pelo tratamento coadjuvante com quimioterapia e radioterapia. Como consequência, não são raras as lesões no leito cirúrgico que simulam recorrência ou progressão tumoral, como radionecrose e pseudoprogressão, situações indistinguíveis às sequências convencionais de RM.

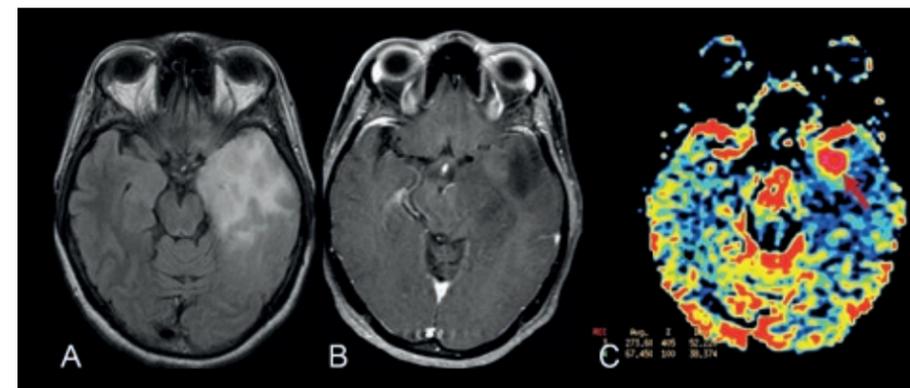


Figura 6. *Astrocitoma. Imagens axiais FLAIR (A), T1 pós-Gd (B) e mapa de perfusão rCBV (C). Lesão expansiva temporal esquerda sem impregnação pelo Gd. O foco de elevação do rCBV no polo temporal (seta em C) deve ser apontado como foco de eleição para biópsia estereotáxica, pois se correlaciona com as áreas de anaplasia em meio a uma lesão com reconhecida heterogeneidade histológica.*

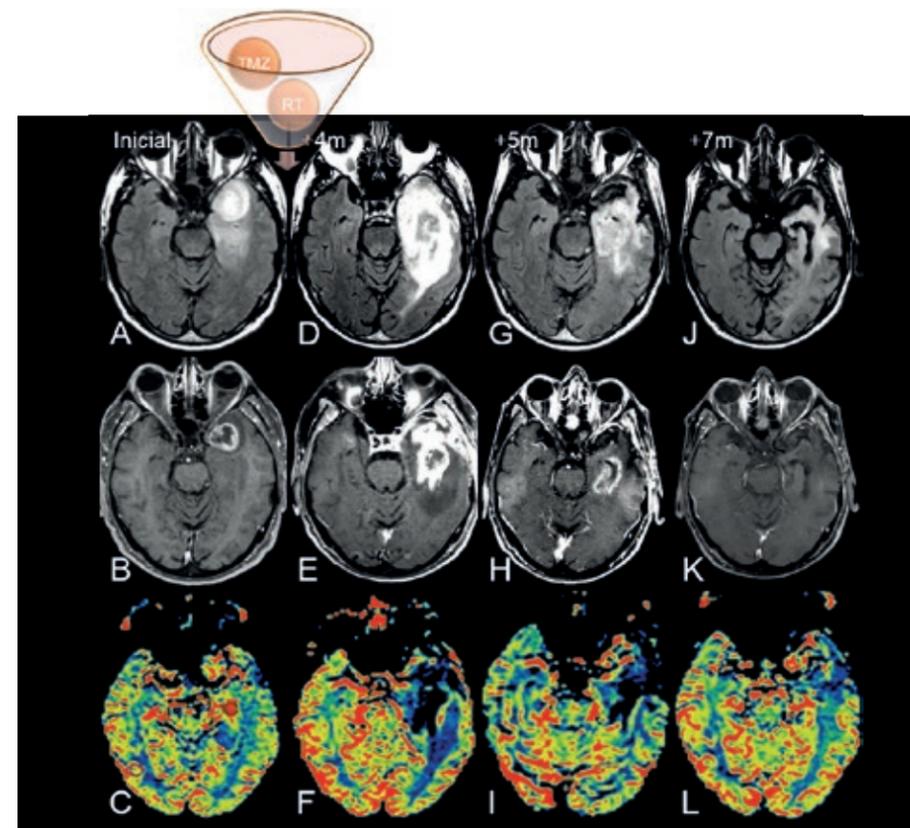


Figura 7. *Pós-operatório de glioblastoma evoluindo com pseudoprogressão. Imagens axiais FLAIR (A, D, G e J), T1 pós-Gd (B, E, H e K) e mapa de perfusão rCBV (C, F, I e L). Lesão expansiva temporal esquerda com necrose central e elevação do rCBV, submetida a cirurgia e tratamento coadjuvante com temodal e quimioterapia. Realiza novo exame com quatro meses de evolução (D-F) apresentando lesão expansiva no lobo temporal, cujas dimensões são ainda maiores que as observadas no estudo pré-operatório. Entretanto, chama a atenção o fato de não haver significativa elevação do rCBV (F) achado esperado para o caso de recidiva tumoral de alto grau. Sem qualquer mudança do esquema terapêutico, os estudos evolutivos com cinco e sete meses demonstram a progressiva redução das dimensões da lesão expansiva, no último estudo já sem impregnação anômala pelo Gd, permitindo o diagnóstico retrospectivo de pseudoprogressão, que pode ser suspeitada desde o exame do quarto mês pela ausência de aumento do rCBV.*

O NT-proBNP no diagnóstico de INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES DIABÉTICOS

Biomarcador auxilia na estratificação de risco de indivíduos com IC crônica e no prognóstico em internados com IC⁸

Roche

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia e cuja prevalência vem aumentando progressivamente, principalmente em países de renda baixa ou média⁴. Em 2014, foram estimados cerca de 422 milhões de indivíduos adultos com DM no mundo, sendo a prevalência ajustada por idade de 8,5%. Na ausência de intervenções capazes de atenuar o avanço da doença, haverá 629 milhões de diabéticos até 2045⁴. Indivíduos com DM tipo 2 (DM2), que correspondem a cerca de 90-95% dos diabéticos⁴, apresentam risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares. De fato, as doenças cardiovasculares afetam quase um terço dos indivíduos com DM2 globalmente e consistem na principal causa de morte nessa população⁵. A insuficiência cardíaca (IC), altamente prevalente em indivíduos diabéticos, é uma das complicações cardiovasculares mais sérias nesses pacientes⁶. Considerando-se uma prevalência de IC entre diabéticos quatro vezes maior do que a observada na população geral, sugere-se que o DM tenha um papel patogênico no desenvolvimento da IC⁶.

O diagnóstico da IC conta hoje com biomarcadores laboratoriais, dentre os quais destacam-se o BNP (brain-type natriuretic peptide) e o NT-proBNP (N-terminal pro-BNP). O principal estímulo para o aumento da síntese e secreção desses biomarcadores é o estresse da parede miocárdica. Assim, quanto maior a gravidade do comprometimento miocárdico, maior o estresse de parede, e mais alta a concentração desses marcadores⁷. De fato, seus níveis séricos se correlacionam com a severidade da doença avaliada pela classe funcional da New York Heart Association (NYHA), fração de ejeção ventricular esquerda, e função diastólica ventricular esquerda⁷.

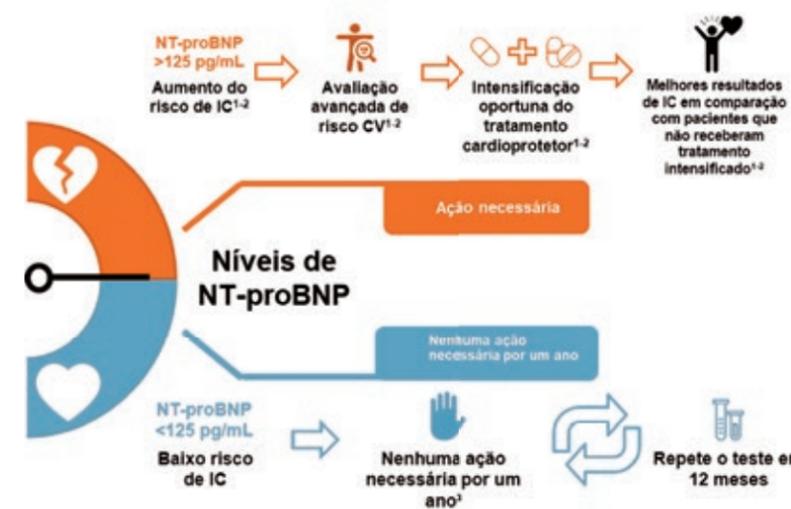
O BNP e o NT-proBNP são ferramentas consolidadas para o diagnóstico da IC com amplo e sólido conjunto de estudos científicos disponíveis, sendo recomendados por diretrizes das principais sociedades médicas^{8,9}. Além de serem recomendados para dar suporte ao diagnóstico de IC, sua medida é sugerida para auxiliar na estratificação de risco de indivíduos com IC crônica e para estabelecer prognóstico em internados com IC⁸.

Apesar da utilidade clínica comparável entre os dois biomarcadores, existem algumas diferenças biológicas, analíticas e pré-analíticas importantes entre o BNP e o NT-proBNP. A meia-vida do BNP é de cerca de 20 minutos, enquanto a do NT-proBNP é de 120 minutos, razão pela qual os valores sé-

ricos do NT-proBNP são mais elevados que os níveis de BNP, apesar da liberação de ambas as moléculas em proporção equimolar⁷. O BNP é estável em sangue total em temperatura ambiente com adição de EDTA por pelo menos 24 horas, enquanto o NT-proBNP é estável por pelo menos 72 horas e não requer aditivos⁷. Finalmente, é importante destacar que o uso do sacubitril/valsartana, terapia associada a redução da mortalidade e hospitalizações por IC em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida, resulta em aumento modesto e crônico do BNP, ao mesmo tempo em que reduz as concentrações de NT-proBNP¹⁰. Assim, mediante a disseminação do uso do sacubitril/valsartana em pacientes com IC, a interpretação do BNP torna-se mais complexa e desafiadora¹⁰.

Além da utilidade desses biomarcadores em indivíduos com IC estabelecida, a apresentação de níveis elevados de BNP e NT-proBNP caracteriza-se como um forte preditor da instauração de IC, independentemente do histórico do paciente. Em pacientes com DM2 e síndrome coronária aguda, um aumento acentuado nos níveis de peptídeos natriuréticos pode ser detectado até 6 meses antes da hospitalização por IC¹¹.

Além disso, um estudo prévio (PONTIAC) mostrou que pacientes diabéticos classificados como de alto risco para desenvolver IC (mediante valor de NT-proBNP >125 pg/ml), quando submetidos a tratamento intensificado (com betabloqueadores e antagonistas do sistema renina-angiotensina) ao longo de dois anos, apresentaram redução da taxa de hospitalização ou morte por doença cardíaca em 65% em comparação aos pacientes que não receberam a mesma otimização¹². Um estudo randomizado com terapia médica intensiva (com inibidor de ECA, bloqueador de receptor de angiotensina II, ou beta-bloqueador) versus



cuidado usual em 2.400 indivíduos com diabetes tipo 2 e NT-proBNP >125 pg/ml, está atualmente em andamento (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02817360).

Assim, em pacientes sob risco de desenvolvimento de IC, o rastreamento baseado em peptídeos natriuréticos seguido por tratamento em equipe multidisciplinar, pode ser útil para a prevenção do desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda ou IC de início recente, conforme sugerido por versões atualizadas das diretrizes do AHA/ACC de insuficiência cardíaca e da ADA^{8,13}.

O uso de biomarcadores como o NT-proBNP na prática clínica permite uma melhor detecção de pacientes com DM2 que apresentam, mesmo que assintomáticos, um maior risco de IC, e que poderiam se beneficiar de um tratamento preventivo otimizado. A identificação rápida e eficiente destes pacientes representa uma medida importante para estratificação de risco de insuficiência cardíaca, visto que um atraso no direcionamento de medidas cardioprotetoras está diretamente atrelado ao aumento exponencial no risco de complicações cardiovasculares.

Dessa forma, a decisão clínica por parte dos médicos pode ser feita com base na avaliação de risco personalizada da população diabética, garantindo a preservação da saúde cardiovascular do paciente e possibilitando uma maior qualidade de vida, evitando hospitalizações e mortes associadas à doença. ■

- Referências:**
1. Ledwidge M, et al. *JAMA*, 2013; vol. 310, pp. 66-74;
 2. Huelsmann M, et al. *J Am Coll Cardiol*, 2013; Vol. 62, pp. 1365-1372;
 3. Cosentino F, et al. *European Heart Journal*, 2020; Vol. 41, pp. 255-323;
 4. World Health Organization. *Classification of diabetes mellitus 2021*. Available from <https://www.who.int/publications-detail/classification-of-diabetes-mellitus>;
 5. Einarson TR, et al. *Cardiovasc Diabetol*, 2018; Vol. 17, 83;
 6. Rosano GM, et al. *Card Fail Rev*, 2017; Vol. 3, pp. 52-55;
 7. Weber M, et al. *Heart* 2006;92:843-9.
 8. Heidenreich PA, et al. *Circulation*. 2022;145:00-00.
 9. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência C, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
 10. Sbolli M, deFilippi C. BNP and NT-proBNP Interpretation in the Nephrysin Inhibitor Era. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):150.
 11. Wolsk E, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober L, et al. Increases in Natriuretic Peptides Precede Heart Failure Hospitalization in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;136(16):1560-2.
 12. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(15):1365-72.
 13. Pop-Busui R, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022.

Quer ter mais conteúdo exclusivo e de qualidade sobre esse tema?
Acesse o QR Code:



Dra. Viviane Zorzaneli Rocha é cardiologista da Unidade Clínica de Lipídes do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), assessora da Cardiologia Molecular e médica do Check-up do Grupo Fleury. É atualmente diretora científica do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (gestão 2022-2023).

62

EXAMES DE IMAGEM_



Grupo **Fleury**
amplia uso de

inteligência artificial em tomografias

*para priorizar casos com
diagnósticos graves*

Tecnologia permite abreviar em até 15 minutos a detecção de achados críticos em exames de tomografia computadorizada de forma automatizada e em larga escala. Aplicação inclui exames para diagnóstico de embolia pulmonar, hemorragia intracraniana, fratura na coluna cervical e perfuração intestinal

pós um longo período de avaliação do uso da ferramenta de inteligência artificial em tomografias computadorizadas de tórax voltadas para pesquisa de embolia pulmonar, e com 656 vidas impactadas positivamente pela rápida comunicação e coordenação do cuidado entre as equipes médicas, o Grupo Fleury decidiu ampliar a aplicação da tecnologia e incorporar novas modalidades, incluindo algoritmos para tomografias de crânio, coluna cervical e abdômen. Desenvolvida pela startup israelense AIDOC, fornecedora líder de soluções de inteligência artificial (IA) para imagens médicas, a ferramenta estava em avaliação desde abril de 2019 nas marcas premium Fleury Medicina e Saúde, em São Paulo, e Clínica Felipe Mattoso, no Rio de Janeiro. O uso da tecnologia e sua ampliação agora irão contemplar todas as unidades das marcas do Grupo Fleury nos 6 estados onde atua em Diagnóstico por Imagem (São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul).

Os resultados de exames com achados críticos, como uma embolia pulmonar ou sangramento intracraniano, devem ser comunicados ao médico responsável no menor tempo possível. No Grupo Fleury, por meio da solução de IA da AIDOC é possível reduzir o tempo de detecção destes achados para cerca de 15 minutos, permitindo uma comunicação entre o radiologista e o médico do paciente bem mais rápida, o que leva a um tratamento mais precoce e pode salvar vidas. A ferramenta analisa as imagens assim que elas são adquiridas e gera um alerta na tela dos radiologistas para priorização dos casos positivos e graves nas filas de trabalho. Isso ajuda os radiologistas a detectarem condições críticas mais rapidamente e diagnosticar formas incidentais das doenças, bem como informar o achado para o médico do paciente com urgência, o que é crucial para a eficácia do tratamento, como nos casos de embolia pulmonar, hemorragia intracraniana, fratura na coluna cervical e perfuração intestinal – estes três últimos algoritmos estão em processo de implantação e com previsão de entrada em rotina a partir de abril de 2022. ▶



Cada vez mais buscamos agregar valor à saúde por meio de soluções que permitam reduzir o prazo de resposta e melhorar a qualidade dos serviços que oferecemos aos nossos clientes. Ao diagnosticar quadros agudos e graves rapidamente, com o auxílio de recursos de inteligência artificial que já contam com amplo respaldo na literatura médico-científica, podemos oferecer informações fundamentais para a tomada de decisão e melhor conduta clínica pelo médico. Dessa forma, influenciaremos a cadeia de cuidado do paciente e contribuimos para a sustentabilidade do setor de saúde ao prover medicina diagnóstica de excelência”, explica o Dr. Edgar Gil Rizzatti, diretor executivo Médico, Técnico e de Negócios B2B do Grupo Fleury.

ENTENDA OS CASOS PRIORIZADOS DE DIAGNÓSTICO DE EMBOLIA PULMONAR

A embolia pulmonar, ou tromboembolismo pulmonar (TEP), é causada principalmente pela trombose venosa profunda a partir da formação de trombos (bloqueios causados por coágulos no sistema sanguíneo) nas veias profundas das pernas, que dificultam o retorno venoso ao coração e podem migrar para os pulmões. Geralmente, o exame de tomografia computadorizada de tórax com contraste com protocolo dirigido para pesquisa de TEP é solicitado quando existe alta suspeita clínica de embolia pulmonar, ou seja, quando o paciente demonstra sintomas como falta de ar, dor no peito, tosse e sensação de desmaio iminente em um contexto suspeito ou na confirmação de trombose nas pernas.

No entanto, não é infrequente detectar tromboembolismo pulmonar em pacientes que estão fazendo tomografia de tórax com contraste por outro motivo e que têm chance aumentada para formação de trombos, como é o caso de pacientes oncológicos. Neste tipo

de situação conhecida como achado incidental, o benefício de um alerta precoce é enorme, pois a maioria desses casos seriam vistos por um médico apenas muitas horas depois devido à indicação não urgente do exame.

Estima-se que cinco em cada 10 mil pessoas apresentem um episódio de tromboembolismo pulmonar na população geral. Dos pacientes submetidos a exames de tomografia de tórax computadorizada com contraste, cerca de 4% a 7% podem ter um diagnóstico de embolia pulmonar, dos quais 50% podem ser diagnosticados de forma incidental.

Normalmente, resultados de exames realizados fora do contexto de pronto-socorro podem levar várias horas, mas o uso da tecnologia permite gerar um processo de alerta ao médico radiologista, visualização das imagens e contato com o médico solicitante em questão de minutos. Com isso, ao detectar mais precocemente pacientes que têm embolia pulmonar, inclusive aqueles nos quais o diagnóstico é feito de forma incidental, obtém-se um enorme ganho para o sucesso do tratamento.

IA EM TOMOGRAFIAS DE CRÂNIO, COLUNA CERVICAL E ABDÔMEN

Com o algoritmo dedicado a tomografia computadorizada de crânio sem contraste é possível identificar se existe sangramento dentro da cabeça do paciente. Esse exame de rotina pode ser feito por vários motivos, principalmente para excluir algo mais grave, como a hemorragia intracraniana, no contexto de algum trauma, dor de cabeça com padrão fora do habitual, sintomas atípicos como visão dupla, perda de força e formigamento em membros etc. Com o auxílio da solução de IA, um caso incidental grave diagnosticado fora do ambiente de urgência permite a tomada de conduta rápida e que é determinante na jornada do paciente.

Já o algoritmo utilizado na tomografia computadorizada de coluna cervical sem contraste é indicado para procurar fraturas na região do pescoço, principalmente em idosos, que podem ter esse tipo de complicação mesmo com quedas ou pancadas leves. O objetivo é detectar rapidamente a lesão, especialmente as fraturas sutis em casos de baixa suspeita. Se durante o exame for identificado que o paciente teve uma fratura, o radiologista já aciona o médico do paciente e é feito um protocolo de imobilização para diminuir o risco de uma piora da lesão já existente com o movimento do pescoço, por exemplo.

O algoritmo da tomografia computadorizada de abdômen tem como objetivo pesquisar a existência de gás ou ar fora da alça intestinal, conhecido como pneumoperitônio. Isso acontece em geral quando há perfuração no trato gastrointestinal, que pode ocorrer por vários motivos, como úlceras, diverticulite complicada e apendicite complicada, por exemplo. É normal que

esses pacientes sintam muitas dores, mas também existem casos de indivíduos que apresentam poucos sintomas ou sintomas leves, os oligossintomáticos. Dessa forma, em ambos os casos a solução contribui para priorizar os diagnósticos de presença de ar na cavidade abdominal para o direcionamento rápido do tratamento, seja ele clínico ou, na maioria das vezes, cirúrgico.

DESFECHO: OFERTA DE SOLUÇÕES E A EFICIÊNCIA DOS RADIOLOGISTAS

A incorporação da tecnologia de IA permite complementar fluxos de trabalho convencionais com prioridade de lista de trabalho e tem o potencial de melhorar a qualidade dos cuidados de saúde, acelerando o pro-



Entendemos a tecnologia como uma grande aliada para tornar o cuidado médico mais humano. De nada adiantaria incorporar um sistema sofisticado e moderno se no final do dia não houvesse uma melhora significativa na qualidade do cuidado e acolhimento prestado ao paciente. Essa é nossa essência”, conclui o Dr. Bruno Aragão Rocha, coordenador médico de Inovação do Grupo Fleury.

cesso de diagnóstico e aumentando a segurança do paciente caso ele apresente uma dessas condições ou algum desses achados graves nos exames. Tudo isso sem substituir o humano, pelo contrário, está fazendo-o exercer seu papel de uma forma mais eficiente, pois após a priorização do laudo por parte da ferramenta, o radiologista ainda continuará tendo que visualizar as imagens, interpretar, entrar em contato e conduzir o caso junto com o médico do paciente que solicitou o exame, e em uma janela de tempo mais útil. ■

CONSULTORIA MÉDICA:

Dr. Bruno Aragão Rocha
Radiologista e coordenador médico de Inovação
bruno.arocha@grupofleury.com.br

Creatinoquinase NAS ALTURAS

em paciente saudável:
o que considerar na
investigação?

O CASO

Recebi os resultados de um paciente e confesso que me impressionaram os níveis das enzimas musculares, especialmente da CK. Embora um pouco acima do peso, esse rapaz sempre se mostrou hígido aos exames físicos e laboratoriais e até começou a se exercitar recentemente em academia. **Devo encaminhá-lo para investigação de doença neuromuscular?**

A

prática de atividade física pode induzir a elevação das atividades enzimáticas da creatinoquinase (CK total), desidrogenase láctica (DHL), aldolase e aspartato aminotransferase (AST ou TGO), além da mioglobina. O grau do aumento varia entre os indivíduos, além de ser dependente do sexo, da raça, do condicionamento físico individual e, principalmente, da duração e da intensidade do exercício. Em relação à CK total, a elevação ocorre poucas horas após o exercício, com valores em ascensão após um a quatro dias e queda gradativa após três a oito dias. No entanto, se o exercício físico é praticado de forma continuada, a CK total mantém-se persistentemente elevada.

Quando a intensidade do exercício físico está adequada à capacidade metabólica do tecido muscular, ocorre pequena mudança na permeabilidade da membrana da célula muscular. Mas se a intensidade supera essa capacidade, a permeabilidade da membrana aumenta sobremaneira, o que resulta na liberação da enzima CK do meio intracelular para a circulação.

Além disso, níveis extremos de atividade física podem causar dano à estrutura contrátil do músculo esquelético, com lise das células e aumento exuberante das enzimas e proteínas musculares no sangue nos dias subsequentes ao exercício, que, no entanto, decaem com o repouso, sem comprometer a função renal.

Um estudo do Departamento de Ciência do Exercício da Universidade de Massachusetts, nos Estados Unidos demonstrou ausência de comprometimento renal ao medir a atividade da CK total e a concentração de mioglobina em 203 voluntários submetidos a esforços musculares intensos.

Apesar de ter havido elevação acentuada da CK quatro dias depois da atividade física em todos os voluntários, 111 indivíduos apresentaram atividade da CK total acima de 2.000 U/L e 51, acima de 10.000 U/L, nível este considerado para uma possível caracterização da rabdomiólise. Contudo, observaram-se concentrações próximas às obtidas na dosagem basal depois de dez dias. Embora se saiba que a mioglobinúria possa potencialmente causar prejuízo aos rins, os voluntários do estudo não tiveram nenhuma alteração significativa na função renal. ■

CONSULTORIA MÉDICA:

Dr. Álvaro Pulchinelli Júnior
alvaro.pulchinellijr@grupofteury.com.br
Dr. Gustavo Loureiro
gustavo.loureiro@grupofteury.com.br
Dr. Nairo Massakazu Sumita
nairo.sumita@grupofteury.com.br

Especialistas compartilham as dúvidas frequentes em nossos canais de assessoria médica, referentes ao preparo e realização de exames. Confira os principais questionamentos sobre a ressonância magnética



no tornozelo e pé



Patrícia Martins e Souza é Mestre e Doutora em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e responsável pela coordenação do Módulo Musculoesquelético do Grupo Fleury – RJ. Autora do site www.msgrad.com.br/blog



1

É possível estudar o retro, o médio e o antepé em um único exame?

Apesar de ser possível a aquisição de uma imagem que inclua desde o calcâneo até a extremidade distal dos dedos, a sua qualidade será consideravelmente inferior quando comparada ao estudo direcionado. Atualmente, existem vários modelos de bobinas dedicadas ao estudo das extremidades, que propiciam exames com alta resolução espacial, porém suas dimensões nem sempre permitem englobar áreas muito extensas. Além disso, a indicação clínica influencia também no posicionamento do paciente: dependendo da suspeita, será melhor a realização do exame em decúbito ventral ou em decúbito dorsal (figuras 1 e 2).

Existem também outras desvantagens em tentar realizar o estudo do retro e do antepé em uma mesma aquisição:

- O tornozelo é uma articulação particularmente difícil para a avaliação por ressonância magnética (RM) porque, na RM, cada sequência é adquirida em um determinado plano ortogonal e as diversas estruturas do retropé tem orientações diferentes em relação aos eixos dos demais ossos do pé. Logo, as angulações utilizadas irão priorizar algumas estruturas em detrimento de outras, que serão mal avaliadas;
- O estudo de regiões mais extensas implica no uso de maiores espessura e intervalo entre as imagens, além de impossibilitar o uso de bobinas dedicadas ao estudo das extremidades, que propiciam quali-

dade de imagem superior, podendo resultar em um exame não diagnóstico;

- O estudo amplo de uma extremidade aumenta a chance de artefatos, como as "dobras", onde parte da imagem de uma extremidade é deslocada para o outro extremo da imagem, o que pode prejudicar a análise das estruturas desta região.

Um dos maiores desafios no estudo das extremidades é a supressão homogênea do sinal da gordura, que depende de uma série de fatores. Na tentativa de abranger uma região maior que a ideal, a obtenção da supressão adequada do sinal da gordura torna-se ainda mais difícil, principalmente na extremidade da bobina, onde é comum a ocorrência de falhas de supressão. ▶



Figura 1 A-B: Posicionamento para RM do tornozelo em bobina específica para extremidades. No estudo do tornozelo, o ideal é a realização do exame com o paciente em decúbito dorsal. Com a bobina aberta (figura A) é possível observar que a região de maior interesse está localizada bem no centro da bobina. Note na foto obtida com a bobina fechada (figura B) que o antepé está fora dos limites da bobina e, portanto, excluído do estudo.

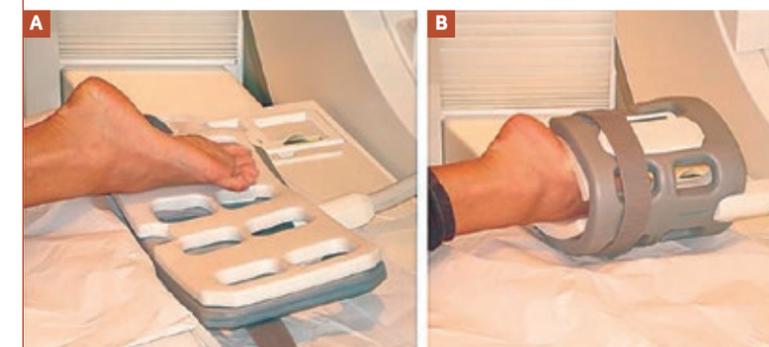


Figura 2 A-B: Posicionamento para RM do antepé em bobina específica para extremidades. No estudo do antepé, o ideal é a realização do exame com o paciente em decúbito ventral, o que facilita a detecção de neuromas de Morton, por exemplo. Com a bobina aberta (figura A) é possível observar que a região de maior interesse está localizada bem no centro da bobina. Note na foto obtida com a bobina fechada (figura B) que o tornozelo está fora dos limites da bobina e, portanto, excluído do estudo.

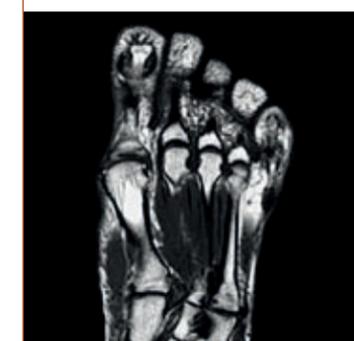


Figura 3: RM do pé: engloba os dedos, os metatarsos e os cuneiformes.



Figura 4: RM do tornozelo: engloba a tíbia e fíbula distais, tálus, calcâneo e parte dos ossos do tarso.

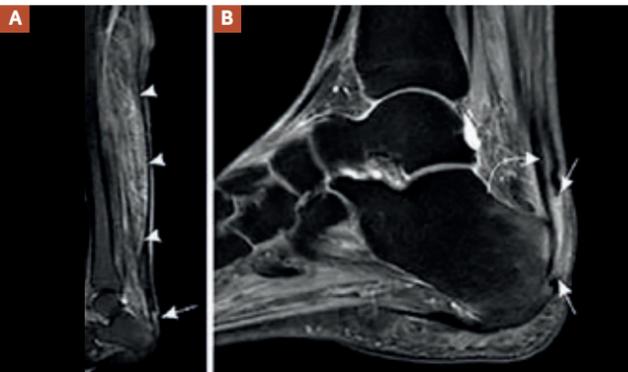


Figura 5 A e B: Rotura do tendão de Aquiles. Na RM da perna (figura A) é possível estudar uma extensão maior e detectar edema na musculatura da panturrilha (pontas de seta) e a rotura do tendão de Aquiles (seta). Porém, a resolução espacial não é tão boa quando comparada com a RM do tornozelo do mesmo paciente (figura B), realizada no mesmo aparelho, porém com bobina específica e protocolo diferenciado. Na RM do tornozelo, a rotura é vista com mais detalhe (setas), assim como a delaminação tendínea proximal (seta curva).



Figura 6 A e B: Sesamoide medial bipartido, observando-se edema da medula do ossículo proximal (seta) nos planos axial (figura A) e sagital (figura B), achado que está em correspondência com o marcador cutâneo (asterisco) colocado no ponto algíco referido pela paciente. Há também mínimo edema ósseo na margem medial do sesamoide lateral (ponta de seta). Note que o estudo foi direcionado apenas para o antepé, o que possibilitou maior resolução.



2 Como os exames deveriam ser solicitados?

Para que o potencial diagnóstico da RM seja utilizado ao máximo, o ideal seria solicitar:

RM do PÉ – avaliação do antepé e ossos do tarso. Indicações mais frequentes: neuroma de Morton, metatarsalgia, fraturas por estresse, fraturas dos ossos do tarso (cuneiformes, navicular e cuboide), avaliação do ligamento de Lisfranc (figura 3).

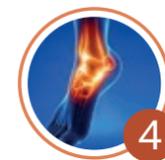
RM do TORNOZELO – avaliação do retopé e fileira proximal do tarso (cuboide e navicular). Indicações mais frequentes: entorse, avaliação tendínea (lesão dos fibulares, insuficiência do tibial posterior, tendão de Aquiles) e ligamentar, fasciite plantar, síndromes de impacto e do seio do tarso, lesões osteocondrais e fraturas da tibia e fibula distais, do tálus e calcâneo, coalisão óssea, etc. (figura 4).

Nos casos onde pode haver lesão em compartimentos distintos (suspeita de neuroma de Morton e também de lesão tendínea) e nas doenças sistêmicas (como as reumáticas e na avaliação de quadros infecciosos em pacientes diabéticos, por exemplo), o ideal é a solicitação de RM do pé e do tornozelo.



3 Qual a melhor forma de solicitar uma RM no caso da suspeita de rotura completa do tendão de Aquiles - RM da perna ou do tornozelo?

Se a suspeita for de rotura distal, o ideal é solicitar RM do tornozelo, que consegue identificar a lesão e o "gap" na maioria dos casos, com ótima resolução espacial, permitindo também melhor avaliação do restante do tendão. A RM da perna, por englobar uma região maior, geralmente não terá a mesma resolução, pois a espessura e o intervalo entre as imagens será maior (figura 5), devendo ser reservada para os casos em que há suspeita de lesão miotendínea nos terços médio e superior da perna.



4 No caso de suspeita de insuficiência do tendão tibial posterior, como deve ser solicitado a RM – tornozelo, pé ou ambos?

O estudo do tendão tibial posterior até a sua inserção no navicular é englobado no estudo do tornozelo, que é suficiente na maioria dos casos de avaliação da insuficiência do tendão tibial posterior.



5 A RM apresenta boa acurácia no diagnóstico de alterações nos sesamoides e na placa plantar?

Sim, desde que o exame tenha sido realizado em aparelho de alto campo, com bobinas específicas e protocolos visando imagens com alta resolução (figura 6).



6 Qual o papel do contraste venoso na RM do pé?

Apesar de não ser utilizado de rotina em todas as instituições, o contraste venoso é útil em várias situações, como nas lesões tumorais e alterações inflamatórias (figura 7).



7 Qual o melhor método de imagem para avaliar as fraturas do tornozelo, a TC ou RM?

São métodos complementares, pois a TC multi-detecores permite reconstruções multiplanares e 3D de alta definição (figura 8), que facilitam o planejamento cirúrgico, principalmente nos casos de fraturas complexas, enquanto que a RM permite a identificação de fraturas radiograficamente ocultas (figura 9), que também podem passar despercebidas na TC, e propicia melhor avaliação das partes moles, o que pode ser útil nos casos de suspeita de lesões ligamentares e tendíneas. ■

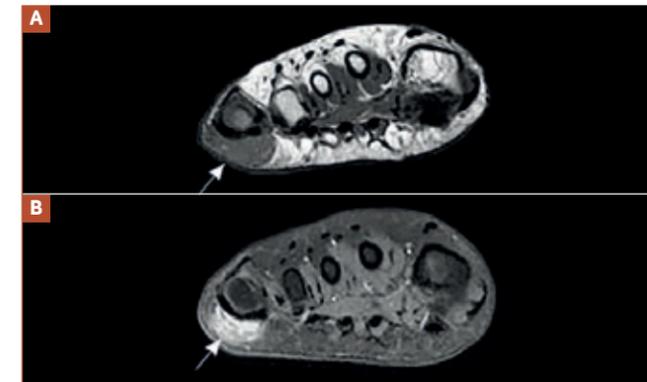


Figura 7 A e B: Alteração inflamatória no coxim plantar subjacente ao 5º metatarso (seta), identificada no plano coronal na ponderação T1 antes (figura A) e após a administração venosa de contraste (figura B), onde foi observado intenso realce. Este achado poderia ser confundido com calosidade simples se não tivesse sido administrado o contraste venoso.



Figura 8: Reconstrução 3D de fratura do calcâneo, obtida após aquisição em tomógrafo multidetecores.

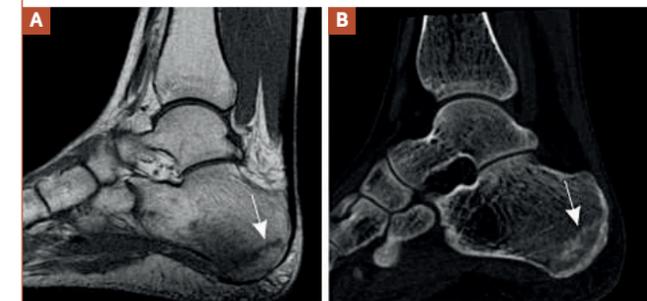


Figura 9 A e B: Fratura por estresse do calcâneo (seta), radiograficamente oculta, porém bem identificada na RM do tornozelo (figura A). Na TC, realizada alguns meses após o início dos sintomas, foi possível a identificação de traço esclerótico na região da fratura secundário ao processo de consolidação (figura B). Caso a TC tivesse sido realizada em fase mais precoce, é possível que a fratura não fosse identificada.



LAFE+ fácil

Com o programa de desconto **LAFE +fácil**, você e seus pacientes podem realizar exames laboratoriais na **LAFE** com preços diferenciados e condições especiais de pagamento.

Muito+ fácil

Agora também com desconto especial na vacina contra a gripe



Disponível em uma de nossas unidades ou com um de nossos representantes. Se preferir, adquira digitalmente no site www.lafemaisfacil.com.br



LAFE+ fácil
PREÇOS QUE
CABEM NO BOLSO





VACINA

Proteção completa para seus pacientes.



Portfólio amplo para o público adulto e infantil



Ambiente seguro e acolhedor



Toda confiança e qualidade do Grupo Fleury



A **LAFE** já começou a campanha de imunização contra a gripe com a vacina tetravalente que protege contra dois subtipos de influenza do tipo A e duas linhagens de influenza do tipo B, **incluindo a proteção contra o novo vírus H3N2/Darwin**. Além da vacina da gripe, o **LAFE** oferece portfólio completo para crianças e adultos.

CONFIRA NOSSO PORTFÓLIO COMPLETO:

- ✓ Gripe infantil e adulto
- ✓ Herpes Zoster
- ✓ Hexavalente (combinada)
- ✓ Meningocócica A, C, Y e W135 conjugada
- ✓ Meningococo B (recombinante)
- ✓ Papilomavírus Humano (HPV)
- ✓ Pentavalente (combinada)
- ✓ Pneumocócica 13 (Conjugada)
- ✓ Pneumocócica 23
- ✓ Rotavírus 5
- ✓ Tetra Viral
- ✓ Tríplice Bacteriana (acelular adulto)
- ✓ Varicela



ISENÇÃO DA TAXA DE VISITA

LAFE vai até você

Coleta de exames laboratoriais e aplicação de vacinas em casa, no trabalho ou onde seu paciente preferir:

- 🚗 Portfólio completo para exames de análises clínicas
- 🚗 Portfólio completo de vacinas para os públicos adulto e infantil
- 🚗 Equipe qualificada para realizar a coleta em todo tipo de público
- 🚗 Agendamento de membros da mesma família em um único dia



Aproveite o desconto especial para a vacina da gripe no programa **LAFE +Fácil**



SOLUÇÕES COMPLETAS PARA **cardiologia**



A **Lafe** oferece um portfólio completo de soluções genéticas voltadas para cardiologia. Composto por 13 diferentes painéis multigênicos, abrange testes de arritmias hereditárias e condições associadas. Com o **Lafe vai até você**, seu paciente tem a comodidade de realizar exames laboratoriais onde e quando preferir. Garantimos a mesma segurança e qualidade encontradas em nossas unidades, além da **isenção da taxa de visita**. Entre os exames, merecem destaque:

Painel genético para cardiomiopatias hereditárias (74 genes)

Painel genético para síndromes de morte súbita (68 genes)

Painel genético para hipercolesterolemia familiar (10 genes)

Painel genético para fibrilação atrial (24 genes)





Ultrassonografia

Mais um serviço para o cuidado dos seus pacientes

 Ultrassom geral

 Medicina fetal

Dúvidas ou agendamento:

 3590-9000



Onde realizar:

Unidade Laranjeiras
Rua das Laranjeiras, 115 – Loja A

Unidade Duque de Caxias I
Rua Conde de Porto Alegre, 119

Unidade São Cristóvão
Rua Luiz Gonzaga, 14

LAFE
LABORATÓRIO



Assessoria MÉDICA



Exclusivo para você



 3590-9000

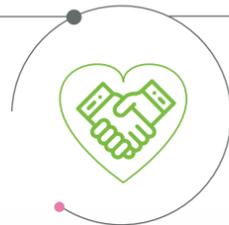
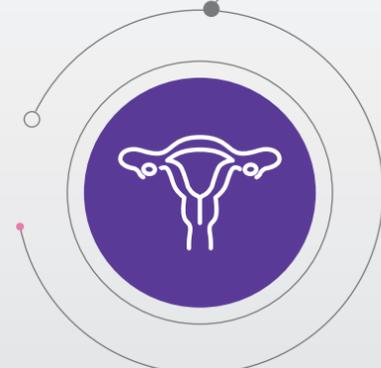
 assessoriamedica_rj@grupofleury.com.br



Na **LAFE**, uma equipe de assessores médicos está à disposição para discutir casos mais complexos ou prestar esclarecimentos sobre os exames de seus pacientes.

LAFE
LABORATÓRIO

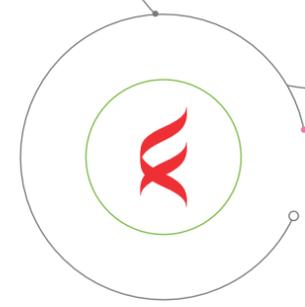
SAÚDE da Mulher



Exames realizados em ambientes modernos e acolhedores



Atendimento móvel onde e quando sua paciente preferir



Equipe especializada que acompanha a paciente durante os exames

NOVIDADE

Agora suas pacientes contam com o serviço de ultrassonografia geral e medicina fetal disponíveis nas unidades Duque de Caxias, Laranjeiras e São Cristóvão, e de ultrassonografia geral na unidade Belford Roxo.

EXAMES DISPONÍVEIS:

- Hormonais
- Oncotype DX®
- Painéis genéticos de mama
 - Papanicolau
 - Sorologias
- Teste pré-natal não invasivo para aneuploidias fetais (NIPT e NIPT ampliado)





Saiba tudo que a LAFE pode FAZER POR VOCÊ E SEUS PACIENTES

Consulte os horários de funcionamento em nosso site



Exames disponíveis:

- Genética
- Patologia Clínica
- Anatomia Patológica
- Citopatologia
- Biologia Molecular
- Toxicologia Imuno-histoquímica

TESTES PARA COVID-19



ATENDIMENTO MÓVEL: a LAFE vai até você

Coleta domiciliar de exames laboratoriais em casa, no trabalho ou onde seu paciente preferir, **sem custo adicional**.

Para quem quer hora marcada para realizar seu exame de sangue, aplicar vacinas e preza por comodidade, a coleta domiciliar é a melhor opção. Com a mesma segurança encontrada em nossas unidades, profissionais especializados irão até o endereço indicado.

APLICAÇÃO DE VACINAS

ISENÇÃO DA TAXA DE VISITA*

AGENDAMENTO PELO WHATSAPP



*Consulte as zonas de cobertura na Central de Atendimento.

O laboratório **LAFE**, pertencente ao Grupo Fleury, tem paixão pela medicina e por pessoas. Uma empresa carioca, oferece equipe técnica e médica altamente qualificada que preza pelo bem-estar e a saúde de todos os pacientes.

São mais de 30 unidades localizadas nos principais bairros do Rio de Janeiro, Duque de Caxias, Belford Roxo, Nilópolis, Nova Iguaçu e São Gonçalo.

Na **LAFE**, o cliente conta com os principais convênios, amplo portfólio de exames e resultados pela internet.

Além de disponibilizar os serviços em análises clínicas, a **LAFE** conta com a capilaridade de atendimento por meio de uma rede de 83 endereços no estado fluminense, considerando as 42 unidades do Labs a+ e as nove da Clínica Felipe Mattoso.



CONVÊNIOS

- Acquamed
- Allianz
- Amafrerj
- Ambep
- Assefaz
- Assim Saúde
- Azimutemed
- Banco Central
- Bndes Fapes
- Bradesco
- Caberj Integral Saúde
- Camarj
- Camperj
- Care Plus
- Caurj
- Cedae Saúde
- Cnen
- Cuida Mais
- Eletros Saúde
- Embratel
- Emgepron
- Fio Saúde
- Gama Saúde
- Geap Saúde
- Grupo Amil REDE PREFERENCIAL
- Grupo Sin Saúde Card
- Inb
- Ipalerj
- Mediservice
- Medsênior
- Memorial Saúde
- Mútua
- Notredame Intermédica
- Oliver Cossmet
- Omint
- Plan Assiste
- Porto Seguro
- Postal Saúde
- Prevent Sênior
- Proasa
- Real Grandeza
- Saúde Caixa
- Saúde Petrobras
- Saúde Total
- Semeando O Bem
- Sulamérica
- Unafisco
- Unimed Federação Rj
- Unimed Nova Iguaçu
- Unimed Rio
- Vale
- Vivest/Cesp



Unidades

ZONA NORTE

- Del Castilho Shopping Nova América
Av. Pastor Martin Luther King Jr., 126
- Guadalupe
Est. do Camboatá, 2.300 Salas 207 e 208
- Tijuca
Rua Pinto de Figueiredo, 144
- Vila da Penha
Av. Meriti, 2.230 - Largo do Bicão

ZONA OESTE

- Centro Médico BarraShopping
Av. das Américas, 4.666 - Sl. 324-A
- BarraLife NOVA
Av. Armando Lombardi, 1000 Barra da Tijuca (dentro da unidade Labs Barralife)

DUQUE DE CAXIAS

- Duque de Caxias
Av. Brigadeiro Lima e Silva, 2.012 Lojas A e B
- Duque de Caxias I
Rua Conde de Porto Alegre, 119

ZONA SUL

- Botafogo
Rua Muniz Barreto, 810
- Copacabana
Av. N. Srª de Copacabana, 1.391 - Loja A
- Copacabana Lido
Av. N. Srª de Copacabana, 99
- Gávea
Centro Médico Shopping da Gávea
Rua Marquês de São Vicente, 52 5º andar
- Ipanema
Rua Visconde de Pirajá, 106
- Laranjeiras
Rua das Laranjeiras, 115, Loja A

BELFORD ROXO

- Belford Roxo
Shopping Nova Belford
Av. Benjamin Pinto Dias, 1.130 Sl. 101 - Centro

NILÓPOLIS

- Nilópolis
Rua Pedro Álvares Cabral, 186 - Centro

CENTRO

- Bairro de Fátima
Rua do Riachuelo, 136 - Loja B
- Carioca NOVA
R. Sete de Setembro, 71 (dentro da unidade Labs Carioca)
- São Cristóvão
Rua São Luiz Gonzaga, 14

NOVA IGUAÇU

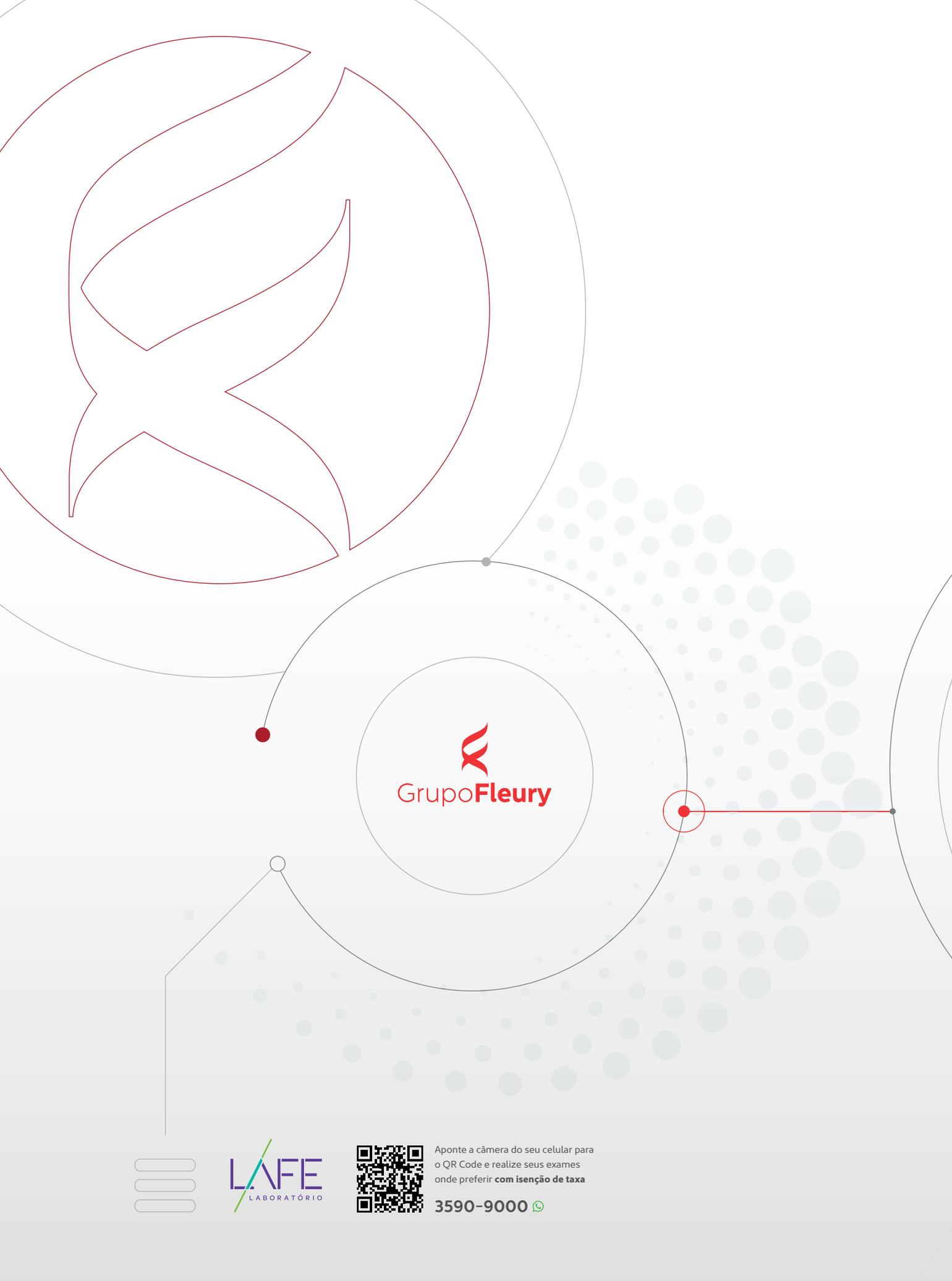
- Nova Iguaçu
- Rua Coronel Francisco Soares, 78 - Centro
- Av. Dr. Mário Guimarães, 318 Salas 505, 506 e 507 - Centro
- Rua Getúlio Vargas, 179 - Centro

ILHA DO GOVERNADOR

- Ilha do Governador
Estrada do Galeão, 2.315

NITERÓI E SÃO GONÇALO

- Alcântara - São Gonçalo
Rua João Caetano, 185 - Sl. 320
- Icaraí - Niterói
Rua Presidente Backer, 178



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

3590-9000 