

revista
médica

ano 2 | #6 | 2021

Grupo Fleury



CENTRO DE
patologia clínica
MEDICINA LABORATORIAL

Instituto
de Radiologia

Atualizações em
**MEDICINA
DIAGNÓSTICA**

MIELOMA MÚLTIPLO

A importância da combinação entre
achados clínicos, exames laboratoriais,
biópsia de medula e métodos de
imagem para um diagnóstico eficaz

EDIÇÃO DE
ANIVERSÁRIO

Exames de imagem em alta resolução e resultados de análises clínicas ao seu alcance

Na área médica do site Instituto de Radiologia você visualiza os resultados de seus pacientes como se estivesse na sala de exame pelo seu computador, celular ou tablet. É prático e seguro.

Exames de imagem

- ✓ Visualização de todas as imagens adquiridas nos exames de Tomografia, Ressonância, Mamografia e Raio X, sem compressão ou perda de informação;
- ✓ Diversas ferramentas para manipular as imagens como panorâmica ou "zoom", possibilitando a reformatação nos diferentes planos ortogonais;
- ✓ Mensuração em regiões de Interesse (ROI), entre outras funcionalidades.

Análises clínicas

- ✓ Visualização disponível do laudo completo ou por exame de interesse.

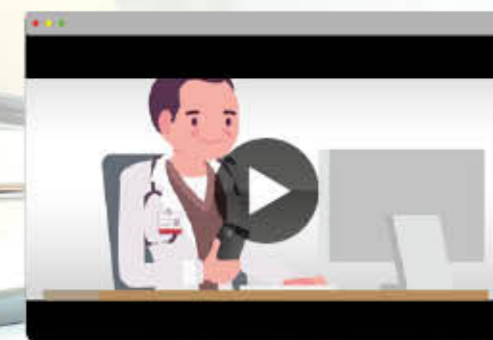
Além disso, você tem acesso a todo o histórico do seu paciente, através do laudo evolutivo, incluindo os exames solicitados por outros médicos.

Uma facilidade disponível para todas as marcas do Grupo Fleury, com a qualidade que você já conhece.

Novidade

A área médica está ainda mais completa e fácil de usar:

- ✓ Login facilitado
- ✓ Melhoria na busca de pacientes
- ✓ Acesso mais fácil ao laudo evolutivo
- ✓ Solicitação de acesso aos exames dos pacientes
- ✓ Melhorias na visualização e impressão de Laudos
- ✓ Facilidade de visualizar, no mesmo site, os resultados dos exames realizados pelo paciente em todas as marcas do Grupo Fleury.



Assista aos vídeos explicativos e conheça todas as facilidades



Responsável Técnico:

Dr. Geraldo Souza Pinho Alves - CRM 6921

Fale Conosco:

marketing.medico@grupofleury.com.br

Editores Científicos:

Dra. Ana Carolina Silva Chuery

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

Sandra Marcellos

Editora Responsável:

Ana Paula Bardella - MTB 30628

Direção de Arte e

Projeto Gráfico:

Sérgio Parise

Diagramação:

Alessandra Velini

Anderson Gomes

Colaboração:

Junior de Angeli

Impressão: HRosa

Colaboraram nesta edição:

Dr. Alex Freire Sandes

Dra. Aline dos Santos Borgo Perazzo

Dra. Ana Paula Carvalho Moura

Dra. Angela Hissae Motoyama Caiado

Dr. Aram Hampersum Mordjikian

Dra. Bruna Garbugio Dutra

Dr. Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira

Dr. Carlos Jorge da Silva

Dra. Carolina de Medeiros Rimkus

Dra. Carolina dos Santos Lázari

Dr. Celso Graneto

Dra. Cynthia Maria Alvares Brandão

Dr. Diego Cardoso Fragoso

Dra. Fernanda W eiler

Dra. Giselle Guedes Netto de Mello

Dr. Guilherme Antonio Rago Lobo

Dr. Gustavo Rosa Arantes Maciel

Dr. Javier Miguez

Dr. João Paulo Mancusi de Carvalho

Dr. José Gilberto H. Vieira

Dr. José Viana Lima Junior

Dra. Lais Vissotto Garchet Santos Reis

Dr. Luciano Fernandes Chala

Dr. Marçal Cavalcante de Andrade Silva

Dra. Márcia Penteado Rocha Correa

Dra. Maria Cristina Meniconi

Dra. Maria de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille

Dra. Maria Izabel Chiamolera

Dr. Mário H. Burlacchini de Carvalho

Dr. Mathus Vescovi Gonçalves

Dra. Mayara Karla Figueiredo Facundo

Dra. Paola Emanuela P. Smanio

Dra. Patricia De Luca

Dra. Patricia Napoli Belfort Mattos

Dra. Patricia Dreyer

Dra. Patricia Martins e Souza

Dra. Patricia Muszkat

Dr. Pedro Saddi

Dr. Pompeu

Dr. Rafael R. Martini

Dra. Rosa Paula M. Biscolla

Dr. Rui Maciel

Dra. Telma Palomo

Dra. Teresa Bonassés

Dr. Wagner Antonio da Rosa Barateira

SUMÁRIO

10 ANTICORPOS NEUTRALIZANTES

Conheça o teste que pode aferir a resposta imunológica após vacina ou infecção por Covid-19



12

ONCOLOGIA
Mieloma Múltiplo, doença que demanda uma abordagem conjugada na busca do diagnóstico preciso

20 HEMATOLOGIA

Leucemias hereditárias, apesar de raras, vêm sendo cada vez mais associadas com doenças hematológicas malignas

22 PEDIATRIA

Identificação precoce da condição, ainda em recém-nascidos, é importante para avaliar anormalidades



26

ESCLEROSE MÚLTIPLA
Confira abordagem completa das doenças desmielizantes e o papel da imagem e da genômica para o diagnóstico



33

HIPERTENSÃO
O que mudou na classificação dos níveis pressóricos segundo o último consenso internacional

38 ENDOCRINOLOGIA

Uso de amiodarona provoca alterações em testes de função tiroideana e ainda pode levar à disfunções na glândula

40 OBESIDADE E CÂNCER

Acompanhando o aumento dos problemas com excesso de peso na população geral, cresce a incidência da neoplasia no endométrio



42

GINECOLOGIA
Muito além do diagnóstico, a menopausa implica uma nova visão clínica de pacientes do sexo feminino



50

MEDICINA FETAL
Todos os parâmetros para o rastreamento da pré-eclâmpsia, além da identificação de fatores de risco

56 EXPERIÊNCIA ONCOTYPE

Especialistas convidados compartilham suas práticas clínicas em casos de câncer de mama e próstata

68 ACESSORIA RESPONDE

As principais dúvidas sobre a ressonância magnética no joelho

DIAS MELHORES

Começamos o segundo semestre de 2021 ainda percebendo os impactos da Covid-19. Frente ao triste cenário de mais de 500 mil mortes no Brasil, a cobertura vacinal de mais faixas etárias mostra-se cada vez mais urgente. O Grupo Fleury considera que a imunização é o caminho para superarmos a pandemia e, dessa forma, se junta a centenas de entidades, empresas, associações e organizações não governamentais (ONGs) no movimento 'Unidos Pela Vacina', com o propósito de tornar viável a vacinação de todos os brasileiros até setembro desse ano.

Contudo, a realidade do enfrentamento à pandemia se impõe de forma marcante em nosso dia a dia e, na vanguarda da medicina, sempre buscando tecnologia de ponta, oferecemos um novo teste, o anticorpo neutralizante, que pode aferir a resposta imunológica após a vacina. Na primeira reportagem desta edição você confere mais detalhes sobre o tema.

Já na matéria de capa, nossos especialistas abordam a avaliação do Mieloma Múltiplo, doença silenciosa que envolve diversas especialidades médicas e demanda uma abordagem conjugada na busca do diagnóstico preciso.

Na sequência, trazemos atualizações na área de genética e seus avanços no diagnóstico de doenças raras. Na primeira matéria, apresentamos a Anemia de Fanconi e a importância da identificação precoce da condição, ainda em recém-nascidos. Logo em seguida reportagem abrange a Leucemia Hereditária, doença que conta com um painel genético que pesquisa 17 genes importantes para o seu diagnóstico. Empenhados nas campanhas anuais de conscientização em Saúde, apoiamos duas importantes causas lembradas nos próximos meses. Agosto é o mês da esclerose múltipla, e você confere nesta edição uma abordagem completa das doenças desmielizantes e o papel da imagem e da

genômica no diagnóstico. Já o mês de setembro é voltado para a conscientização da Saúde do Coração, e nossos especialistas discutem a atualização de hipertensão arterial e a classificação dos níveis pressóricos segundo o último consenso internacional. Engajados nesse tema, junto ao Instituto Sabin, apoiamos a campanha Coração da Mulher. Não poderíamos deixar de falar sobre a saúde feminina e preparamos uma sequência de reportagens pensando nas diferentes etapas da vida da mulher: uma reportagem completa sobre a menopausa e uma nova visão clínica das pacientes; a relação da obesidade com o câncer de endométrio, conteúdo construído em parceria com a Novo Nordisk; e os novos parâmetros para identificar os riscos de pré-eclâmpsia dentro da medicina fetal. Fechando a edição, na coluna Experiência Oncotype DX, nossos especialistas convidados, Dr. Rafael Martini e Dr. Antônio Carlos Lima Pompeo, compartilham suas práticas clínicas em dois casos de câncer, de mama e próstata respectivamente, onde o Oncotype DX fez a diferença na conduta clínica de seus pacientes. Na coluna Assessoria Responde, dra. Patricia Martins segue respondendo às perguntas mais frequentes em nossa Assessoria Médica, dessa vez no seguimento ressonância magnética de joelho. Com esta edição, a Revista Médica Grupo Fleury comemora seu primeiro aniversário. Agradecemos sua colaboração ao longo desse ano, parceria esta que nos permitiu compartilhar discussões científicas trazidas pelos nossos especialistas. Esperamos que, de alguma forma, ao abordar esses temas, possamos apoiá-lo em nosso principal objetivo, que é oferecer o melhor diagnóstico para seu paciente. Uma boa leitura! ■



Dra. Kalline Lucena
Assessora Médica Grupo Fleury



Covid-19

Conte com a tradição do Grupo Fleury na realização da Sorologia para COVID-19

Nossos exames são avaliados por **DUAS METODOLOGIAS**, aumentando o valor preditivo do teste

Todas as amostras analisadas em nossos laboratórios para a pesquisa de anticorpos relacionados ao covid-19 são avaliadas por duas metodologias, a quimioluminescência (CLIA) e a eletroquimioluminescência (ECLIA), conforme orientação do Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC).

Em função da diferença de sensibilidade observada entre as duas metodologias utilizadas, quimioluminescência (CLIA) e a eletroquimioluminescência (ECLIA), com vantagem para esta última, existe a possibilidade de ocorrência de resultados reagentes apenas na ECLIA.

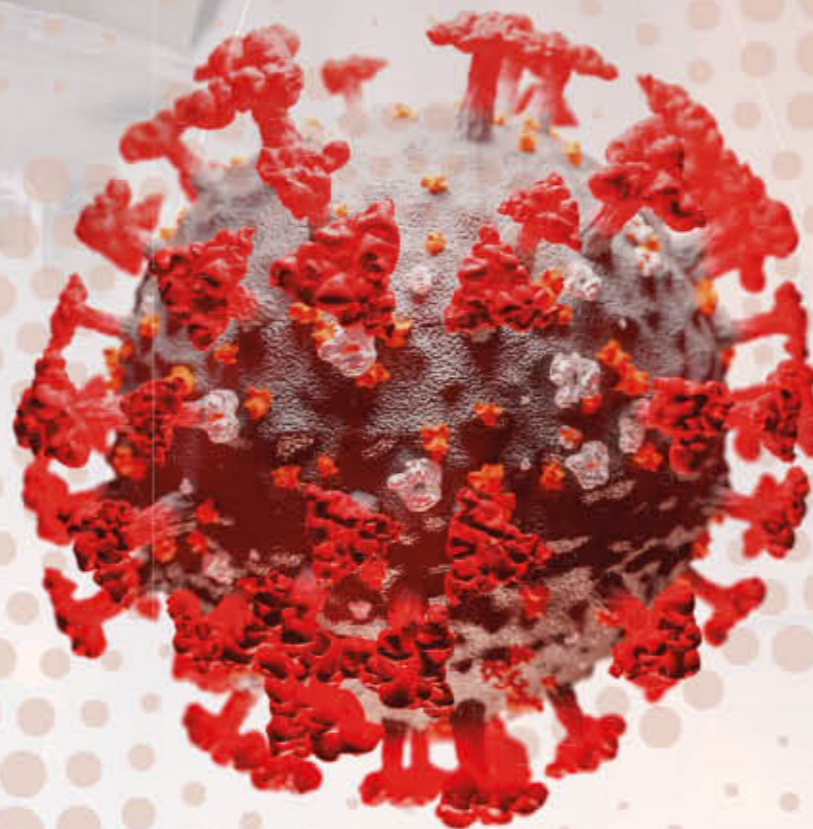
PAIXÃO PELAS PESSOAS E PELO O QUE FAZEMOS

O teste sorológico para SARS-CoV-2 passou a integrar, em agosto, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Desde então, o Grupo Fleury adotou, como procedimento, manter a conduta de realizar duas metodologias distintas, com o objetivo de aumentar os valores preditivos do exame.

Embora alguns convênios tenham cobertura apenas para anticorpos totais ou IgG, pensando no melhor diagnóstico, todas as sorologias processadas conosco, independente dessa restrição, receberão o laudo completo **sem custo adicional**.

Para facilitar a autorização do teste pelos planos de saúde, recomendamos que, ao solicitá-lo no pedido médico, discrimine **"anticorpos totais e IgG, para SARS-CoV-2"**.



Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.



Consulta em tempo real

Diante das medidas de distanciamento social para conter o avanço da Covid-19, o Grupo Fleury disponibiliza uma plataforma de telemedicina totalmente gratuita.

- Mais segurança para você e para o seu paciente
- Sem downloads
- Prontuário digital
- Fácil gerenciamento da agenda
- Visualização online de exames
- Pedido médico por meio eletrônico



Para saber mais, acesse: cuidardigital.grupofleury.com.br



Segunda Opinião Médica

O Grupo Fleury, em parceria com o app Join, oferece um serviço gratuito de análise de imagens de tomografias e radiografias de tórax de pacientes do SUS com suspeita da Covid-19.

Como funciona:

- ✓ O hospital solicitante envia as imagens (sem identificação dos pacientes) pelo app Join;
- ✓ Os radiologistas voluntários do Grupo Fleury recebem os exames;
- ✓ A resposta à solicitação é devolvida em até duas horas também via aplicativo.



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



Webmeeting

O Grupo Fleury oferece aos médicos um espaço multimídia totalmente online de aulas ministradas pela sua equipe de especialistas.

Conhecimento

Programa de atualização para as mais diversas áreas médicas.

Flexibilidade

Participe dos encontros e assista às aulas sem sair de casa ou do consultório.

Facilidade

A inscrição é feita no site sem nenhum custo.

Para participar, basta acessar www.aulasfleury.com.br



Conheça os exames de Covid-19 disponíveis no Grupo Fleury

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.



TESTES DIRETOS - PESQUISA DE ALVO GENÉTICO OU PROTEICO DO SARS-COV-2			TESTES INDIRETOS - IMUNOLÓGICOS				
TESTES MOLECULARES			TESTE NÃO MOLECULAR	TESTES SOROLÓGICOS			
RT-PCR em amostras respiratórias	RT-PCR na saliva	Teste molecular rápido	Teste rápido de antígeno	Pesquisa de anticorpos totais	Pesquisa de anticorpos IgG e IgM	Pesquisa de anticorpos neutralizantes	
MÉTODO	RT-PCR em tempo real	Amplificação isotérmica	Imunocromatografia	Eletroquimioluminescência (ECLIA)	Quimioluminescência (CLIA)	Eletroquimioluminescência (ECLIA) / Imunoenzimático funcional	
ALVO	RNA do Sars-CoV-2	RNA do Sars-CoV-2	Antígenos proteicos de Sars-CoV-2	Anticorpos totais contra a proteína N (nucleocapsídeo) do vírus	Anticorpos IgG e IgM contra a proteína N (nucleocapsídeo) do vírus	Anticorpos neutralizantes contra a proteína S (spike) do vírus	
MATERIAL	<ul style="list-style-type: none"> Respado (swab) de nasofaringe + orofaringe Lavado de nasofaringe Escarro 	Saliva (em frasco contendo meio de transporte)	Respado (swab) de nasofaringe	Sangue (soro)	Sangue (soro)	Sangue (soro)	
INDICAÇÕES	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes sintomáticos com suspeita de Covid-19 Pessoas assintomáticas expostas a potencial transmissão Pessoas que realizarão alguma atividade que requeira medidas adicionais de prevenção de transmissão, como viagens aéreas, internações hospitalares e cirurgias 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes sintomáticos com suspeita de Covid-19 Pessoas assintomáticas expostas a potencial transmissão Pessoas que realizarão alguma atividade que requeira medidas adicionais de prevenção de transmissão, como viagens aéreas, internações hospitalares e cirurgias, desde que o protocolo da instituição aceite a saliva em substituição às amostras respiratórias 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes sintomáticos com suspeita de Covid-19 Pode ser utilizado em protocolos de prevenção de transmissão, conforme o protocolo de cada instituição 	<ul style="list-style-type: none"> Indivíduos com ou sem antecedente de quadro clínico compatível com Covid-19, para avaliar se houve infecção progressiva Pessoas com histórico de infecção confirmada, para avaliar se houve produção de anticorpos 	<ul style="list-style-type: none"> Indivíduos com ou sem antecedente de quadro clínico compatível com Covid-19, para avaliar se houve infecção progressiva Pessoas com histórico de infecção confirmada, para avaliar se houve produção de anticorpos Em protocolos de prevenção de transmissão, já que alguns países de destino têm exigido, além da RT-PCR, a sorologia para IgG e IgM como requisito para entrada em seu território 	<ul style="list-style-type: none"> Pessoas com antecedente de Covid-19 confirmada ou não, ou com histórico de exposição progressiva, para avaliar a produção de anticorpos neutralizantes (protetores) Possível utilidade para avaliar a resposta vacinal 	
MOMENTO DA COLETA	<ul style="list-style-type: none"> Do 3º ao 10º dia após o início dos sintomas Para expostos: de 5 a 6 dias após a última exposição Para prevenção: conforme protocolos institucionais 	<ul style="list-style-type: none"> Do 3º ao 10º dia após o início dos sintomas Para expostos: de 5 a 6 dias após a última exposição Para prevenção: conforme protocolos institucionais 	Até o 7º dia de sintomas (preferencialmente do 3º ao 7º)	Até o 5º dia de sintomas (preferencialmente entre o 3º e o 4º)	14 dias após o início dos sintomas ou 21 dias após a exposição de risco	14 dias após o início dos sintomas ou 21 dias após a exposição de risco	14 dias após o início dos sintomas ou 21 dias após a exposição de risco; para avaliação de resposta vacinal, 30 dias após a última dose da vacina
SENSIBILIDADE	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade analítica: 100% Limite de detecção: 100 cp/mL Padrão-ouro (as sensibilidades dos outros testes são calculadas em comparação a este) Sensibilidade clínica influenciada por múltiplas variáveis 	94% em relação à RT-PCR em raspado de naso-orofaringe	100% em relação à RT-PCR em raspado de naso-orofaringe (em amostras de pacientes com até 7 dias de sintomas)	96% em relação à RT-PCR em raspado de naso-orofaringe (em amostras de pessoas com até 5 dias de sintomas)	96% (em pacientes com doença sintomática confirmada por PCR e, pelo menos, 14 dias de intervalo entre a coleta da PCR e da sorologia)	IgG = 96% IgM = 85% (em pacientes com doença sintomática confirmada por PCR e, pelo menos, 14 dias de intervalo entre a coleta da PCR e da sorologia)	97% (em pacientes com doença sintomática confirmada por PCR e, pelo menos, 14 dias de intervalo entre a coleta da PCR e da sorologia)
ESPECIFICIDADE	100%	100%	100%	100%	99%	IgG = 100% / IgM = 98%	97%
VANTAGENS	<ul style="list-style-type: none"> É considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de Covid-19. Trata-se do método mais sensível e aplicável por mais tempo após o início dos sintomas. Tem sensibilidade equiparável para sintomáticos e assintomáticos. É requerido para a maioria dos protocolos de prevenção de transmissão. Tem coleta realizada em drive-thru, conforme rigorosos protocolos assistenciais de prevenção, reduzindo o risco de exposição para o paciente testado e para os demais presentes na unidade de saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> Oferece maior comodidade e conforto da coleta, quando comparada ao swab. É o método aplicável por mais tempo após o início dos sintomas. Pode fazer parte de protocolos de prevenção, observando-se as recomendações de cada instituição e considerando o cenário epidemiológico em face da menor sensibilidade. Tem coleta realizada em drive-thru, conforme rigorosos protocolos assistenciais de prevenção, reduzindo o risco de exposição para o paciente testado e para os demais presentes na unidade de saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> Trata-se de método molecular de alta sensibilidade, com resultado rápido. Usa um equipamento compacto e point-of-care, permitindo segurança e agilidade nos resultados. O uso em protocolos institucionais de prevenção de transmissão deve considerar o cenário epidemiológico local e o risco individual de exposição para avaliar o valor preditivo negativo. Tem coleta realizada em drive-thru, conforme rigorosos protocolos assistenciais de prevenção, reduzindo o risco de exposição para o paciente testado e para os demais presentes na unidade de saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> Oferece maior agilidade de resultados, mantendo desempenho satisfatório na fase precoce da doença. É ideal para pacientes sem sinais de gravidade por que podem realizar a coleta e confirmar o diagnóstico ambulatorialmente. Passa por rigorosos controles de qualidade e análise por equipe especializada e supervisão da consultoria médica quando processado no laboratório. Tem coleta realizada em drive-thru, conforme rigorosos protocolos assistenciais de prevenção, reduzindo o risco de exposição para o paciente testado e para os demais presentes na unidade de saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> Para melhorar a acurácia do teste, o Grupo Fleury utiliza dois métodos diferentes para cada amostra analisada: ECLIA, que detecta a presença dos anticorpos específicos, e CLIA, que discrimina as classes IgG e IgM. Essa estratégia reduz muito a possibilidade de resultados falso-positivos ou falso-negativos e fornece mais informações para a interpretação do resultado. Ver dados positivos habitualmente são reagentes em AMBAS as metodologias. O efeito do decaimento do nível de anticorpos ao longo do tempo na sensibilidade é minimizado pela estratégia de combinar duas técnicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Para melhorar a acurácia do teste, o Grupo Fleury utiliza dois métodos diferentes para cada amostra analisada: ECLIA, que detecta a presença dos anticorpos específicos, e CLIA, que discrimina as classes IgG e IgM. Essa estratégia reduz muito a possibilidade de resultados falso-positivos ou falso-negativos e fornece mais informações para a interpretação do resultado. Verdadeiros positivos habitualmente são reagentes em AMBAS as metodologias. O efeito do decaimento do nível de anticorpos ao longo do tempo na sensibilidade é minimizado pela estratégia de combinar duas técnicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Para melhorar a acurácia do teste, o Grupo Fleury utiliza um fluxo com dois métodos diferentes: ECLIA, que detecta os anticorpos anti-proteína spike, e imunoenzimático funcional, para as amostras positivas na primeira etapa, o qual confirma e quantifica a função neutralizante. A estratégia aumenta a especificidade do teste, pois elimina, na triagem, as amostras que não contêm anticorpos anti-spike, mas apresentam resultados limitrofos no teste imunoenzimático, que poderiam ser incorretamente interpretadas como positivas. Nas amostras de validação previamente caracterizadas para a presença de anticorpos anti-spike, a concordância de resultados entre os métodos ECLIA e imunoenzimático se aproximou de 100%.
COMENTÁRIOS	<ul style="list-style-type: none"> A coleta geralmente provoca desconforto e pode ser dificultada em pacientes pouco colaborativos. A sensibilidade clínica varia conforme o dia da coleta em relação ao início dos sintomas, tipo de amostra, manifestações clínicas do paciente e qualidade pré-técnica da amostra. A sensibilidade no raspado (swab) nasofaríngeo pode não ser ideal em pacientes mais graves e com maior tempo de evolução - considerar amostras mais distais. Tem valor preditivo negativo decrescente a partir do 7º dia após o início dos sintomas (redução da carga viral e excreção intermitente). Pode detectar RNA subgenômico por tempo indeterminado, sem correlação com a presença de partículas virais infectantes. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste é ligeiramente menos sensível quando comparado ao feito em amostra de vias respiratórias. Deve-se observar o volume mínimo de saliva orientado (1,5 mL) para garantir a sensibilidade demonstrada. Obteve-se a sensibilidade em validação interna com uma coorte de pacientes sintomáticos, na primeira semana de sintomas com volume superior a 1,5 mL. O desempenho em assintomáticos não foi avaliado. O exame requer preparo e tem melhor sensibilidade se a saliva for colhida pela manhã. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste pode se mostrar menos sensível em pessoas com mais de sete dias de sintomas ou assintomáticas. Obteve-se a sensibilidade em validação interna com uma coorte de pacientes sintomáticos, na primeira semana de sintomas que apresentaram resultado detectado com Ct < 30 na RT-PCR. O desempenho em assintomáticos não foi avaliado. Em casos com resultado negativo e persistência da suspeita, considerar nova coleta para análise por RT-PCR. O exame não pode ser realizado em outros materiais, como saliva, escarro e lavados ou, ainda, em amostras com sangue macroscópico. Para viagem, convém verificar se a companhia aérea e o local de destino aceitam essa técnica em substituição ao teste por RT-PCR. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame pode apresentar menor sensibilidade em pessoas com mais de 5 dias de sintomas. Não é habitualmente recomendado para assintomáticos, exceto em protocolos institucionais muito particulares de triagem periódica em intervalos curtos. Obteve-se a sensibilidade em validação interna com uma coorte de pacientes sintomáticos, na primeira semana de sintomas, que apresentaram resultado detectado com Ct < 30 na RT-PCR. Não foi avaliado o desempenho em assintomáticos. Em casos com resultado negativo e persistência da suspeita, considerar nova coleta para análise por RT-PCR. Não pode ser realizado em outros materiais, como saliva, escarro e lavados ou, ainda, amostras com sangue macroscópico. Ainda não é aceito, de modo geral, para viagens aéreas. 	<ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade clínica varia conforme o tempo decorrido entre a infecção e a coleta, o tipo de exposição e a gravidade dos sintomas. Cerca de 90% dos indivíduos desenvolvem anticorpos em até 28 dias após a infecção. Resultados indeterminados e falso-positivos podem ocorrer eventualmente. Em algumas situações, a elucidação do diagnóstico requer seguimento sorológico. Pessoas que têm infecção assintomática ou com sintomas leves, mesmo confirmada por PCR, podem levar mais tempo para sorocverter ou nem produzir anticorpos perceptíveis com as técnicas utilizadas. O exame não se aplica, necessariamente, à avaliação da resposta à vacina contra Covid-19. Considerar o tipo de imunógeno presente no composto (vírus inativado, vetor viral ou ácido nucleico indutor de anticorpos anti-spike). 	<ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade clínica varia conforme o tempo decorrido entre a infecção e a coleta, o tipo de exposição e a gravidade dos sintomas. Cerca de 90% dos indivíduos desenvolvem anticorpos em até 28 dias após a infecção. Resultados indeterminados e falso-positivos podem ocorrer eventualmente, sobretudo para IgM. Em algumas situações, a elucidação do diagnóstico requer seguimento sorológico. Pessoas que têm infecção assintomática ou com sintomas leves, mesmo confirmada por PCR, podem levar mais tempo para sorocverter, ou nem produzir anticorpos perceptíveis com as técnicas utilizadas. O exame não se aplica, necessariamente, à avaliação da resposta do organismo à vacina contra Covid-19. Considerar o tipo de imunógeno presente no composto (vírus inativado, vetor viral ou ácido nucleico indutor de anticorpos anti-spike). 	<ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade clínica varia conforme o tempo decorrido entre a infecção e a coleta, o tipo de exposição e a gravidade dos sintomas. Cerca de 90% dos indivíduos desenvolvem anticorpos em até 28 dias após a infecção. Pessoas que têm infecção assintomática ou com sintomas leves, mesmo confirmada por PCR, podem levar mais tempo para sorocverter, ou nem produzir anticorpos perceptíveis com as técnicas utilizadas. É possível que níveis altos de anticorpos neutralizantes precisem de mais de 21 dias para se estabelecer, podendo haver necessidade de seguimento sorológico. A utilidade do teste para a avaliação da resposta vacinal ainda precisa ser mais bem compreendida.

Anticorpos neutralizantes

Teste ajuda a identificar se houve a produção de anticorpos neutralizantes

em resposta à infecção natural ou à imunização



Um teste realizado pelo Grupo Fleury pode ajudar a avaliar se uma pessoa que teve Covid-19 ou recebeu uma vacina contra o Sars-CoV-2 desenvolveu anticorpos específicos contra o vírus. O exame analisa se o indivíduo conta com anticorpos capazes de neutralizar a entrada do agente nas células, evitando a replicação viral.

A sensibilidade clínica desse exame em pessoas que tiveram Covid-19 varia conforme o tempo decorrido entre a infecção e a coleta da amostra, o tipo de exposição e a gravidade dos sintomas. Cerca de 90% dos indivíduos desenvolvem anticorpos em até 28 dias após a infecção. Vale ressaltar que indivíduos que têm infecção assintomática ou com sintomas leves, mesmo confirmada por PCR, podem levar mais tempo para soroconverter ou nem produzir anticorpos perceptíveis pelas técnicas utilizadas.

Já em relação à pesquisa de anticorpos em pessoas vacinadas, ainda não há estudos que avaliem precisamente a correlação entre os resultados dos ensaios disponíveis em laboratórios de análises clínicas e a res-

posta aos imunizantes utilizados no Brasil. Ainda assim, a experiência com o método empregado no Grupo Fleury tem demonstrado resultados positivos em cerca de 70% das pessoas que se declaram vacinadas.

Um resultado reagente pode ser útil, portanto, para avaliar a resposta individual à vacina contra a Covid-19 na prática clínica. Por outro lado, um resultado negativo não significa, necessariamente, falta de resposta ao imunizante. Isso porque nenhum exame tem 100% de sensibilidade para detectar esses anticorpos e analisar sua função, mesmo que estejam presentes no sangue do paciente. O fato é que alguns resultados negativos são esperados na pesquisa de anticorpos neutralizantes em pessoas vacinadas, o que não contraria os dados divulgados pelos desenvolvedores dos imunizantes em uso no Brasil.

É importante ponderar que ainda não está claro qual é o nível de anticorpos que pode ser considerado 'protetor', assim como não se sabe a durabilidade desses anticorpos. Dessa maneira, é importante que pessoas vacinadas mantenham as demais medidas de proteção,

ainda que apresentem resultado positivo nesse exame. Assim como os demais métodos sorológicos que têm sido empregados como ferramentas diagnósticas na pandemia de Covid-19, a pesquisa de anticorpos neutralizantes configura um recurso complementar na avaliação das diversas nuances dessa doença, sobre a qual, vale assinalar, o conhecimento científico ainda está em construção.

ARMAS NATURAIS

A resposta imune humana é mais ampla e complexa do que a avaliação isolada da presença e dos níveis de anticorpos neutralizantes: o organismo conta com diferentes vias mediadas por anticorpos e com a imunidade celular, extremamente importante para a proteção e a memória imunológica. A estimulação, tanto pela infecção natural quanto pela imunização, gera também anticorpos não neutralizantes, bem como algumas citocinas, os quais desempenham outras funções no controle da replicação viral e ativam células TCD4+ e TCD8+, que exercem papel decisivo na luta contra o Sars-CoV-2.

O QUE SIGNIFICAM RESULTADOS INDETERMINADOS na pesquisa de anticorpos neutralizantes?

Resultados indeterminados ocorrem quando os anticorpos presentes no sangue do paciente reagem no ensaio realizado, porém em níveis baixos, insuficientes para que se afirme, seguramente, que se trata de anticorpos neutralizantes.

Com base em sua ampla experiência acumulada em métodos imunológicos, o Grupo Fleury estabeleceu que resultados entre 20% e 35% de neutralização não correspondem, necessariamente, à presença de anticorpos específicos contra Sars-CoV-2.

Dentre outros experimentos de validação desse teste, um grande número de amostras colhidas antes de 2019, antes que o novo coronavírus circulasse entre seres humanos, foi submetido ao método imunoenzimático funcional. Algumas reagiram no ensaio em níveis de até 35%, demonstrando que, nessa faixa, podem realmente ocorrer reações inespecíficas ("cruzadas"). Por isso, as amostras que hoje apresentam esse comportamento são testadas também com a técnica de eletroquimioluminescência (ECLIA) para confirmar a presença de anticorpos anti-spike.

Se essa etapa é negativa, o resultado é liberado como não reagente; se, por outro lado, a presença dos anticorpos anti-spike é confirmada, o resultado é liberado como "indeterminado", o que significa que a pessoa tem anticorpos específicos contra o Sars-CoV-2, mas não é possível definir, com certeza, se apresentam atividade neutralizante. Nesses casos, pode ser necessário o seguimento sorológico. ■

A PESQUISA DE ANTICORPOS NEUTRALIZANTES



Método: imunoenzimático funcional + ECLIA.



Alvo: Anticorpos neutralizantes contra a proteína S (spike) do Sars-CoV-2.



Material: sangue (soro).



Indicações: pessoas com antecedente de Covid-19 ou histórico de exposição pregressa, para avaliar a produção de anticorpos neutralizantes. Pode estudar a resposta vacinal.



Momento da coleta: 14 dias após o início dos sintomas ou 21 dias após a exposição de risco; para avaliação de resposta vacinal 30 dias após a última dose da vacina.



Sensibilidade: 97% em pacientes com doença sintomática confirmada por PCR e, pelo menos, 14 dias de intervalo entre a coleta da PCR e da sorologia. A sensibilidade não foi avaliada em pessoas vacinadas.



Especificidade: 97%.

A importância da **abordagem multidisciplinar** no diagnóstico do

MIELOMA MULTIPLO

Responsável por 1% de todas as mortes por câncer e capaz de levar ao comprometimento de órgãos vitais, o mieloma múltiplo deve ser diagnosticado e tratado o mais rapidamente possível. A avaliação diagnóstica ideal combina achados clínicos, exames laboratoriais, biópsia de medula óssea e métodos de imagem

mieloma múltiplo (MM) é uma desordem de causa ainda desconhecida, caracterizada pela proliferação monoclonal de células plasmáticas que causa infiltração da medula óssea vermelha e a produção excessiva de imunoglobulina monoclonal.

É a segunda entidade mais comum entre as neoplasias hematológicas e corresponde a 1% de todos os tipos de câncer. A média etária ao diagnóstico é de 65 anos, mostrando-se pouco mais frequente em homens do que em mulheres. Em até 90% dos pacientes encontramos lesões ósseas no curso da doença. A maioria dos casos inicia em indivíduos em torno dos 65-70 anos. Entretanto, 10% dos pacientes podem ter idade inferior a 50 anos e 2% inferior a 40 anos.

O MM se desenvolve a partir de uma condição pré-maligna denominada gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI ou MGUS, do inglês monoclonal gammopathy of undetermined significance), presente em cerca de 3% a 4% da população acima de 50 anos. A taxa de progressão da GMSI

para MM é de cerca de 0,5% a 1,0% por ano, mas o risco sofre influência da concentração e do tipo de proteína monoclonal, da relação da cadeia leve comprometida versus a não comprometida, da plasmocitose medular, da imunoparesia e do imunofenótipo das células plasmáticas clonais.

O Mieloma Múltiplo Assintomático (MMA) constitui um estágio clínico intermediário entre a GMSI e o MM, no qual o risco de progressão para doença maligna nos primeiros cinco anos após o diagnóstico é maior, em torno de 10% ao ano. Assim como na GMSI, há necessidade da ausência dos critérios CRAB para o diagnóstico do MMA, mas **o que o diferencia da primeira é a porcentagem de plasmócitos (>10%) na medula óssea, bem como o nível sérico de proteína monoclonal (≥ 3 g/dL).**

Biologicamente muito heterogêneo, o MMA inclui pacientes similares aos que têm GMSI, com baixa taxa de progressão e, também, aqueles que desenvolvem sintomas clínicos e dano a órgãos-alvo nos dois primeiros anos do diagnóstico. Infelizmente, não existe um único achado patológico ou molecular que possa ser usado para distinguir os pacientes com MMA que têm somente células plasmáticas clonais pré-malignas daqueles com MM com células clonais malignas. ▶

Para a avaliação diagnóstica correta do mieloma múltiplo (MM) é essencial combinar os achados clínicos, os exames laboratoriais, a biópsia de medula óssea e os métodos de imagem. O diagnóstico dessa condição baseia-se na infiltração de plasmócitos clonais na medula óssea, na detecção e na quantificação de proteína monoclonal (proteína M) no soro ou na urina e na evidência de lesões em órgãos-alvo, particularmente hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e

lesões ósseas, conhecidas pela sigla em inglês CRAB, de calcium, renal, anemia, bone. A presença de plasmócitos clonais deve ser documentada em todos os pacientes por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo.

Na presença de suspeita de MM os exames iniciais a serem solicitados são:

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

Figura 1: Radiografia do crânio em perfil de paciente com mieloma múltiplo mostrando o aspecto de "sal e pimenta", caracterizado pelo aspecto salpicado das lesões líticas na calota craniana.

Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org. rID: 7682 (https://radiopaedia.org/). From the case rID: 7682.



formando áreas com aspecto salpicado, conhecido como 'sal e pimenta' (figura 1), encontrado tipicamente na calota craniana. Embora típico, o aspecto de 'sal e pimenta' não é exclusivo do mieloma múltiplo, podendo ser encontrado também no hiperparatireoidismo.

PAPEL DOS MÉTODOS DE IMAGEM

O local preferencial de acometimento ósseo no mieloma múltiplo é o esqueleto axial, por isso a modalidade de escolha para a avaliação inicial é o estudo do corpo inteiro, que englobaria os sítios mais frequentes. Os principais locais de acometimento ósseo no mieloma são as vértebras (49%), calota craniana (35%), bacia (34%) e arcos costais (33%), seguido pela metáfise proximal dos ossos longos, especialmente o fêmur e o úmero, e o esterno.

No passado, a pesquisa de lesões ósseas era feita através do RX do crânio, coluna, bacia, arcos costais, úmeros e fêmures, além de eventuais áreas sintomáticas. No RX o mieloma múltiplo pode se manifestar como osteopenia difusa, fraturas osteopênicas ou neoplásicas e lesões líticas com recorte endosteal ou múltiplas pequenas lesões líticas

Uma característica que ajuda a diferenciar as lesões do mieloma múltiplo das metástases é a ausência de halo de esclerose, mais comum nas metástases, e a presença de recorte endosteal, típica do mieloma.

Entretanto, para uma lesão lítica ser identificada nas radiografias é necessário que a destruição acometa cerca de 30 a 50% do osso, o que acarreta um alto número de resultados falso-negativos, estimados em 30 a 70% principalmente no caso do esqueleto axial, que é a região de maior interesse. A baixa acurácia e sensibilidade do método fez com que ele caísse em desuso na última década.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE BAIXA DOSE (TCBD)

É um exame mais disponível e acessível, rápido (o tempo de aquisição total costuma ser inferior a 60 segundos), com maior aceitação pelos pacientes e relativamente sensível com excelente correlação interobservador, sendo considerado um bom custo-benefício.

A TCBD já detecta lesões com menos de 5% de destruição do trabeculado ósseo, com sensibilidade de aproximadamente 70% e especificidade superior a 90%, sendo muito superior ao RX, que necessita que a destruição seja de 30 a 50%.

A dose da TC convencional é cerca do dobro da dose do inventário ósseo por RX, sendo que a TCBD tem dose de radiação semelhante (17-24 mSv).

O paciente é colocado em posição supina com os braços ao longo do corpo levemente anteriorizados para evitar artefatos na coluna secundários ao endurecimento do feixe ("beam-hardening artifacts"). Não é necessária a administração de meio de contraste venoso.

As características tomográficas das lesões ósseas do mieloma múltiplo são semelhantes às descritas no RX: osteopenia difusa, fraturas osteopênicas ou neoplásicas e lesões líticas com recorte endosteal ou múltiplas

Além disso, a osteopenia difusa e as fraturas vertebrais compressivas, que eram consideradas critérios para o diagnóstico do mieloma múltiplo, a partir de 2014 deixaram de fazer parte dos critérios pelo alto índice de falso-positivos decorrente da alta prevalência de colapsos vertebrais osteopênicos em pacientes idosos.

Atualmente, a avaliação é feita através de métodos seccionais, cuja escolha é determinada de acordo com a disponibilidade, custo e preferência de cada instituição:



Figura 2: Paciente de 78 anos em investigação de mieloma múltiplo. Na reconstrução tomográfica do fêmur esquerdo com a técnica MPR no plano coronal é possível identificar imagem discretamente hiperdensa em relação à medula óssea circunscrita na diáfise proximal do fêmur (seta branca), que em estudo por RM foi confirmada como lesão em atividade.

Caso cedido pelo Dr. Eduardo Brown da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

pequenas lesões formando áreas com aspecto moteado e aspecto de 'sal e pimenta'. Uma armadilha potencial na avaliação do mieloma múltiplo por TC ocorre quando o osso tem muita medula amarela (gordura), criando um background de densidade negativa, onde a lesão do mieloma, pela sua maior celularidade, pode se manifestar como área mais densa, em vez da lesão lítica típica (figura 2).



Figura 3: Imagem tomográfica de vértebra torácica no plano transversal de paciente com mieloma múltiplo, com lesão apresentando aspecto de "mini-brain" (setas brancas).

Modificado de <https://radiologyassistant.nl/musculoskeletal/bone-tumors/differential-diagnosis>

Além disso, a infiltração da medula óssea no mieloma múltiplo pode ser identificada nas imagens com janela de partes moles principalmente nos ossos longos como focos de maior coeficiente de atenuação, sem osteólise associada.

O aspecto em mini-brain (mini-cérebro), caracterizado por lesão expansiva lítica no corpo vertebral com afinamento da cortical e imagens lineares hiperdensas de permeio que se assemelham aos sulcos encefálicos no plano transversal (figura 3) é um achado que, embora não muito frequente, costuma ser característico do mieloma múltiplo e do plasmocitoma.

Deve ser ressaltado que, embora a TCBD tenha um bom valor preditivo positivo (94%) quando são identificadas lesões ósseas líticas, ajudando na confirmação do mieloma múltiplo, quando não são observadas lesões ósseas o valor preditivo negativo é baixo (59%), não excluindo completamente o diagnóstico, sendo necessário acompanhamento e complementação com ressonância magnética, ressonância magnética de corpo inteiro e/ou **PET-CT.**

entre as lesões metabolicamente ativas das inativas. O PET/CT também fornece informações com valor prognóstico: de forma geral, pacientes com mais de 7 lesões focais, doença extramedular e valor de SUV (maximum standardized uptake value) > 4,2 são fatores relacionados a pior evolução. Apesar disso, o PET/CT pode apresentar resultados falso-positivos decorrentes de inflamação, infecção, fraturas, remodelamento ósseo, alterações pós-cirúrgicas ou pós-biópsia, quimioterapia e radioterapia recentes, que também cursam com aumento do metabolismo celular. Já condições como hiperglicemia e tratamentos com altas doses de esteroides podem causar falso-negativos.

PET/CT

Os achados de imagem são os mesmos descritos para a tomografia computadorizada do corpo inteiro de baixa dose, acrescidos da avaliação da distribuição do FDG (18F-Fluorodeoxiglicose) intracelular. O mieloma múltiplo pode se manifestar no PET/CT como captação focal, difusa ou com padrão misto, sendo que nem sempre a captação corresponde às lesões líticas da TC. Mas deve ser ressaltado que pacientes com mieloma múltiplo "smoldering" e lesões captantes no PET/CT sem evidências de osteólise costumam evoluir para mieloma múltiplo em curto prazo.

Uma das principais vantagens do PET/CT é na avaliação pós-tratamento, permitindo a distinção

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

As lesões ósseas do mieloma múltiplo, assim como as extramedulares, se apresentam na RM como imagens de baixo sinal em T1, sinal intermediário a alto em STIR e alto na difusão, com realce pelo contraste.

O aspecto em mini-brain, descrito na tomografia computadorizada como característico do mieloma múltiplo e do plasmocitoma, também se manifesta na ressonância magnética no plano transversal como áreas curvilíneas de baixo sinal dando a aparência dos sulcos (figura 4)

O padrão difuso de alteração do sinal na medula óssea na RM, assim como um padrão difuso de captação do FDG no PET/CT, não é considerado critério diagnóstico, porém está associado a maior risco de progressão para o mieloma, doença avançada e pior prognóstico. Uma das preocupações na inclusão do padrão difuso

como um critério diagnóstico do mieloma múltiplo é a dificuldade na distinção entre a infiltração medular da hiperplasia da medula vermelha e/ou alterações relacionadas ao tratamento.



Figura 4: Imagem de RM na ponderação T1 no plano transversal de paciente com lesão apresentando aspecto de "mini-brain" (setas brancas).

Modificado de *The "Mini Brain": Plasmacytoma in a Vertebral Body on MR Imaging*. AJR 2000; 175:261-263

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO (RMCI)

É o método de escolha na avaliação da medula óssea, principalmente quando não há destruição óssea suficiente para ser detectada no RX ou TC. A sensibilidade e especificidade da RM pré-tratamento é estimada em 68-100% e 83-100%, respectivamente, e muitos estudos apontam que a RM é mais sensível que o PET-CT na detecção do acometimento ósseo (focal ou difuso).

Na avaliação pós-tratamento alguns estudos apontam que o PET-CT teria especificidade um pouco maior que a RM, provavelmente decorrente do fato de que a avidéz pelo FDG após o tratamento é mais precoce que as alterações estruturais observadas na RM e algumas lesões identificadas na RM podem ser metabolicamente inativas, gerando falso positivos. ▶

Principais indicações da RMCI no mieloma múltiplo:

- Screening de detecção de acometimento ósseo em pacientes com aumento do percentual de células plasmáticas monoclonais na medula óssea e do nível sérico de proteína monoclonal ou achados do acrônimo "CRAB".
- Avaliação de pacientes com plasmocitoma solitário para afastar acometimento ósseo em outras regiões (pesquisa de lesões ocultas)
- TCBD negativo em pacientes com suspeita de mieloma múltiplo
- Diferenciar as fraturas vertebrais osteoporóticas das neoplásicas de forma não invasiva
- Avaliação da compressão da medula espinhal
- Avaliar a resposta ao tratamento

A medula óssea normal apresenta queda do sinal na sequência 'fora de fase' de 20% em aparelhos de 1,5 T e 25% em aparelhos de 3 T, enquanto nas lesões malignas a queda do sinal é inferior a 20% e 25%, respectivamente. Entretanto, na fase inicial do mieloma múltiplo o percentual de células plasmáticas monoclonais na medula

óssea pode não ser $\geq 10\%$ e os achados na RM podem ser normais, inclusive com queda do sinal superior a 20/25%.

Geralmente não é necessária a administração de meio de contraste venoso na maioria dos casos, embora o contraste possa ser útil nos pacientes com extensão extramedular e compressão neural, como nos casos das fraturas patológicas com componente de partes moles. O contraste venoso não costuma ser muito útil na avaliação da medula óssea uma vez que o realce não é perceptível devido à redução da vascularização com a conversão medular. Existem estudos recentes com contrastes alternativos, como o superparamagnético

que utiliza partículas de óxido de ferro que, quando fagocitadas pelos macrófagos da medula óssea normal, causariam hipointensidade nas imagens ponderadas em T2 e as áreas com infiltração neoplásica permaneceriam relativamente hiperintensas, mas ainda não foram aprovados para uso clínico.

Uma alternativa à RM de corpo inteiro, que costuma ser pouco disponível e ter custo elevado, é a RM das colunas cervical, torácica e lombar e da bacia, que já detectaria cerca de 90% das lesões (RM axial). Entretanto, apenas a avaliação do

O protocolo mais utilizado na RMCI no mieloma múltiplo costuma incluir desde o crânio até pelo menos as coxas, com matriz de 512 pixels e, pelo menos, as seguintes sequências:

Coronal T1 com espessura de 5 mm

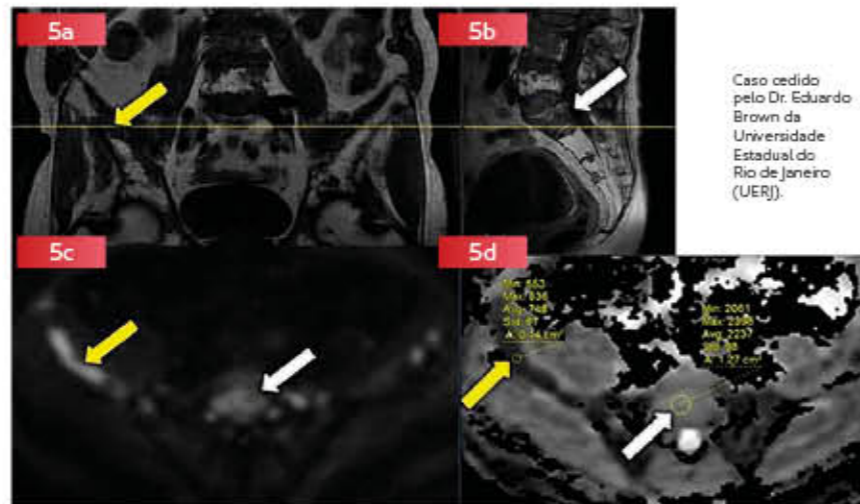
Coronal STIR com espessura de 5 mm

Difusão (DWI) no plano transversal com espessura de 5 mm e valor de b de 50 e 800-1000 s/mm².

Sagital T1 com espessura de 4 mm

Sagital STIR com espessura de 4 mm

Figura 5 (a-d): Imagens de RM do corpo inteiro para controle de tratamento de paciente do sexo masculino de 69 anos com mieloma múltiplo na ponderação T1 da bacia no plano coronal (14a) mostrando lesão no ilíaco direito (setas amarelas) e do sacro no plano sagital (14b) mostrando lesão em S1 (setas brancas). Nas imagens de difusão (14c) e mapa ADC (14d) no plano transversal é possível identificar ambas as lesões que se encontram no mesmo plano (linha amarela nas imagens 14a e 14b) e apresentam alto sinal na difusão. Já no mapa ADC foram encontrados os valores de 748 na lesão no ilíaco, mostrando que não houve resposta ao tratamento, e de 2237 na lesão do sacro, o que indica boa resposta. Note que apenas a avaliação em T1 e na difusão pode não ser suficiente para concluir se houve ou não resposta, sendo importante a mensuração dos valores do ADC.



esqueleto axial não detectaria os pacientes que apresentam acometimento só do esqueleto apendicular (10% dos casos). A difusão (DWI) é uma sequência funcional que mede o movimento browniano das moléculas de água, que é reduzido nos tecidos com alta celularidade, como nos tumores. Os tecidos com difusão restrita se manifestam como sinal hiperintenso nas sequências de difusão com valor de b altos ($b \geq 800$) e hipointensos no mapa do coeficiente de difusão aparente (ADC). Entretanto, a interpretação da sequência difusão na medula óssea é diferente das partes moles, uma vez que a medula óssea normal apresenta valores de ADC muito baixos, variando no corpo vertebral do adulto de 200 a 500-600 s/mm². Existem também diferenças nas características da difusão e perfusão entre a medula óssea vermelha e a amarela. A medula amarela apresenta maior restrição ao movimento da água por ser hipovascular, ter pouca matriz extracelular, grandes células lipídicas hidrofóbicas e pouco conteúdo de água. As trabéculas ósseas também contribuem para o aumento da restrição à difusão na medula óssea normal.

Dessa forma, qualquer condição patológica que substitua os elementos normais da medula e as trabéculas ósseas vai se manifestar como áreas com aumento dos valores de ADC devido ao aumento na difusibilidade da água em comparação com os valores da difusão restrita da medula óssea normal. Em geral, os valores do ADC são maiores nas lesões focais, seguidos pelos valores da infiltração medular difusa, da medula vermelha e da medula amarela.

A INVESTIGAÇÃO GENÉTICA TEM GANHADO IMPORTÂNCIA PROGRESSIVA NA AVALIAÇÃO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Podendo ser realizado em amostras de sangue ou medula óssea, o painel de mutações para neoplasias mieloides está baseado no sequenciamento de nova geração de 69 genes (41 genes completos e 28 genes com regiões hotspot) e de região de fusão de 27 genes principalmente envolvidos nas neoplasias mieloides.

São verificadas as seguintes alterações:

- 16 alterações de nucleotídeo único (SNVs),
- 14 pequenas inserções e deleções (INDELS)
- 16 fusões gênicas

O ensaio fornece o perfil de mutações e o percentual de apresentação das variantes, ao diagnóstico e em amostras pós-tratamento, porém para estas últimas a sensibilidade pode, eventualmente, ser insuficiente.

As variantes identificadas são interpretadas com base em algoritmos desenvolvidos internamente. Ressalte-se que a fusão de BCR-ABL1 apresenta um limite de detecção de 10%, pela escala internacional, neste teste. Assim, sugere-se que para o acompanhamento de detecção da fusão BCR-ABL1 seja solicitado o teste de alta sensibilidade por PCR em tempo real.

Os 69 genes avaliados com os respectivos exons de interesse são:

ABL1 (4-9); ANKRD26 (1-4); ASXL1 (completo); ATM (completo); ATRX (8-10 e 15-31); BCOR (completo); BCORL1 (completo); BRAF (6, 11-16, 18); CALR (completo); CBL (8 e 9); CBLB (9 e 10); CBLC (9 e 10); CDKN2A (completo); CDKN2B (completo); CEBPA (completo); CREBBP (completo); CSF3R (14-17); CUX1 (completo); DDX41 (completo); DNMT3A (completo); ELANE (completo); ETNK1 (2-5); ETV6 (completo); EZH2 (completo); FBXW7 (9-12); FLT3* (11, 14-21); GATA1 (2-4); GATA2 (completo); GNAS (8 e 9); HRAS (completo); IDH1 (4); IDH2 (4); IKZF1 (completo); JAK2 (completo); JAK3 (completo); KDM6A (completo); KIT (2, 8-11, 13, 14, 17, 18); KMT2A (completo); KRAS (completo); MPL (10-12); MYD88 (completo); NFI (completo); NOTCH1 (3-6, 8, 10, 13, 15, 17, 18, 20, 25-28, 32-34); NPM1 (7, 9-11); NRAS (2 e 3); PDGFRA (12, 14 e 18); PHF6 (completo); PRPF8 (completo); PTEN (completo); PTPN11 (1-4, 6-13); RAD21 (completo); RB1 (completo); RUNX1 (completo); SETBP1 (4); SF3B1 (10-16, 19); SH2B3 (completo); SMC3 (4, 6, 7, 9, 11-13, 15, 16, 18-21, 23-25, 27, 28); SRP72 (6 e 10); SRSF2 (completo); STAG2 (completo); STAT3 (completo); STK11 (completo); TERC (completo); TERT (completo); TET2 (exon 1); TP53 (completo); U2AF1 (2, 6, 8); WTI (completo); ZRSR2 (completo) ▶

Os principais genes pesquisados para análise de fusão são:

ABL1; ABL2; CREBBP;
CRLF2; CSF1R; EPOR;
ERG; ETV6; FGFR1; FLT3;
IKZF1; JAK2; KMT2A;
MECOM; MEF2D; MKL1;
MLLT10; MYH11; NFI;
NOTCH1; NUP214;
NUTM1; PDGFRA;
PDGFRB; RARA; RUNX1;
ZNF384

As fusões envolvendo os 27 genes principais podem ocorrer com diferentes genes parceiros. Abaixo encontra-se a lista dos 76 genes parceiros:

ABI1; ACIN1; ACTN4;
AFF1; AFF3; AFF4;
AGGF1; ARHGAP26;
ASIC2; BAG4; BCL9;
BCR; BRD4; CASP8AP2;
CEP170B; CREBBP;
CUX1; DAZAP1; DEK;
DNAH14; DOCK2; DUX4;
EBF1; ELL; EP300; EPS15;
ERBB4; ERLIN2; FIP1L1;
FOXO3; FUS; GABBR2;
GAS7; HLF; HNRNPUL1;
IGHJ5; IGHJ6; ITPR2;
KNL1 (CASC5); MECOM;
MLLT1; MLLT11; MLLT3;
MLLT4; MLLT6; MNI;
MNX1; MYO18A; NTRK3;
P2RY8; PAG1; PAX5;
PBX1; PCM1; PICCALM;
PLAG1; RANBP2; RBM15;
RCS1; RUNX1T1; SATB1;
SEC16A; SEPT2; SEPT5;
SEPT6; SEPT9; SET;
SLC12A6; SSBP2; STIL;
STRN3; TACC1; TET1;
TYW1; ZC3HAV1; ZNF703

ESTUDO DE CASO

Este caso de outra paciente com mieloma múltiplo em remissão mostra a importância da mensuração dos valores de ADC (figura 6):

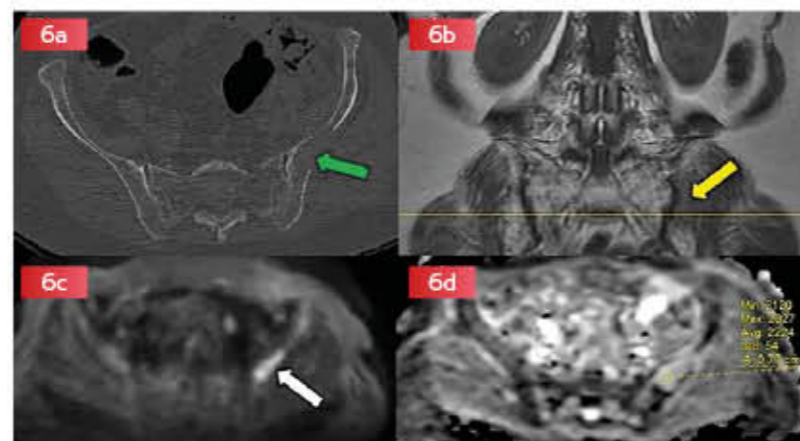


Figura 6 (a-d): Paciente do sexo feminino de 70 anos, com mieloma múltiplo em remissão que apresenta lesão no íliaco esquerdo. Na reconstrução tomográfica da bacia com a técnica MPR no plano transversal (15a) se identifica a lesão lítica no íliaco (seta verde), que na imagem de RM ponderação T1 no plano coronal (15b) apresenta baixo sinal (seta amarela) e na ponderação difusão com b alto (15c) a lesão apresenta hipersinal (seta branca). Apenas com essas imagens não é possível avaliar a resposta ao tratamento, porém com o valor de ADC de 2224 podemos confirmar a boa resposta ao tratamento.

Caso cedido pelo Dr. Eduardo Brown da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

CONCLUSÃO

Por ser responsável por 1% de todas as mortes por câncer e capaz de levar ao comprometimento de órgãos vitais, o mieloma múltiplo deve ser diagnosticado e tratado o mais rapidamente possível. Essa circunstância determina a taxa de sobrevivência dos pacientes, que pode variar de alguns meses a vários anos.

Os principais diagnósticos diferenciais do mieloma múltiplo são outras doenças hematológicas, reconversão medular, metástases, amiloidose e síndrome POEMS - Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, distúrbio Monoclonal de plasmócitos e alterações de pele (Skin).

NÓS APOIAMOS O MOVIMENTO UNIDOS PELA VACINA.

Todo o Brasil vacinado até setembro de 2021

Um movimento da sociedade civil que reúne centenas de entidades, empresas, associações e ONGs, unidas por um único propósito: tornar viável a vacinação de todos os brasileiros até setembro deste ano.

Apoiamos o movimento em quatro grandes vertentes:

- Participação no comitê técnico-científico, dando suporte ao movimento por meio da participação de nossos médicos e pesquisadores nas frentes de pesquisa;
- Disseminaremos conteúdos educacionais e realizaremos treinamentos de capacitação técnica a profissionais dedicados à vacinação;
- Colocamos à disposição nosso expertise para a viabilização da vacinação para homologação da infraestrutura técnica com apoio de nossos profissionais de engenharia clínica;
- Auxiliaremos na divulgação de materiais sobre a COVID-19, estimulando amplamente a conscientização pela vacinação e o comparecimento para a 2ª dose do imunizante.

Saiba mais:



17 Painel genético pesquisa
GENES relacionados a

Leucemias hereditárias

Consideradas raras, as predisposições hereditárias vêm sendo cada vez mais associadas com doenças hematológicas malignas. Estima-se que as síndromes de predisposição ao câncer germinativo estejam presentes em 5% a 12% dos pacientes com malignidades hematológicas.

As síndromes mielodisplásicas (SMD) e a leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo*, por exemplo, ocorrem esporadicamente em adultos ou em idosos e podem apresentar mutações somáticas, porém, quando aparecem em jovens, há indicação de investigar a existência de mutação germinativa (constitucional e herdada).

As neoplasias mieloides com predisposição germinativa (NMPG) são raras, mas seu reconhecimento é fundamental porque as manifestações, o curso clínico e as características diagnósticas citomorfológicas da medula óssea (MO) diferem das da SMD/LMA *de novo*. Os pacientes acometidos e seus familiares podem apresentar disfunções ou neoplasias em outros órgãos, além do sistema hematopoético.

O painel genético para leucemias hereditárias, disponível no Grupo Fleury, pesquisa mutações no DNA constitucional de 17 genes e tem grande importância para o diagnóstico de NMPG, visto que contempla os mais frequentemente mutados (*CEBPA*, *RUNX1*, *GATA2* e *ETV6*). Em caso de positividade nesse teste, orienta-se que familiares do paciente também sejam investigados e monitorados.

O diagnóstico de neoplasia mieloide que surge a partir de mutação germinativa ajuda a tomar a conduta clínica adequada, tanto no que diz respeito à escolha apropriada de doador para transplante de células-tronco hematopoéticas quanto ao monitoramento em longo prazo. Os pacientes que ainda não desenvolveram a neoplasia, mas tiveram a confirmação do quadro a partir de disfunção orgânica, devem ser submetidos a uma vigilância periódica.

COMPLEXIDADES DO DIAGNÓSTICO

O painel genético não explora todos os possíveis genes associados às NMPG, já que o conhecimento sobre essas condições cresce a cada dia e a lista de mutações identificadas se expande rapidamente. Como o gene *ANKDR26* não está incluído nesse

conjunto, sugere-se que seja investigado à parte, por outro método.

Os genes mais envolvidos nas NMPG também estão presentes na forma de mutações somáticas direcionadoras de SMD/LMA *de novo*. O encontro de tais alterações, ao diagnóstico, investigadas por sequenciamento de nova geração (NGS) em amostra de MO ou sangue periférico, é insuficiente para sugerir a NMPG. Na suspeita dessas neoplasias, portanto, a pesquisa deve ser feita em tecido representativo de DNA germinativo. Se for identificada variante na amostra utilizada (sangue, swab oral ou saliva), o resultado será conferido em amostra de unha para confirmação de variante em linhagem germinativa.

Outra dificuldade está no grande número de variantes genéticas associadas às NMPG. Muitas famílias têm mutações únicas nos genes de interesse. Se ainda não foram relatadas na literatura, recebem a classificação de variantes de significado indeterminado, não podendo ser catalogadas como patogênicas. Por outro lado, se já descritas em doença semelhante, podem estar relacionadas ao quadro, mas essa interpretação requer cuidado. Existe a possibilidade de que famílias sem alterações detectadas pelo NGS se beneficiem de estudo do exoma. ■

FICHA TÉCNICA

Método: NGS.

Genes estudados: *BLM*, *CBL*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2*, *IKZF1*, *MPL*, *PAX5*, *PTPN11*, *RUNX1*, *SAMD9*, *SAMD9L*, *SRP72*, *TERT*, *TET2* e *TP53*

Amostras: sangue, saliva* ou swab oral*

Prazo de resultados: até 30 dias

*Somente para solicitações feitas no site www.fleurygenomica.com.br

ANEMIA DE FANCONI

Com incidência de 1:100.000 a 1:250.000 nascimentos, a anemia de Fanconi (AF) se caracteriza por **comprometimento na capacidade celular de reparação do DNA diante de danos específicos**, o que causa instabilidade cromossômica

Os pacientes com AF evoluem com hipocelularidade e insuficiência progressiva da medula óssea, sobretudo na primeira década de vida, que se manifesta por pancitopenia – trombocitopenia, leucopenia e anemia com diminuição da contagem de reticulócitos. A maior parte dos indivíduos afetados apresenta ainda baixa estatura, alterações cutâneas, anormalidades esqueléticas do polegar e do rádio, microcefalia, malformações renais ou do trato geniturinário, entre outros quadros (tabela 1). Ademais, há uma predisposição a neoplasias

hematológicas, como leucemia mieloide aguda (LMA) e síndromes mielodisplásicas (SMD) e a alguns tumores sólidos.

De etiologia genética, 23 genes já foram descritos até o momento em associação à AF, sendo o *FANCA*, o *FANCC* e o *FANCG* os mais frequentemente envolvidos, responsáveis por 80% a 90% dos casos. A doença tem, predominantemente, padrão de herança autossômico recessivo, embora existam formas ligadas ao cromossomo X e autossômica dominante.

EM BUSCA DE DIAGNÓSTICO MAIS PRECOCE

Apesar da alta frequência de malformações, usualmente há atraso no diagnóstico da AF, o qual ocorre, em geral, após o comprometimento da medula óssea. Contudo, a identificação precoce da condição é muito importante, uma vez que proporciona tempo para a avaliação das diferentes anormalidades associadas ao quadro, assim como a investigação de parentes próximos que sejam potenciais doadores de células-tronco hematopoéticas.

Classicamente, o teste de triagem para o diagnóstico da condição é o cariótipo para quebras cromossômicas, que avalia os cromossomos em linfócitos periféricos após exposição a substâncias clastogênicas, como o dióxido de hidrógeno (DEB) e a mitomicina C, e possibilita a detecção citogenética da instabilidade genômica.

A confirmação diagnóstica, por sua vez, depende da identificação de variantes genéticas associadas à síndrome. No Grupo Fleury, o painel genético para AF analisa, por sequenciamento de nova geração (NGS), 19 genes relacionados à doença (tabela 2) e é também fundamental para a exclusão de outras enfermidades relacionadas à instabilidade cromossômica, permitindo seguimento clínico individualizado e aconselhamento genético de possíveis parentes portadores da variante em heterozigose. Vale ponderar, contudo, que um teste genético negativo não é suficiente para excluir a doença, uma vez que genes não contemplados no painel podem, eventualmente, estar envolvidos.

O principal tratamento para o quadro hematológico é o transplante de células-tronco hematopoéticas, idealmente antes da progressão para LMA ou SMD, com esquema especial de quimioterapia e restrições à radioterapia. Também se recomenda, nesses pacientes, o rastreamento compulsório para tumores sólidos. ■

Tabela 1. Principais manifestações clínicas na anemia de Fanconi

ALTERAÇÕES	ACHADOS CLÍNICOS
Crescimento	• Baixa estatura
Cutâneas	• Hiper ou hipopigmentação • Manchas café-com leite
Esqueléticas	• Hipoplasia do polegar • Polegar bifido • Hipoplasia do rádio
Esqueleto axial	• Microcefalia • Face triangular • Anomalias vertebrais
Oculares	• Estrabismo • Hiper ou hipotelorismo
Orelhas	• Perda auditiva condutiva
Trato urinário	• Rim em ferradura • Hidronefrose • Agenesia renal • Rim ectópico
Sistema reprodutivo	• Hipospádia • Micropênis • Criptorquia • Malformação uterina
Cardíacas	• Defeitos do septo ventricular ou atrial • Persistência do canal arterial
Gastrointestinais	• Fístula traqueoesofágica • Atresia de esôfago • Ânus imperfurado
Sistema nervoso central	• Alterações hipofisárias • Hidrocefalia • Hipoplasia de cerebelo • Agenesia de corpo caloso

Adaptado de Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Reviews* 2010; 24:101

Tabela 2. Genes analisados no painel genético para anemia de Fanconi

FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FANCN, FANCO, FANCP, FANCQ, FANCR, FANCS e FANCU

f Genômica

Mais de 200 EXAMES GENÉTICOS

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

**Para médicos, oferecemos
suporte pré e pós-exame:**

ASSESSORIA MÉDICA 

Para análise dos pedidos médicos e
discussão de casos.

CONSULTORIA TÉCNICA 

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

ATENDIMENTO EM TODO O PAÍS 

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

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



Dra. Daniele Paixão
Oncogeneticista, mestre 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



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

Pernambuco



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

Rio de
Janeiro



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:
<https://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



Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.



Esclerose

múltipla

A

O papel da imagem por ressonância magnética no diagnóstico diferencial de esclerose múltipla, doenças do espectro da neuromielite óptica e o complexo universo das doenças desmielinizantes

Figura 1. Locais típicos para definição de disseminação espacial em EM. Nos novos critérios de McDonald 2017, é necessário detectar lesões com alto sinal em T2 em, pelo menos, dois dos espaços encefálicos: periventricular (a), justacortical ou cortical (b), infratentorial (c) e medular (d).

Figura 2. Exemplos de disseminação temporal. (a) Imagem de paciente com exame inicial demonstra uma lesão periventricular e uma justacortical (setas). (b) A imagem provém de uma RM realizada após quatro meses, que apontou o surgimento de uma nova lesão. Nas figuras (c) e (d), verifica-se como é possível estabelecer o critério de disseminação temporal em um único exame, com a detecção de múltiplas lesões crônicas com hipersinal em T2 (c), juntamente com duas lesões agudas caracterizadas por realce pelo gadolínio (d).

esclerose múltipla (EM) é a doença desmielinizante adquirida mais prevalente em adultos. Clinicamente, caracteriza-se por sintomas neurológicos recorrentes que afetam múltiplos sistemas neurais. Embora a correta caracterização clínica de surtos neurológicos seja bastante sugestiva do quadro, esse caráter é inespecífico, podendo se sobrepor a diversas síndromes clínicas. Desde a descrição dos primeiros critérios diagnósticos de McDonald, em 2001, foram incluídos os achados de imagem por ressonância magnética (RM), hoje considerada a ferramenta paraclínica mais importante no diagnóstico da EM.

A RM possibilita confirmar a distribuição espacial (tabela 1) das placas desmielinizantes precocemente (figura 1), caracterizando-as já no momento do primeiro sintoma clínico, podendo incluir lesões sintomáticas e assintomáticas na definição de disseminação espacial. A quantidade de lesões assintomáticas auxilia também a estimativa do risco de conversão para EM clinicamente definida e, também, para estabelecer fatores prognósticos. Nas revisões mais recentes dos critérios de McDonald (2010 e 2017), é possível caracterizar a disseminação temporal (tabela 1) da EM pela RM (figura 2), permitindo a definição do diagnóstico e autorizando o neurologista a iniciar a terapia específica mais indicada.

Tabela 1

Critérios de McDonald que definem disseminação espacial (2017)

Uma ou mais lesões hiperintensas em T2* em, ao menos, duas das áreas típicas de EM no sistema nervoso central:

- Periventricular
- Justacortical ou cortical
- Infratentorial
- Medula espinhal**

*A presença ou não de realce é indiferente.

**Lesões sintomáticas podem ser incluídas na contagem.

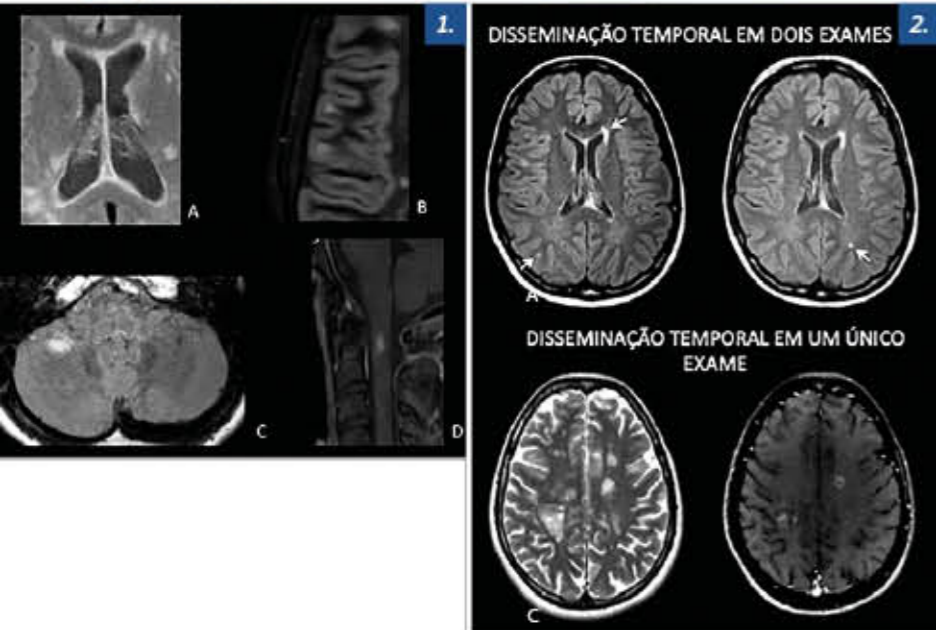
Critérios de McDonald que definem disseminação temporal (2017)

• Uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão com realce após a injeção de gadolínio, com relação ao exame basal, em qualquer intervalo após a primeira imagem

• Presença simultânea de uma lesão com realce* ao gadolínio endovenoso e de uma lesão sem realce

*Não há mais distinção entre lesões sintomáticas e assintomáticas, já que ambas podem ser incluídas na definição de disseminação temporal.

Adaptado de: Trompson AJ et al. Lancet Neurol 2018.



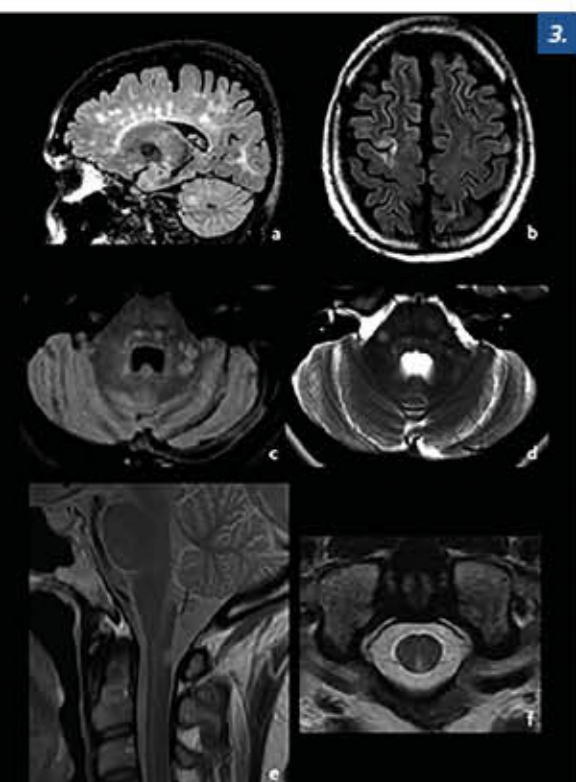


Figura 3. As sequências FLAIR (a e b) são as mais utilizadas para a detecção de placas desmielinizantes da EM, uma vez que permitem observar a forma ovalada das lesões, com orientação perpendicular à superfície ependimária (a). Também possuem boa sensibilidade para identificar lesões justacorticais e eventual acometimento cortical (b). Na região infratentorial (c e d), porém, as sequências ponderadas em T2 (d) são mais sensíveis para a caracterização dessas lesões, na medida em que possibilitam detectar um número maior de lesões e com menos artefatos em relação à sequência FLAIR (c). Na medula espinhal, a sequência ponderada em densidade de prótons (e) é a mais sensível para a identificação das lesões desmielinizantes. Os cortes axiais (f) mostram-se importantes para detectar as localizações mais típicas de lesões de EM, geralmente pequenas e com localização excêntrica, na secção transversa.

Além de ser usada para a verificação dos critérios diagnósticos, a RM é imprescindível para a análise da forma das lesões de EM e para a detecção de sinais que indiquem sua típica distribuição perivenular. As sequências T2 e FLAIR com cortes finos ou volumétricas mostram-se fundamentais para a identificação de lesões ovaladas predominantemente perpendiculares à superfície ependimária e para a detecção de lesões justacorticais (figuras 3a e 3b).

Na região infratentorial e na medula espinhal, a combinação de imagens ponderadas em T2 e em densidade de prótons (DP) com cortes finos possui maiores sensibilidade e especificidade para a caracterização das placas desmielinizantes (figuras 3c e 3d). Na medula espinhal, o uso de cortes axiais é importante para definir a localização das lesões na secção transversal (figuras 3e e 3f), contribuindo, como veremos a seguir, para o diagnóstico diferencial.

Além das sequências estruturais obrigatórias no protocolo de investigação da EM, algumas sequências avançadas contribuem para ilustrar características altamente sugestivas da doença e diferenciá-las de outras situações clínicas prevalentes. A sequência de suscetibilidade magnética (SWI), por exemplo, ajuda a identificar a veia central, presente em até 90% das lesões encefálicas em pacientes com EM, em contraste com lesões associadas à doença vascular (figura 4).

A RM tem igualmente um papel fundamental no seguimento da EM, uma vez que pode detectar o surgimento de novas lesões, o crescimento de lesões existentes e ainda novas lesões com realce ao contraste paramagnético. Um dos critérios para a definição de eficácia de tratamento nos pacientes com EM inclui o conceito de ausência de sinais de atividade da doença (NEDA, do inglês, *no evidence of disease activity*), cuja definição abrange ausência de atividade radiológica durante avaliações consecutivas. A detecção de sinais radiológicos desfavoráveis, mesmo que assintomáticos, pode sinalizar falha terapêutica e a necessidade de uma intervenção farmacológica mais eficaz.

DOENÇAS DO ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA

No fim do século 19, uma entidade clínica caracterizada por neurite óptica bilateral e mielites transversas foi descrita por Eugène Devic, sendo primariamente conhecida como uma doença monofásica, a doença de Devic. Mais tarde, em meados do século 20, casos recorrentes foram descritos e, por se assemelharem a uma doença inflamatória e desmielinizante, a condição foi caracterizada como a forma opticoespinhal da EM. Contudo, a doença de Devic frequentemente apresenta uma resposta desfavorável às terapias de EM, levantando a hipótese de que essa forma clínica poderia corresponder a uma doença distinta. Em 2004 a descoberta da associação das formas opticoespinhais da EM com o anticorpo contra os canais de aquaporina-4 (AQP4-IgG) forneceu um marcador para a condição, que seria, a partir de então, denominada neuromielite óptica (NMO), uma entidade distinta da EM.

A descoberta desse biomarcador facilitou a descrição de achados de RM sugestivos de NMO. Diferentemente da EM, as lesões da NMO não possuem padrão perivenular, mas tendem a se distribuir ao redor das regiões ricas em receptores de AQP4 — em torno do canal central da medula espinhal, nas regiões subependimárias e plexo coroide, na área postrema (transição entre o canal ependimário central bulbo-cervical e o quarto ventrículo), nos processos astrocitários perivasculares e em diversas células das vias ópticas, da retina até a região pós-quiasmática. Essa rica distribuição dos receptores de AQP4 no sistema nervoso central explica não somente a presença de lesões encefálicas na NMO, mas também os achados de imagem sugestivos do espectro da neuromielite óptica (figura 5).

O último consenso internacional de diagnóstico da NMO, descrito por Wingerchuck *et al.* em 2015, definiu o espectro da neuromielite óptica (NMOSD, do inglês, *neuromyelitis optica spectrum disorders*), incluindo a NMO com anti-AQP4+ e outras apresentações com achados clínicos e de imagem semelhantes, além de outras doenças autoimunes e síndromes desmielinizantes. Ainda não está totalmente esclarecido o quanto essas afecções fazem parte de uma entidade patológica única ou de um espectro amplo de doenças neurológicas. Entretanto, a acelerada descoberta de outros biomarcadores sorológicos, associados a alguns sinais de imagem distintos, está contribuindo para que novas cores dentro desse espectro possam ser identificadas, conforme ilustraremos adiante. ▶

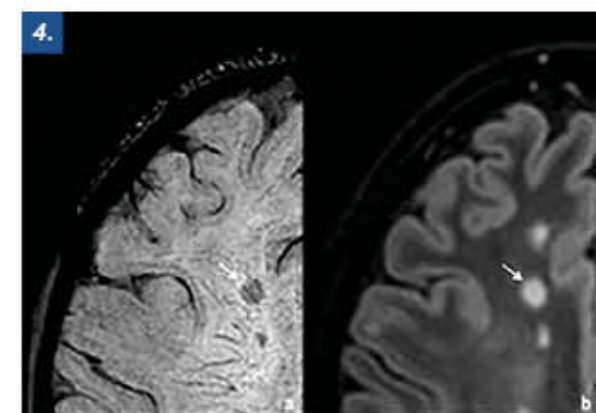


Figura 4. Algumas sequências, como a técnica de suscetibilidade magnética (SWI) (a), são úteis para visualizar veias intraparenquimatosas e podem identificar a veia central (seta em a), encontrada na maior parte das lesões de pacientes com EM. Nessas imagens, confirma-se a presença de uma lesão com alto sinal em T2 na imagem FLAIR (seta em b).

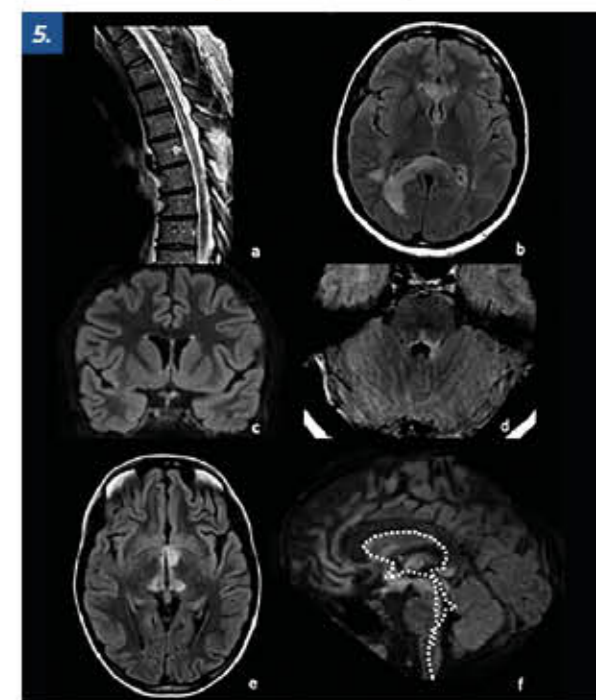


Figura 5. Distribuição de lesões sugestivas do espectro da NMO. A imagem (a) demonstra uma mielite transversa longitudinalmente extensa (LETM) com localização centromedular, ao redor do canal central da medula. Em (b), vemos uma lesão extensa na superfície ependimária, delimitando o esplênio do corpo caloso e a superfície do átrio do ventrículo lateral direito. Outras localizações frequentes de lesões de NMOSD são o quiasma óptico (c), o quarto ventrículo (d) e a superfície do terceiro ventrículo (e), com acometimento da região dos tálamos e diencéfalo. A última imagem (f) demonstra um esquema, em linhas pontilhadas, de regiões ricas em receptores de AQP4.



Figura 6. Lesões medulares em um paciente com NMOSD (a) demonstram uma mielite transversa longitudinalmente extensa, com acometimento da transição bulbomedular e da área postrema. A imagem (b) mostra paciente anti-MOG+ com lesões medulares mais curtas, também acometendo a junção bulbomedular.

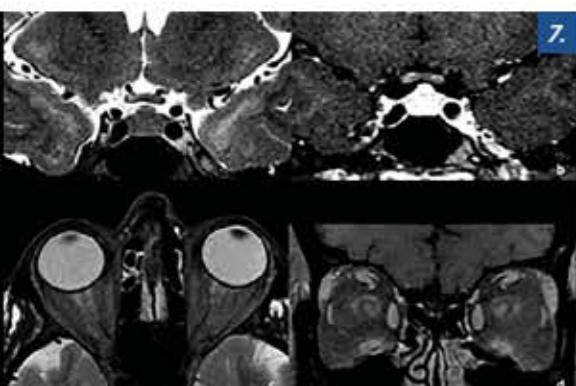


Figura 7. Neurite óptica em paciente anti-AQP4+ (a e b), apresentando hipersinal em T2 no quiasma óptico (a), com realce após a injeção do contraste paramagnético (b). Nos pacientes com NMOSD anti-MOG+ (c e d), é mais comum observar neurites bilaterais que acometem os segmentos anteriores dos nervos ópticos (c), sendo também frequente realce periférico no nervo óptico (d), caracterizando perineurite.

ANTI-AQP4 E ANTI-MOG: NOVOS DILEMAS

Estudos recentes mostram que, entre os pacientes com apresentação clássica de NMOSD, cerca de 60% a 90% têm testes sorológicos positivos para AQP4-IgG. Dentro da parcela negativa para esse anticorpo, novos marcadores têm sido testados, sendo encontradas associações com outras doenças autoimunes. Dos pacientes soronegativos para AQP4-IgG, uma parcela significativa demonstrou positividade para anticorpos contra a glicoproteína do oligodendrócito da mielina (anti-MOG-IgG ou anti-MOG, sendo MOG a sigla em inglês de *myelin oligodendrocyte glycoprotein*). Muitos dos aspectos de imagem dos pacientes com NMOSD anti-AQP4+ e anti-MOG+ podem ser semelhantes e superponíveis, mas estudos mais recentes têm demonstrado algumas diferenças entre os dois grupos, o que, no futuro próximo, pode ajudar a separá-los.

Nas apresentações medulares, ambos apresentam uma frequência alta de mielites transversas longitudinalmente extensas (com extensão longitudinal igual ou superior à de três corpos vertebrais). No entanto, cerca de um terço dos pacientes anti-MOG+ pode apresentar mielites curtas únicas ou multifocais (figura 6). Do ponto de vista de localização, os indivíduos anti-MOG+ apresentam uma frequência um pouco mais elevada de lesões no cone medular no primeiro surto. Essas lesões, porém, não são patognômicas desses pacientes. Por outro lado, pacientes com NMOSD anti-AQP4+ aparentemente têm uma frequência maior de acometimento da área postrema. Outro achado potencialmente distintivo entre os dois quadros são as *bright spotty lesions*, caracterizadas por focos altamente hidratados nas lesões medulares, com sinal igual ou superior ao liquor, que parecem ser mais frequentes nos pacientes anti-AQP4+, podendo estar presentes em cerca de 30% a 50% das mielites agudas desses indivíduos.

A análise das órbitas e dos nervos ópticos também pode fornecer potenciais sinais diferenciais dentro do espectro da NMO. De modo similar à medula, as lesões das NMOSD nos nervos ópticos costumam ser extensas – mais do que as neurites relacionadas à EM – e acometer mais da metade de sua extensão. Mas, nos pacientes anti-MOG+, existe uma frequência maior de neurites bilaterais e anteriores acometendo a porção intraorbital dos nervos ópticos. Por outro lado, os pacientes anti-AQP4+ têm uma predileção para as porções posteriores dos nervos ópticos, com acometimento das porções cisternais, quiasmáticas e pós-quiasmáticas (figura 7).

Apesar de as descrições mais antigas da doença de Devic ou NMO apontarem para ausência ou raridade de lesões encefálicas nesses quadros, sabe-se hoje que tais pacientes apresentam uma incidência muito bai-

xa de lesões típicas de EM, mas podem apresentar encefalites e lesões encefálicas sugestivas de NMOSD. Surpreendentemente, em adultos, as lesões encefálicas são mais frequentes em pacientes anti-AQP4+ do que naqueles anti-MOG+. Contudo, talvez por essas apresentações serem menos frequentes do que as lesões encefálicas relacionadas à EM ou por ainda não termos estudos suficientes, os tipos de acometimento encefálicos entre as síndromes NMOSD são bastante superponíveis. Algumas lesões são sabidamente mais frequentes em indivíduos anti-MOG+, como as de tronco encefálico, sobretudo as romboencefalites e as lesões de pedúnculo cerebelar, enquanto as subependimárias lineares extensas são bastante prevalentes nos indivíduos anti-AQP4+. No entanto, as lesões encefálicas em ambas as síndromes podem ser superponíveis e ainda não diferenciam claramente as duas entidades.

CONCLUSÕES

O conhecimento em Neuroimunologia ascendeu em ritmo acelerado nas últimas décadas. Condições que eram englobadas em um espectro nebuloso de doenças desmielinizantes ou variantes da EM estão sendo encaradas como entidades nosológicas distintas, o que tem contribuído para diagnósticos mais precisos e intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

A Neuroimagem possui um papel fundamental nessa jornada por conseguir identificar sinais mais específicos, dar forma a lesões que podem ter apresentações clínicas semelhantes e identificar achados subclínicos ou assintomáticos. A RM configura um método essencial para o diagnóstico e o acompanhamento desses pacientes, servindo ainda como a ferramenta paraclínica e não invasiva mais impactante no avanço dessa área do conhecimento. ■

Referências

- dos Passos GR et al. MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis: lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol.* 2018; 9: 217.
- Rovira A et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(8): 471-82.
- Sato DK et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 2014; 82(6): 474-81.
- Thompson AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162-73.



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

Rigorous 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 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.



SAÚDE DO CORAÇÃO

Atualização de hipertensão arterial: o que mudou na **classificação dos níveis pressóricos segundo o último consenso internacional**

De acordo com a maioria das principais diretrizes, recomenda-se que a hipertensão seja diagnosticada quando a pressão arterial sistólica (PAS) do indivíduo aferida no consultório for ≥ 140 mmHg e/ou sua pressão arterial diastólica (PAD) for ≥ 90 mmHg após repetidas medidas. A tabela 1 fornece a classificação da pressão arterial (PA) com base na aferição no consultório e a tabela 2 apresenta os valores da PA monitorada ambulatorialmente por 24 horas (MAPA)

e residencial (MRPA), utilizados para definir hipertensão arterial sistêmica (HAS). Essas definições se aplicam a todos os adultos (>18 anos) e permitem o alinhamento das abordagens terapêuticas.

A PA normal alta destina-se a identificar os indivíduos que poderiam se beneficiar de intervenções de modificação no estilo de vida e que receberiam tratamento farmacológico se houver indicações convincentes. ▶

A hipertensão sistólica isolada, definida como PAS elevada (≥ 140 mmHg) e PAD baixa (< 90 mmHg), mostra-se comum em jovens e idosos. Em indivíduos jovens, incluindo crianças, adolescentes e adultos de pouca idade, a condição é a forma mais comum de hipertensão essencial. No entanto, também

é particularmente frequente na maturidade, refletindo o enrijecimento das grandes artérias, com um aumento da pressão de pulso (diferença entre PAS e PAD).

Os indivíduos identificados como portadores de hipertensão confirmada (grau 1 e grau 2) devem receber tratamento farmacológico apropriado.

Diagnóstico de hipertensão por medição da pressão arterial em consultório

A medição da PA no consultório é mais comum para o diagnóstico e o acompanhamento da HAS. Sempre que possível, o diagnóstico não deve ser feito em uma única visita ao médico. Normalmente, são necessárias de duas a três visitas em intervalos de uma a quatro semanas (dependendo do nível de PA) para confirmar o quadro. No entanto, o diagnóstico pode ser feito em uma única visita se a PA for $\geq 180/110$ mmHg e houver evidência clínica de doença cardiovascular (DCV).

Se possível e disponível, o diagnóstico de HAS deve ser confirmado pela aferição da PA fora do consultório. Para a avaliação inicial, deve-se

aferir a PA em ambos os braços, de preferência simultaneamente. Se houver diferença consistente entre os braços superior a 10 mmHg em medições repetidas, é necessário usar o braço com a PA mais alta. Se a diferença ultrapassar 20 mmHg, convém considerar uma investigação mais aprofundada.

A pressão arterial em pé deve ser aferida em hipertensos em tratamento após um minuto e novamente após três minutos quando houver sintomas que sugiram hipotensão postural e na primeira consulta em idosos e pessoas com diabetes.

Categoria	Sistólica (mmHg)	Sistólica (mmHg)
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensão de grau 1	140-159	90-99
Hipertensão de grau 2	≥ 160	≥ 160 VA

Tabela 1. Classificação da HAS com base nas medidas feitas em consultório

Diagnóstico de hipertensão por medição de pressão arterial fora do consultório

As aferições de PA fora do consultório, obtidas por pacientes, em casa, ou por meio do monitoramento ambulatório da pressão arterial de 24 horas (MAPA) são mais reprodutíveis do que as realizadas no consultório e mais intimamente associadas a danos a órgãos-alvo induzidos pela doença e ao risco de eventos cardiovasculares, permitindo identificar a hipertensão do jaleco branco e fenômenos hipertensivos mascarados.

Essa estratégia costuma ser necessária para o diagnóstico preciso da HAS e para as decisões de terapêutica. Em indivíduos não tratados ou tratados com medida de PA em consultório, classificados como PA normal alta ou hipertensão de grau 1 (sistólica de 130-

159 mmHg e/ou diastólica de 85-99 mmHg), o nível de PA precisa ser confirmado com MRPA ou MAPA.

Vale lembrar que o uso de medidas de PA no consultório e fora (MRPA ou MAPA) identifica indivíduos com hipertensão do jaleco branco, que têm PA elevada apenas no consultório, e aqueles com hipertensão mascarada, que apresentam PA normal no consultório, mas elevada fora (MAPA ou MRPA). Essas condições são comuns tanto entre pacientes não tratados quanto entre aqueles tratados. Cerca de 10% a 30% dos indivíduos que procuram o consultório devido a oscilações de pressão elevada têm hipertensão do jaleco branco e 10% a 15%, hipertensão mascarada. ■



	PAS/PAD em mmHg
PA em consultório	≥ 140 e/ou ≥ 90
MAPA Média em 24h	≥ 130 e/ou ≥ 80
Vigília	≥ 135 e/ou ≥ 85
Sono	≥ 120 e/ou ≥ 70
MRPA	≥ 135 e/ou ≥ 85

Tabela 2. Critério para HAS com base nas medidas de consultório, MAPA e MRPA

Referências bibliográficas

- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiovou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6. PMID: 32370572.
- Malachias MV. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. Arq Bras Cardiol. 2016 Sep;107(3 Suppl 3):0. doi: 10.5935/abc.20160140. PMID: 27819379; PMCID: PMC5319461.



O Grupo Fleury e o Grupo Sabin se uniram no movimento social **Coração da Mulher**, que busca conscientizar a população feminina sobre prevenção e adoção de hábitos saudáveis para reduzir problemas cardíacos e mortalidade entre as mulheres. E para apoiá-lo nessa jornada de atualização científica constante no tema, nossos especialistas prepararam uma série de discussões em cardiologia por meio de nossos webmeetings.

**CONFIRA NOSSA
PROGRAMAÇÃO, AO
LONGO DO ANO:**

- 9 de março**
♥ O CORAÇÃO DA MULHER: uma visão contemporânea
- 13 de maio**
♥ DIABETES E CORAÇÃO: mais do que apenas um fator de risco
- 15 de julho**
♥ Como tratar DAC uni e multiterterial em 2021 após os últimos grandes estudos e diretrizes
- 16 de setembro**
♥ DISPNEIA E DOR TORÁCICA APÓS NEOPLASIA DE MAMA: como diagnosticar e tratar
- 11 de novembro**
♥ O que muda na minha prática depois das diretrizes publicadas em 2020 e 2021
- 15 de abril**
♥ INFLAMAÇÃO E CORAÇÃO: uma associação complexa e perigosa
- 17 de junho**
♥ Paciente Idoso com tumor de próstata, estenose aórtica e fibrilação atrial
- 12 de agosto**
♥ Como avaliar e liberar para atividade física paciente de meia-idade, sedentário, e não correr riscos
- 14 de outubro**
♥ ARRITMIA VENTRICULAR: quando e como tratar

Para assistir, entre em aulasfleury.com.br na data e horário programado e faça seu cadastro.



Caso não possa participar no horário programado, essas e muitas outras aulas estarão também disponíveis na plataforma.

Para participar e conhecer o projeto, acesse: [coracaodamulher](https://www.instagram.com/coracaodamulher)



CORAÇÃO ♥
DA MULHER
Cuidado a cada batimento.

Efeitos da amiodarona na tiroide

Medicamento provoca alterações em testes de função tiroídiana e ainda pode levar à disfunções na glândula

A

amiodarona é o antiarrítmico com maior efeito na formação e na liberação dos hormônios tiroídianos. A presença de grande quantidade de iodo em sua composição e seu depósito em tecido subcutâneo, cardíaco e musculoesquelético resultam em uma longa meia-vida do fármaco, por volta de 100 dias, o que pode levar à manutenção das alterações na tiroide por um longo período após o medicamento ter sido suspenso.

Função tiroídiana durante o tratamento com amiodarona em indivíduos eutiroidianos

Dosagens hormonais	Tratamento com amiodarona (curta duração: ≤3 meses)	Mecanismos	Tratamento com amiodarona (longa duração: >3 meses)	Mecanismos
TSH	Aumentado	Baixa produção de T4 (efeito Wolff-Chaikoff*) Inibição da atividade de D2** hipofisária Inibição da ligação do T3 com seu receptor na hipófise	Normal	Produção normal de T4 (escape do efeito Wolff-Chaikoff*)
T4 total e livre	Aumentados	Inibição da atividade hepática de D1**	Ligeiramente aumentados/normais altos	Inibição da atividade hepática de D1 Aumento da produção de T4 Baixo clearance metabólico de T4
T3 total e livre	Diminuídos	Inibição da atividade hepática de D1	Ligeiramente diminuídos/normais baixos	Inibição da atividade hepática de D1 Aumento da produção de T4 Baixo clearance metabólico de T4
T3 reverso	Elevado	Inibição da atividade hepática de D1	Elevado	Inibição da atividade hepática de D1

*Efeito Wolff-Chaikoff: redução da produção de hormônios tiroídianos causada pela ingestão de grandes quantidades de iodo.

**Desidases tipo I e II (D1 e D2): enzimas responsáveis pela conversão de T4 em T3.

Adaptado de Bartalena L et al. 2019.

O tratamento com amiodarona altera transitoriamente os resultados dos testes de função tiroídiana, embora estes possam também estar associados às disfunções da glândula induzidas pelo medicamento, como hipotiroidismo e tirotóxicose secundária ao hipertiroidismo e/ou à tiroidite.

A maioria dos pacientes eutiroidianos em uso de amiodarona (200 mg/dia) permanece com função da tiroide intacta, mesmo quando doses mais altas são utilizadas (400 mg/dia). No entanto, quase 90% dos pacientes tendem a apresentar alterações nas dosagens dos hormônios tiroídianos, que podem ser observadas de forma transitória (≤3 meses) ou de maneira mais prolongada (>3 meses).

ALTERAÇÕES NO FUNCIONAMENTO DA TIROIDE

As disfunções tiroídianas secundárias ao excesso de iodo podem ocorrer em glândulas aparentemente normais ou diante de anormalidades prévias na tiroide, mesmo que assintomáticas. Na presença de doença autoimune,

há possibilidade de a amiodarona causar hipotiroidismo, principalmente nos pacientes com anticorpos antiperoxidase e/ou antitiroglobulina positivos, hipertiroidismo, sobretudo em paciente com doença autoimune, TRAb positivo ou com nódulos autônomos, ou tiroidite destrutiva, por efeito direto do excesso de iodo na célula folicular.

Quanto ao tratamento, o hipotiroidismo secundário ao uso de amiodarona não requer a suspensão do medicamento, sendo tratado com levotiroxina.

A tirotóxicose induzida por amiodarona, por sua vez, pode se apresentar de duas formas. A do tipo 1 resulta em hipertiroidismo secundário ao 'aporte' aumentado de iodo, ocorrendo em bócio nodular ou doença de Graves latente. Já a do tipo 2 decorre do processo destrutivo secundário à ação direta da medicação nas células foliculares (tiroidite) em uma glândula geralmente normal. Em alguns casos, no entanto, ocorre sobreposição dos achados clínicos e laboratoriais dos dois tipos, não sendo possível diferenciá-los. Nessas situações, o tratamento com drogas antitiroídianas e glicocorticoides pode estar indicado. ■

Achados comuns das principais formas de tirotóxicose induzida por amiodarona

	Tipo 1	Tipo 2
Anormalidades na tiroide	Nódulos ou bócio à palpação	Usualmente sem alterações
Ultrassonografia com Doppler (fluxo em cores)	Aumento da vascularização	Vascularização reduzida
Captção de radioiodo	Baixa (normal/aumentada em poucos casos)	Suprimida
Cintilografia com 99m-technécio	Normal ou alta	Baixa
Anticorpos antirreceptor de TSH (TRAb)	Presentes nos casos secundários à doença de Graves*	Usualmente ausentes*
Tempo de início após introdução da amiodarona	Curto (mediana de três meses)	Longo (mediana de 30 meses)
Remissão espontânea	Não	Possível
Hipotiroidismo subsequente	Não	Possível
Tratamento de primeira linha	Drogas antitiroídianas Betabloqueadores	Glicocorticoide oral Betabloqueadores
Tratamento subsequente definitivo da tiroide (cirurgia)	Geralmente sim	Não

*A presença isolada de anticorpos antitiroglobulina e antiperoxidase não permite o diagnóstico de tipo 1.

Adaptado de Bartalena L et al. 2019.

O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO E A OBESIDADE

Incidência da neoplasia cresce, acompanhando o aumento dos problemas com excesso de peso na população geral



Conteúdo científico desenvolvido em parceria com a



Dr. João Paulo Mancusi de Carvalho - Mestrado em Medicina pela Santa Casa de SP; doutorado em Ciências pelo Programa de Ginecologia da FMUSP; médico da disciplina de Ginecologia do HC/FMUSP/lcesp; tutor/proctor em cirurgia robótica no Hospital Israelita Albert Einstein.

INCIDÊNCIA AUMENTADA

Estima-se que o Brasil irá registrar 6.540 casos novos de câncer do corpo uterino em 2021, número que deverá chegar a 12.000 casos em 2025 (2-3). Nos EUA, a doença já representa o quarto tipo de câncer mais comum, com projeção de 66.570 casos para este ano (4).

O fato é que vem se observando um incremento aproximado de 30% na incidência do tumor de endométrio nos últimos dez anos (5), sobretudo em mulheres abaixo dos 45 anos (40%), em associação com o crescimento dos casos de obesidade na população geral (6). Em 2030, espera-se um aumento de 55% sobre a incidência de 2010 (7).

rio, contendo progesterona, funcionam como protetores contra o câncer de endométrio.

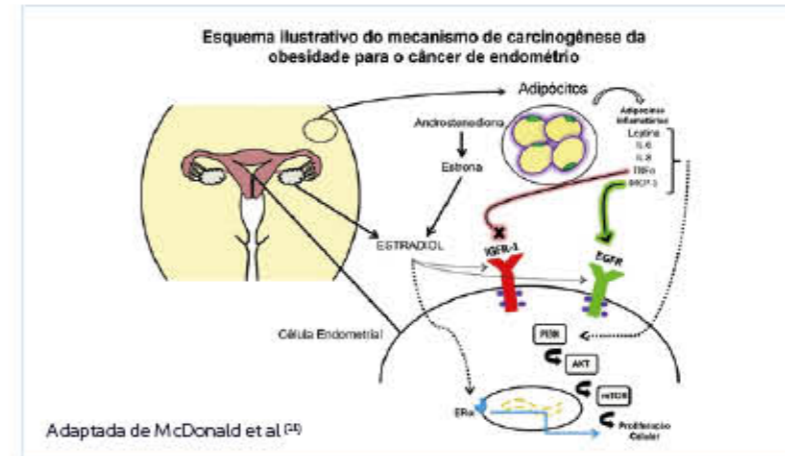
Notou-se maior incidência de câncer endometrial a partir da publicação do estudo *Women's Health Initiative*, em 2002, associada a um declínio na prescrição de terapia de reposição hormonal (8). Entre 2002 e 2010, também houve uma redução de 36,4% nas histerectomias, nos EUA, devido a tratamentos que poupam o útero para doenças benignas (9) (figura 1).

OBESIDADE: O PRINCIPAL FATOR DE RISCO

A obesidade é o principal fator de risco para o câncer de endométrio (10). O tecido adiposo funciona como um órgão endócrino realizando a conversão da androstenediona ovariana em estrona, um estrogênio fraco, porém persistente, que, assim como o estradiol, ativa o receptor de estrogênio e os receptores EGFR e IGF1R-1, levando à proliferação celular. Além disso, os adipócitos produzem adipocinas inflamatórias que estimulam a via do PI3K-AKT-mTOR, causando a carcinogênese (11) (figura 2).

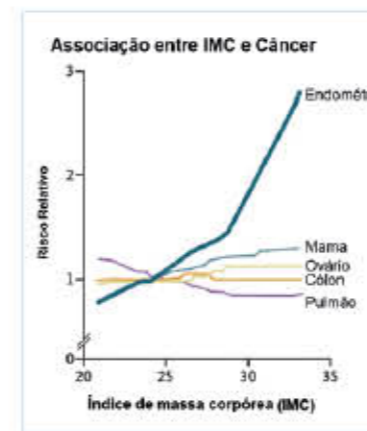
Nos EUA, 57% de todos os tumores endometriais são atribuídos à obesidade, que também implica desafios para o tratamento quimioterápico, radioterápico e hormonal (12). A cada incremento de cinco unidades no IMC, o risco de câncer se eleva em mais de 50% (13) (figura 3). Por outro

Figura 2:
AKT: V-akt murine thymoma viral oncogene homolog
EGFR: receptor
ER-alfa: receptor de estrogênio
IGFR-1: receptor
IL: interleucina
MCP1: monocyte chemoattractant protein 1
mTOR: mammalian target of rapamycin
PI3K: fosfatidilinositol-3-quinase
TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa



Adaptada de McDonald et al (14)

Figura 3:
adaptada de Lu et al (15)



lado, a perda de peso sustentada reduz o risco de desenvolver essa neoplasia, além de favorecer a saúde como um todo, com diminuição da incidência de inúmeras doenças (17,18).

CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Em 1983, Bokhman propôs a classificação da doença em tipos 1 e 2, sendo os do tipo 1 relacionados a lesões precursoras, hiperestrogenismo, obesidade e tipo histológico endometriode (19). Atualmente, aceita-se que os carcinomas endometriais estão divididos em quatro subtipos moleculares independentes da histologia, de acordo com a frequência de mutações genéticas (20).

OBESIDADE E TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Cerca de 75% das pacientes recebem o diagnóstico do câncer de endomé-

trio em estágio inicial e têm 90% de chance de cura. O tratamento quase sempre se inicia por uma cirurgia (histerectomia total com salpingo-forectomia). O linfonodo sentinela se mostrou capaz de substituir a linfadenectomia sistemática com igual acurácia e menor morbidade, beneficiando as pacientes com obesidade que apresentam maior risco cirúrgico (16). A via preferencial para a intervenção é a minimamente invasiva (laparoscopia ou robótica), reduzindo as chances de complicações pós-operatórias e o tempo de hospitalização e recuperação, sem prejuízo dos resultados oncológicos (17,18).

MENSAGENS FINAIS

Obesidade e câncer de endométrio estão intrinsecamente ligados e vêm tendo incidência crescente. Pacientes que têm ambas as doenças representam um desafio para o sistema de saúde, demandando equipamentos de alto custo e equipe médica capacitada para reduzir a morbidade relacionada ao tratamento.

Medidas que objetivem a perda de peso sustentada diminuem o risco de desenvolver tumores endometriais, tais como mudança de dieta e estilo de vida inicialmente e, a seguir, uso de medicações, como liraglutida. Em casos selecionados, intervenções cirúrgicas podem reduzir a incidência de obesidade e, por consequência, de câncer de endométrio.

Referências bibliográficas

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(9):1941-53.
2. Raglan O, Kalliala J, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. 2019;145(7):1719-30.
3. CÂNCER MDS/IND. Estimativa 2020. Incidência de Câncer no Brasil. In: Schilthz AOC, Lima FcdSd Oliveira JFP, Santos Mdo, Rebelo MS, editors. *Estimativa 2020 - Cancer Incidence in Brazil*. 2020 ed. (<http://controlecancer.bvs.br/>) e no Portal do INCA (<http://www.inca.gov.br/>). MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER; JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA); 2020.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
5. Herley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2020;126(10):2225-49.
6. Smrz SA, Calo C, Fisher JL, Salari R. An ecological evaluation of the increasing incidence of endometrial cancer and the obesity epidemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):506.e1-e8.
7. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, Soisson S, Edwards RP, Welburn S, et al. USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol*. 2014;10(16):2561-8.
8. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(2):237-43.
9. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):233-41.
10. McAlpine JN, Terkin SM, Mackay HJ. Endometrial cancer: Not your grandmother's cancer. *Cancer*. 2016;122(18):2787-99.
11. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer: Obesity, Genetics, and Targeted Agents. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(1):89-105.
12. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2053-64.
13. Zhang X, Rhoades J, Caan BJ, Cohn DE, Salani R, Horia S, et al. Intentional weight loss, weight cycling, and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(9):1361-71.
14. Bokhman JY. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7.
15. Kandath C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
16. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial): the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer*. 2019;116:77-85.
17. Wang J, Li X, Wu H, Zhang Y, Wang F. A Meta-Analysis of Robotic Surgery in Endometrial Cancer: Comparison with Laparoscopy and Laparotomy. *Dis Markers*. 2020;2020:2503753.
18. Gunderson CC, Javs J, Moore JN, Walker JL. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):23-7.

FATORES DE RISCO

O grande vilão, nesse contexto, é o excesso de estrogênio. O estilo de vida da mulher moderna favorece esse estado "hiperestrogênico". Menarca precoce, menopausa tardia, menos filhos, gestação mais tardia, síndrome dos ovários policísticos, diabetes, hipertensão arterial e, finalmente, obesidade configuram os principais fatores de risco (2). O uso de anticoncepcionais e a reposição hormonal no climatério

manejo da mulher na menopausa

Menopausa implica **uma nova visão clínica de pacientes do sexo feminino**

Definida como a etapa em que a mulher passa da fase reprodutiva para a não reprodutiva, a transição menopausal caracteriza-se pelas primeiras manifestações clínicas do declínio hormonal, com redução fisiológica da função ovariana e alterações endócrinas, metabólicas, psíquicas e somáticas que podem comprometer a qualidade de vida. A menopausa, por sua vez, é a data da última menstruação.

Nesta oportunidade, vamos tratar não apenas do diagnóstico da condição em circunstâncias normais, por volta do início da quinta década de vida, como também de seu contraponto clínico, a insuficiência ovariana precoce.

Uma vez constatado o diagnóstico clínico e laboratorial da menopausa, a mulher deve realizar uma **propedêutica mínima** para a manutenção de sua saúde, que inclui a avaliação de mamas, trato genital inferior, massa óssea e tireide, além de condições que impactam o coração, como diabetes e dislipidemias.

Em vista disso, o presente guia aborda esses temas e também o rastreamento do câncer de mama na mulher durante a menopausa e a investigação do sangramento anormal nessa fase, o qual pode ser decorrente de alterações orgânicas, distúrbios menstruais ou neoplasias, como o adenocarcinoma de endométrio e o câncer de colo do útero.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DA MENOPAUSA

A prevalência dos sintomas típicos da transição menopausal varia, entre as mulheres, de 22% a 75% e depende da etnia e da localização geográfica. No Brasil, a menopausa ocorre, em média, em torno dos 50 anos.

Sintomas neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais próprios da transição menopausal

Fogachos (ondas de calor)	Sudorese noturna
Palpitações	Sensação de tristeza
Irritabilidade	Prejuízo da memória e da concentração
Cefaleia	Insônia
Dores musculares e articulares	Alterações de pele
Alterações metabólicas	Comprometimento do trofismo vaginal
Dispareunia	Secura vaginal



FSH: hormônio foliculoestimulante; AMH: hormônio antimülleriano; USTV: ultrassonografia pélvica transvaginal.

Obs.: na propedêutica mínima, a ultrassonografia pélvica deve ser feita, de preferência, por via transvaginal.

(1) No período de transição menopausal até a menopausa, pode haver grande variação dos níveis hormonais. Não são infrequentes concentrações elevadas de FSH em um momento e, em dosagens subsequentes, dentro da normalidade. É possível que o mesmo ocorra com o estrogênio, que pode estar alto, normal ou baixo nesse período. ▶

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NA MULHER NA MENOPAUSA

A incidência do câncer de mama na população feminina aumenta com o avanço da idade. Atualmente, cerca de dois terços das neoplasias mamárias ocorrem acima dos 50 anos e, portanto, a informação e a conscientização das mulheres menopausadas sobre a importância do diagnóstico precoce da doença são fundamentais.

Com o objetivo de detectar pequenos tumores assintomáticos, o rastreamento da neoplasia tem impacto comprovado na queda da mortalidade por essa causa, além de reduzir a extensão do tratamento cirúrgico e a necessidade de quimioterapia, bem como de aumentar a sobrevida da paciente.

RECOMENDAÇÕES PARA MULHERES ENTRE 40 E 69 ANOS

Nessa faixa etária, preconiza-se a mamografia para todas as pacientes, com periodicidade anual. Já a ultrassonografia de mamas pode ser considerada individualmente em mulheres com tecido mamário denso, como adjuvante à mamografia, e naquelas com alto risco, nas quais o rastreamento por ressonância magnética (RM) está indicado, mas não pode ser realizado por qualquer razão.

RECOMENDAÇÕES PARA MULHERES COM MAIS DE 70 ANOS

Sugere-se que, nessa faixa etária, a decisão sobre a continuidade do rastreamento seja individual, conside-

rando-se a saúde global e a longevidade estimada da paciente. Isso porque alguns fatos indicam que o benefício do rastreamento mamográfico pode diminuir nesse grupo, em vista da menor expectativa de vida, da maior frequência de tumores com bom prognóstico e do maior risco de óbito por outras doenças.

Quando a MENOPAUSA é precoce

INSUFICIÊNCIA OVARIANA PRIMÁRIA

Com incidência estimada de 1:100 mulheres, a insuficiência ovariana primária (IOP) se caracteriza por oligomenorreia ou amenorreia secundárias por mais de três meses em mulheres com menos de 40 anos e níveis elevados de gonadotrofinas, o que leva ao hipogonadismo e até à infertilidade. Apesar de ter causas múltiplas [tabela], a patogênese da IOP está associada a uma redução congênita no número de folículos primordiais, a um recrutamento pobre dos folículos ou a uma apoptose folicular acelerada.

Na avaliação clínica inicial do quadro, recomendam-se a USTV e a dosagem do FSH [vide algoritmo na próxima página]. O cariótipo por banda G deve ser solicitado, uma vez que as causas genéticas e cromossômicas correspondem a uma parcela importante das etiologias. Outros exames genéticos e imunológicos podem ser pedidos individualmente. Em mulheres que ainda pretendem engravidar, o estudo da reserva ovariana é essencial e deve incluir a contagem de folículos antrais à ultrassonografia e a dosagem do AMH.

No entanto, a função ovulatória pode apresentar períodos de retomada espontânea em até 25% dos casos, tanto é assim que cerca de 5% das mulheres com mais de um ano de diagnóstico têm chance de engravidar espontaneamente. Nesse cenário, é muito importante a pesquisa de mutação do gene *FMRI*, que causa a síndrome do X frágil, pois, se presente, há risco de transmissão da alteração para um filho do sexo masculino, o que ocasiona potencialmente um quadro mais grave, com deficiência intelectual. O teste utiliza a PCR para a pesquisa do X frágil.

Causas não iatrogênicas mais comuns associadas à IOP

Genéticas

Síndrome de Turner; pré-mutação do gene *FMRI*; outras

Metabólicas

Deficiência da galactose-1-fosfato uridiltransferase; síndrome da glicoproteína deficientes em carboidratos; outras

Autoimunes

Síndrome poliglandular autoimune; hipotireoidismo; diabetes mellitus tipo 1; miastenia gravis; lúpus eritematoso sistêmico; doença de Addison; púrpura trombocitopênica; artrite reumatoide; doença de Crohn; vitiligo; alopecia; anemia perniciosa ou autoimune; síndrome de Sjögren; outras

Infeciosas

Infecções virais; tuberculose; malária; outras

Outras

Causas genéticas

As alterações que envolvem o cromossomo X estão entre as principais causas genéticas de IOP

Síndrome de Turner: resultante da ausência total ou parcial do segundo cromossomo X em algumas ou todas as células, é a causa genética mais comum de IOP.

Teste diagnóstico indicado: cariótipo com banda G em sangue periférico.

Falência ovariana prematura associada ao gene da síndrome do X frágil (*FMRI*): a IOP ocorre em até 25% das mulheres portadoras da pré-mutação no gene *FMRI* que corresponde a 55 a 200 repetições de trinucleotídeos CGG na região 5' desse gene.

Teste diagnóstico indicado: pesquisa de mutação ou pré-mutação no gene *FMRI* por PCR e eletroforese capilar automatizada. ▶

Grupos de maior risco e recomendações da FebRASGO, do Colégio Brasileiro de Radiologia e da Sociedade Brasileira de Mastologia

	MAMOGRAFIA	RM
Mutação em genes com suscetibilidade para câncer de mama e familiares de primeiro grau não testadas	Anual, com início aos 30 anos	Anual, com início aos 25 anos
Forte história familiar (<i>lifetime risk</i> ≥20%)	Anual, dez anos antes da idade do familiar mais jovem ao diagnóstico de câncer de mama, mas não antes dos 30 anos, para mamografia, e dos 25 anos, para RM	
Irradiação torácica antes dos 30 anos	Anual, com início oito anos após o término da radioterapia, mas não antes dos 30 anos, para a mamografia, e dos 25 anos, para RM	
História pessoal de câncer de mama, neoplasias lobulares e hiperplasia ductal atípica	Anual, a partir do diagnóstico	

Rastreamento mamográfico das mulheres com mais de 70 anos

Mulheres com expectativa de vida maior que sete anos, com base nas comorbidades	Anualmente
Mulheres em condições de ser submetidas a uma investigação diagnóstica invasiva e a tratamento após um resultado anormal do rastreamento	Anualmente

Adaptado de: Rev Bras Mastologia. 2013; 23(1):5-11.

PAPEL DO HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO

O AMH é uma glicoproteína produzida, nas mulheres, pelas células da granulosa dos folículos ovarianos pré-antrais e antrais pequenos, que reflete, indiretamente, o número de folículos remanescentes no ovário, com a vantagem de não apresentar variações importantes durante o ciclo menstrual. Dessa forma, tem utilidade na avaliação da reserva ovariana, na investigação da função dessa gônada e da transição menopausal. Nas pacientes usuárias de contraceptivo oral por tempo prolongado e nas mulheres que apresentam deficiência de vitamina D, as concentrações do AMH caem cerca de 20%.

Algoritmo para diagnóstico inicial de IOP



Adaptado de: N. Mendoza et al. *Maturitas* 80 (2015) 220-225.

SANGRAMENTO VAGINAL ANORMAL NA MENOPAUSA

O exame de primeira linha na investigação do sangramento vaginal anormal em mulheres menopausadas é a ultrassonografia, de preferência por via transvaginal. Se constatado o espessamento do eco endometrial, deve-se prosseguir a pesquisa com a histeroscopia e a biópsia de endométrio, a fim de descartar a neoplasia endometrial.

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

A RM tem importância no estadiamento dos casos positivos para carcinoma de endométrio, mas não para o diagnóstico, visto que não diferencia um espessamento benigno de um maligno.

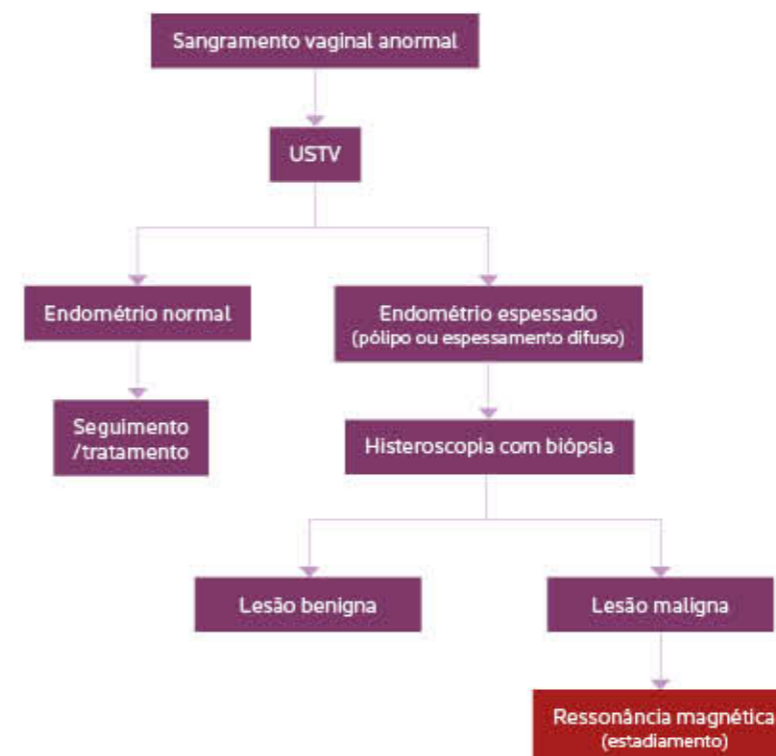
O ADENOCARCINOMA DE ENDOMÉTRIO

O câncer endometrial está entre as neoplasias malignas do trato genital feminino mais frequentes em países desenvolvidos. Mais de 90% dos casos ocorrem em mulheres acima de 50 anos, contribuindo para 1% a 2% de todas as causas de morte por neoplasia. No Brasil, é a segunda doença maligna do trato genital mais frequente nas mulheres – a primeira ainda continua sendo o tumor de colo uterino.

O risco de apresentar adenocarcinoma de endométrio atualmente chega a 2,8% (1:41 mulheres), o qual, contudo, está em ascensão devido ao envelhecimento populacional, ao uso de terapias estrogênicas prolongadas, sem oposição por progestágenos, e a condições como síndromes dos ovários policísticos, tumores produtores de estrogênios, nuliparidade, ciclos menstruais irregulares, idade precoce de menarca, idade tardia de menopausa, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial.

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

Roteiro para investigação da neoplasia de endométrio



OSTEOPOROSE NA MULHER

O diagnóstico de osteopenia/osteoporose geralmente se dá pela determinação dos valores de densidade mineral óssea (DMO) obtidos pela densitometria óssea, mas, por se tratar de uma condição silenciosa, muitas vezes só se detecta sua presença quando há fratura. Vale ressaltar que o diagnóstico clínico de osteoporose pode ser feito na presença de fratura por fragilidade (especialmente fratura vertebral e de quadril) nas mulheres na pós-menopausa independentemente dos valores de DMO. O sexo feminino configura um fator de risco para a doença. A osteoporose pode estar presente em cerca de 20% a 30% das mulheres na pós-menopausa.

Fatores de risco para osteoporose

NÃO MODIFICÁVEIS	MODIFICÁVEIS
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de fratura prévia • Idade avançada • Sexo feminino • História familiar de osteoporose (em parentes de primeiro grau) • Etnia caucasiana e asiática • Baixo pico de massa óssea 	<ul style="list-style-type: none"> • Etilismo • Tabagismo • Sedentarismo • Ingestão inadequada de cálcio e de vitamina D • Baixo índice de massa corporal (<21 kg/m²) • Hipogonadismo • Deficiência estrogênica

DOENÇA PRIMÁRIA VERSUS SECUNDÁRIA

A osteoporose pode ser classificada em primária ou secundária. A forma mais comum é a primária, relacionada à redução dos níveis de estrogênio da pós-menopausa ou ao envelhecimento, etiologia que deve ser considerada desde que outros agentes causadores tenham sido afastados (osteoporose secundária). Muitas doenças estão associadas com a osteoporose secundária, contudo a principal causa é a induzida por glicocorticoides. Há, porém, outras

etiologias frequentes, como hipogonadismo, hipertireoidismo, anorexia nervosa, hiperparatireoidismo, síndromes de má absorção, deficiência de cálcio e de vitamina D, alcoolismo, hipercalcúria, além de tratamento crônico com tiroxina em excesso, anticonvulsivantes, agonistas de GnRH ou inibidores de aromatase, por exemplo. ▶

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA OSTEOPOROSE

Para descartar as causas secundárias de osteoporose, as Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa recomendam uma triagem inicial mínima com hemograma, cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina, TSH, 25-OH-vitamina D, calcúria de 24 horas e creatinina. Outros exames devem ser solicitados de acordo com a suspeita clínica.

Critérios diagnósticos de osteopenia e osteoporose pela densitometria óssea

MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA	
Classificação	T-score*
Normal	≥-1,0 desvio-padrão (DP)
Osteopenia	De -1,1 a -2,4 DP
Osteoporose	≤-2,5 DP
MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA (20 ANOS ATÉ A MENOPAUSA)	
Classificação	Z-score
Massa óssea dentro do esperado para a idade cronológica	>-2,0 DP
Massa óssea abaixo do esperado para a idade cronológica	≤-2,0 DP

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

AVALIAÇÃO DE FRATURA VERTEBRAL POR DENSITOMETRIA

A investigação da presença de fratura vertebral deve ser considerada em pacientes de maior risco porque mais da metade dessas fraturas podem ser assintomáticas. É possível fazer o rastreamento por meio de raios X de coluna torácica e lombar ou da avaliação de fratura vertebral por DXA – *Vertebral Fracture Assessment* (VFA). Essa técnica utiliza radiação mais baixa que a radiografia convencional, pode ser feita no mesmo momento da densitometria e possui capacidade similar à da radiografia para identificar fraturas vertebrais moderadas e graves.

DENSITOMETRIA ÓSSEA

Na densitometria, deve-se utilizar o menor T-score entre os sítios avaliados: coluna lombar (L1-L4), colo femoral e fêmur total. O rádio 33% pode ser usado como complementação ou na impossibilidade de avaliar os sítios mencionados. Segundo a International Society for Clinical Densitometry (ISCD), a avaliação da DMO é recomendada em mulheres com idade ≥65 anos ou antes, naquelas com antecedente de fratura por fragilidade, baixo peso ou uso de medicações/doenças relacionadas à redução de massa óssea.

Indicações para realizar avaliação de fratura vertebral (VFA) por densitometria (ISCD)

PORTADORES DE OSTEOPENIA OU OSTEOPOROSE E UM OU MAIS DOS SEGUINTE CRITÉRIOS:

Mulheres com 70 anos ou mais

Homens com 80 anos ou mais

Redução de altura em mais de 4 cm (altura aos 25 anos - altura atual)

Relato de fratura vertebral não documentada por método de imagem

Uso crônico de corticoide (5 mg de prednisona ou equivalente por três meses ou mais)

FRACTURE RISK ASSESSMENT TOOL (FRAX)

A combinação de fatores de risco clínicos com a avaliação da DMO por DXA é recomendada para melhor estratificar o risco de fraturas nos indivíduos sem diagnóstico clínico ou densitométrico de osteoporose (já classificados como alto risco). Para tanto, existe uma ferramenta gratuita denominada FRAX, que calcula a probabilidade, em valor absoluto, da ocorrência de uma fratura osteoporótica maior (vértebra, quadril, antebraço e úmero) e de fratura de quadril nos próximos dez anos, de acordo com o país selecionado. Uma vez calculada essa probabilidade pelo FRAX, é necessário inserir os valores na curva de limite de intervenção do National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Basta acessar o site: <https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora>.

TRABECULAR BONE SCORE (TBS)

Trata-se de uma ferramenta que avalia indiretamente a qualidade óssea por meio da distribuição dos pixels da imagem de coluna lombar adquirida por DXA, sem

radiação adicional. Essa medida se relaciona à deterioração da microarquitetura óssea e ao risco de fraturas, de modo independente da DMO e dos fatores de risco clínicos, podendo ser incorporada à calculadora FRAX.

VITAMINA D

A dosagem de vitamina D precisa ser realizada pela mensuração da concentração sérica de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), pois reflete a vitamina obtida por meio da ingestão alimentar e da exposição à luz solar. Sua forma ativa, a 1,25(OH)₂D, não fornece informação fidedigna sobre a quantidade do nutriente no organismo, uma vez que, quando há déficit dessa vitamina, o paratormônio se eleva, o que aumenta a atividade renal da 1-α-hidroxilase, promovendo a conversão da 25(OH)D em 1,25(OH)₂D.

A mensuração da vitamina D está indicada nos pacientes que pertencem ao grupo de risco para hipovitaminose D, com base em dados de história clínica, exame físico e testes complementares. Não há evidências de benefícios do uso da dosagem em população adulta sem comorbidades, ou seja, o rastreamento populacional indiscriminado não é preconizado.

Grupos de risco para hipovitaminose D

- Idosos (acima de 60 anos)
- Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar
- Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes
- Gestantes e lactantes
- Pacientes com osteoporose (primária e secundária)
- Portadores de doenças osteometabólicas (raquitismo, osteomalacia e hiperparatiroidismo)
- Pacientes com doença renal crônica, diabetes, neoplasias malignas, sarcopenia ou obesidade
- Portadores de síndromes de má absorção (pós-cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal)
- Usuários de medicações que possam interferir na formação e na degradação da vitamina D, como terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes

Valores de referência da dosagem de 25(OH)D:

- População saudável (até 60 anos): acima de 20 ng/mL*
- Deficiente: inferior a 20 ng/mL
- Risco de toxicidade/hipercalcemia: acima de 100 ng/mL

*Valores entre 30 a 60 ng/mL são desejáveis na população acima de 60 anos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalacia, com osteoporose e com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose, como doenças e medicações, hiperparatiroidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas).

Referência:
Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) - Intervalos de Referência da Vitamina D-25(OH)D. <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia>; <http://www.sbpc.org.br/nobias-e-comunicacao/novos-intervalos-de-referencia-de-vitamina-d>.

Rastreamento de pré-eclâmpsia

Além da identificação de fatores de risco, a doença deve ser rastreada com outros parâmetros

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença específica da gestação, que ocorre em cerca de uma em cada 20 grávidas. Caracteriza-se pela presença de hipertensão arterial e proteinúria após 20 semanas, em gestante previamente normotensa. A ausência de proteinúria, mas com comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo, também é considerada PE. Outra situação que deve levantar essa suspeita é a associação de hipertensão arterial com sinais de comprometimento placentário (restrição de crescimento fetal, alterações dopplervelocimétricas), mesmo sem proteinúria. Segundo dados dos EUA, a hipertensão arterial ocorre em 10% das gestações e a PE incide em 2% a 8% delas.

1 Qual a ETIOLOGIA DA DOENÇA?

Não existe uma etiologia completamente definida para a PE, a ponto de diversas hipóteses para a patogênese já terem sido sugeridas. A mais importante atualmente está relacionada com a placentação deficiente.

A invasão trofoblástica deficiente das artérias espiraladas do útero cria um ambiente hipóxico ao nível da placenta, com liberação de radicais livres e de outras moléculas capazes de desencadear resposta inflamatória sistêmica e agressão ao endotélio vascular. Esse modelo de má adaptação placentária associa-se particularmente à PE de início precoce, ou seja, antes de 34 semanas, que é a grande responsável pela maior parte da morbimortalidade materna e perinatal. A PE tardia

está mais associada a fenômenos maternos – possivelmente vasculares – e tem sua instalação próxima ao termo.

Além disso, destaca-se que, em gestantes com fatores predisponentes para PE, alterações placentárias sutis ou próximas da normalidade podem induzir a forma clínica da doença.

2 Há complicações associadas à PE?

Os distúrbios hipertensivos da gravidez têm relação com maior morbidade, incapacidade em longo prazo e mortalidade materna e perinatal. Embora, na maioria dos casos, a evolução da PE, quando bem acompanhada, seja benigna, alguns casos podem progredir para as formas graves (eclâmpsia e síndrome Hellp) e outras condições clínicas graves, como acidente vascular cerebral hemorrágico, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, coagulopatia, edema agudo de pulmão e óbito. Vale lembrar que a PE e a eclâmpsia respondem por cerca de 10% a 15% das mortes maternas diretas.

A eclâmpsia apresenta incidência de 0,1% a 2,7%, sendo considerada uma das complicações mais graves da doença. O quadro é caracterizado pela presença de convulsões tônico-clônicas generalizadas ou coma em gestantes com PE.

Na síndrome Hellp, observa-se hemólise (presença de esquizócitos e equinócitos no sangue periférico e/ou elevação dos níveis de desidrogenase lática acima de 600 UI/L e/ou bilirrubinas indiretas acima de 1,2 mg/dL), comprometimento hepático (aumento dos valores de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase acima de duas vezes o valor de normalidade) e plaquetopenia (níveis de plaquetas inferiores a 100.000/mm³).

As taxas elevadas de morbimortalidade perinatal decorrem da insuficiência placentária e da antecipação prematura do parto, necessária em muitos casos de PE.

3 Existem FATORES DE RISCO PARA PE?

Algumas características demográficas e condições clínicas e obstétricas configuram fatores de risco para o desenvolvimento de PE, em especial a história pregressa dessa condição, que eleva o risco em cerca de sete vezes, e a síndrome antifosfolípide, associada com aumento do risco em quase dez vezes.

4 PRINCIPAIS FATORES DE RISCO para PE:

- Raça negra
- Idade superior a 40 anos
- Nuliparidade
- Obesidade
- Hipertensão arterial crônica
- Antecedente de PE
- Gêmeidade
- História familiar de PE (mãe, avó, irmã)
- Diabetes mellitus preexistente
- Síndrome do anticorpo antifosfolípide
- Lúpus eritematoso sistêmico

5 A identificação dos fatores de risco É ÚTIL PARA RASTREAR A PE?

Conhecer os fatores de risco é importante para identificar as gestantes com maior risco de desenvolver PE e auxiliar o acompanhamento pré-natal. Contudo, a predição da PE com base apenas na história materna apresenta limitações. Com essa avaliação tradicional de risco, que leva em conta as características demográficas e antecedentes morbidos maternos, é possível identificar somente cerca de 30% a 40% das gestantes destinadas a desenvolver PE precocemente, com uma taxa de 5% de falso-positivos. Por isso, atualmente outras variáveis são incorporadas a esse rastreamento, possibilitando aumentar os índices de predição do risco de PE.

6 QUE OUTRAS VARIÁVEIS podem ser incorporadas ao rastreamento da PE?

A dopplerfluxometria das artérias uterinas tem boa correlação com a intensidade do processo de invasão trofoblástica, mas esse processo se desenvolve gradualmente até meados da gestação. Assim, muitas das pacientes que apresentam resistência elevada das artérias uterinas no primeiro trimestre acabam normalizando o fluxo no segundo. Dessa forma, há necessidade de considerar os tradicionais fatores clínicos de risco, embora eles sejam pobres isoladamente, uma vez que estão presentes em parcela significativa da população obstétrica, tendo, portanto, baixo valor preditivo positivo.

A incorporação de outros critérios a esse rastreamento, como pressão arterial média, índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas e parâmetros bioquímicos, pode identificar cerca de 90% dos casos mais graves e precoces, com taxa de falso-positivos de 10%, permitindo detectar precocemente o risco de distúrbios hipertensivos ainda no primeiro trimestre da gravidez.

7 QUAIS SÃO OS MARCADORES BIOQUÍMICOS utilizados no rastreamento de PE?

Os marcadores utilizados nesse contexto incluem a proteína A plasmática associada à gestação (PAPP-A) e o fator de crescimento placentário (PIGF), que apresentam níveis diminuídos no primeiro trimestre gestacional nas pacientes que desenvolverão PE. A PAPP-A é uma metaloproteinase derivada do sinciciotrofoblasto, que aumenta a função mitogênica dos fatores de crescimento similares à insulina por meio da clivagem do complexo formado entre estes e suas respectivas proteínas ligadoras. Acredita-se que os fatores de crescimento insulina-símile desempenhem um papel fundamental na invasão trofoblástica, o que pode constituir um racional biológico para que baixas concentrações séricas de PAPP-A se associem a uma maior incidência de distúrbios hipertensivos. Membro da família dos fatores de crescimento vascular endotelial, conhecidos de maneira ▶

genérica como VEGF, o PlGF desempenha importante papel na regulação do processo de angiogênese, fundamental para o desenvolvimento adequado da placenta. Esse fator exerce sua ação por meio da ligação com o receptor de membrana 1 do VEGF, ou Flt-1, do inglês, *fms-like tyrosine kinase-1*. Contudo, acredita-se que os fenômenos hipóxicos ocasionem uma superprodução de um subtipo solúvel do Flt-1 (sFlt-1), o qual se liga ao PlGF e reduz sua atividade biológica.

Uma vez que os kits laboratoriais detectam apenas a forma livre do PlGF, desvinculada a receptores, as inúmeras ligações com o subtipo solúvel do Flt-1 explicariam a redução dos níveis séricos desse marcador nas mulheres com elevada probabilidade de desenvolvimento de PE.

A associação desses testes com fatores de risco materno e com a dopplervelocimetria das artérias uterinas permite prever a ocorrência de PE precoce e de PE tardia em 92% e 50% das gestantes, respectivamente, com taxa de falso-positivo fixada em 10%.

8. DETERMINAÇÃO DO RISCO de PE

O risco de PE, particularmente a de início precoce, pode ser determinado já no primeiro trimestre por meio da associação dos fatores de risco maternos, obtidos pela história e exame físico, da análise dopplervelocimétrica das artérias uterinas e da dosagem dos marcadores bioquímicos PAPP-A e PlGF.

9. QUAL O MELHOR PERÍODO de rastreamento?

A avaliação dos marcadores bioquímicos deve ser realizada entre 11 e 13 semanas de idade gestacional. A escolha desse período baseia-se não apenas nos fatores fisiopatológicos – considerando a PE precoce como um transtorno hipertensivo derivado de distúrbios da invasão trofoblástica –, mas também no momento em que se recomenda o rastreamento combinado das alterações cromossômicas no primeiro trimestre. Desse modo, dados sonográficos e laboratoriais podem ser úteis para ambas as investigações.

10. Além da possibilidade de pesquisar simultaneamente as alterações cromossômicas, HÁ OUTROS MOTIVOS PARA REALIZAR O RASTREAMENTO DE PE NO PRIMEIRO TRIMESTRE?

A identificação de um subgrupo de risco para PE possibilita promover um seguimento pré-natal diferenciado, com diagnóstico prematuro das manifestações clínicas da doença e prevenção das suas complicações, antecipando as intervenções terapêuticas, desde a instituição de medicamentos anti-hipertensivos até a interrupção da gestação para o momento oportuno, de modo que se evite o desenvolvimento de graves complicações materno-fetais. Também se destaca a possibilidade de utilização da profilaxia dessas gestantes com ácido acetilsalicílico, visto que já existem evidências de que essa estratégia pode ser benéfica, desde que instituída no fim do primeiro trimestre gestacional, segundo estudos randomizados e metanálises.

11. Em gestações múltiplas, O RASTREAMENTO COMBINADO TEM O MESMO DESEMPENHO?

A gestação gemelar apresenta risco de três a quatro vezes maior de desenvolvimento de PE, em comparação à gravidez de feto único, e não há evidência de que o uso do ácido acetilsalicílico em gemelares previna a condição. Dessa forma, o rastreamento combinado não é recomendado em casos de gemelidade.

12. COMO A RAZÃO SFLT-1/PLGF pode ser utilizada no prognóstico e no diagnóstico de PE?

Nos quadros de PE, os níveis de PlGF estão reduzidos, enquanto os de sFlt-1, aumentados. A razão sFlt-1/PlGF está elevada antes e durante o curso clínico da doença e, portanto, pode ser utilizada tanto para auxiliar o diagnóstico de PE quanto para contribuir com o prognóstico da condição em curto prazo, podendo ainda descartar PE em até quatro semanas, em mulheres com gravidez de feto único e suspeita de PE a partir de 20 semanas gestacionais.

O estudo Prognosis avaliou a razão sFlt-1/PlGF em mulheres de 24 semanas a 36 semanas e 6 dias com suspeita de PE, ou seja, presença de aumento da pressão arterial, piora de hipertensão preexistente, aparecimento de proteinúria ou agravamento de proteinúria preexistente, dor epigástrica, edema grave, cefaleia, distúrbios visuais, ganho de peso repentino e alterações na ultrassonografia relacionadas com PE. Os resultados mostraram que o valor de corte de 38 da razão sFlt-1/PlGF ajudou a descartar a PE na semana seguinte, independentemente da idade gestacional.

Predição de PE com a pesquisa da razão sFlt-1/PlGF em mulheres com suspeita de PE

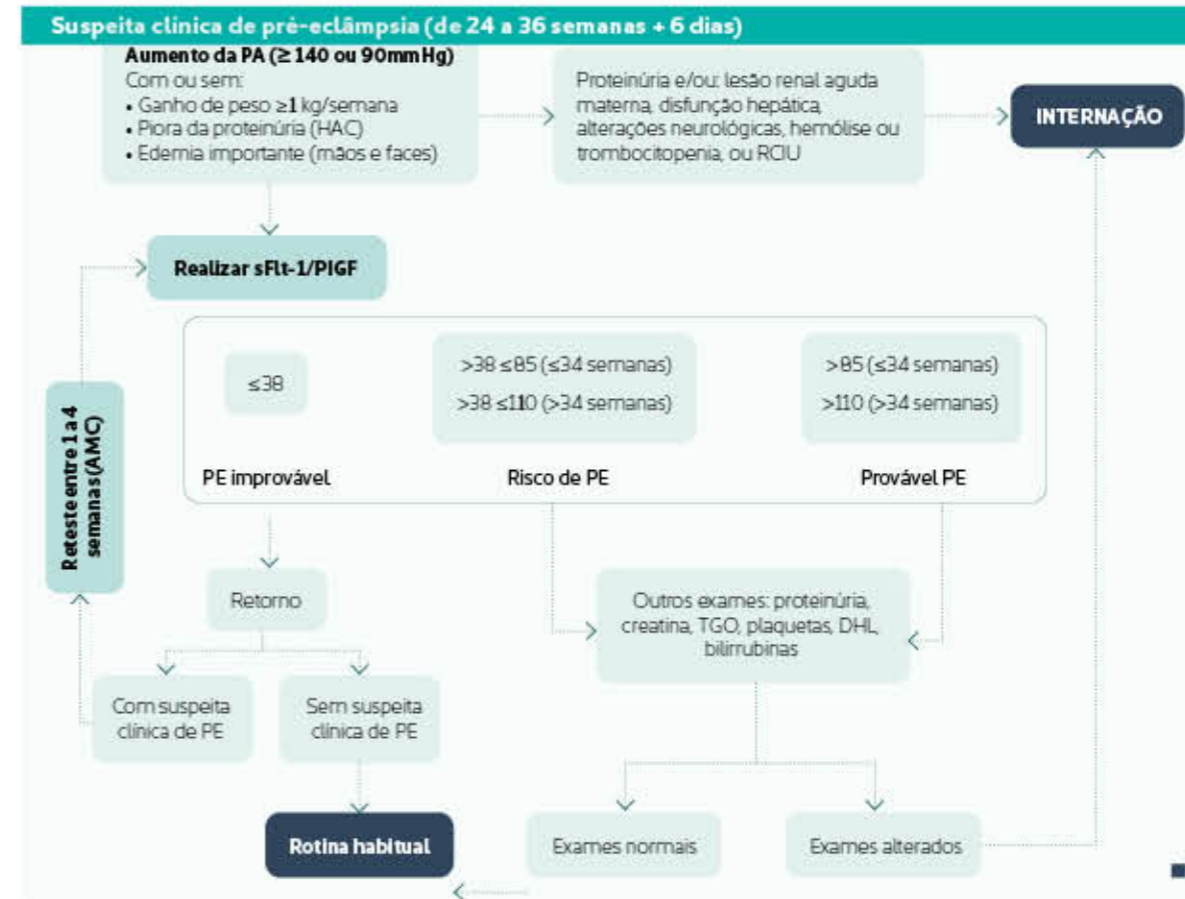
RESULTADO	FINALIDADE	INTERPRETAÇÃO
sFlt-1/PlGF ≤ 38	Predição em curto prazo Exclusão em uma semana	Paciente não irá desenvolver PE em uma semana (VPN = 99,3%, S = 80%, E = 78,3%)
sFlt-1/PlGF ≤ 38	Predição em curto prazo Exclusão em quatro semanas	Paciente não irá desenvolver PE em quatro semanas (VPN = 94,3%, S = 66,2%, E = 83,1%)
sFlt-1/PlGF ≥ 85 (PE precoce) ou ≥ 110 (PE tardia)	Diagnóstico	Altamente sugestivo de PE

E: especificidade; S: sensibilidade; VPN: valor preditivo negativo

A utilização da razão sFlt-1/PlGF pode ajudar a identificar as pacientes com suspeita clínica de PE. Gestantes consideradas com

risco de PE ou com PE provável devem realizar exames adicionais para a confirmação da suspeita diagnóstica (veja algoritmo).

Sugestão de diretriz para utilização da razão sFlt-1/PlGF em gestantes com suspeita clínica de PE





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. Rafael R. Martini é médico mastologista. Membro titular da Sociedade Brasileira de Mastologia e supervisor do programa de residência médica em mastologia do Hospital das Clínicas de Passo Fundo, vinculado à Universidade Federal da Fronteira Sul. *Breast Surgery Fellowship* no Instituto Europeo di Oncologia (Milano-IT).



O tratamento do câncer de mama evoluiu nas últimas décadas, conferindo às mulheres um aumento de sobrevida e a possibilidade de individualizar o tratamento. Há ainda situações em que a decisão sobre quando indicar um tratamento pode gerar controvérsia, conforme o relato de caso descrito a seguir, sobre a indicação ou não de quimioterapia em paciente jovem.

Paciente de 29 anos, sexo feminino, sem queixas mamárias, procurou atendimento na Mastologia em 13/12/2019, após realizar exames para planejamento pré-concepcional.

Não apresentava antecedentes de doenças ou cirurgias mamárias, nem de doenças crônicas previamente diagnosticadas. Referia histórico familiar de mãe com câncer de colo uterino aos 37 anos. Menarca aos 13 anos, com uso prévio de anticoncepcional por mais de 10 anos, interrompido nos últimos três meses, nuligesta. Não é tabagista ou etilista e referiu sedentarismo.

O tratamento do câncer de mama evoluiu nas últimas décadas, conferindo às mulheres um aumento de sobrevida e a possibilidade de individualizar o tratamento.

Ao exame físico, notou-se adensamento e equimose periareolar em mama direita, pela biópsia percutânea recentemente realizada, sem evidência de linfadenomegalias. Mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética das mamas mostraram nódulo em região retroareolar de mama direita, 1,2 cm, suspeito, curva tipo 1 em exame de ressonância. O laudo de exame histopatológico descreveu carcinoma invasivo do tipo não especial, grau 2, e o exame imunohistoquímico evidenciou RE 100% (+++), RP 100% (+++), HER-2 negativo, Ki-67 10%, Ck5/6 negativo e EGFR negativo, inferindo perfil luminal A. Os exames de estadiamento sistêmico não identificaram metástase à distância.

Considerando o estadiamento clínico (T1c N0 M0) e perfil imunohistoquímico, optou-se pelo tratamento cirúrgico. Também se sugeriu que a paciente fizesse uma avaliação com geneticista e sequenciamento genético, mas ela preferiu realizar após o tratamento. Diante disso, foi proposto SNOLL (ressecação segmentar em mama direita e biópsia do linfonodo sentinela), cirurgia realizada em 18/12/2019. O exame anatomopatológico evidenciou carcinoma invasivo do tipo não especial, grau 1, 1,3 cm, com carcinoma ductal *in situ* focal, ausência de invasão linfovascular, margens livres e linfonodo sentinela negativo (0/2).

Para decisão do tratamento adjuvante, levando em consideração a idade da paciente e a possibilidade de quimioterapia adjuvante, foi solicitado o Oncotype Dx, que apresentou escore 24. Esse resultado em uma mulher de 29 anos, nuligesta e com desejo de gestação, gerou controvérsias na equipe multiprofissional sobre a indicação da quimioterapia adjuvante.

A paciente foi informada do resultado e procurou diferentes oncologistas para compreender os possíveis benefícios e riscos do tratamento quimioterápico, tendo ouvido, porém, opiniões divergentes sobre a indicação da quimioterapia em sua situação. Decidiu-se, portanto, em comum acordo entre a paciente e a equipe multiprofissional, não realizar a quimioterapia adjuvante, sendo optado prosseguir o tratamento com radioterapia adjuvante e tamoxifeno associado à goserrelina.

A paciente permanece em seguimento, não sendo evidenciado recidiva locorregional ou à distância nesse curto intervalo de tempo. ■

Apesar de o tratamento do câncer de mama ter evoluído bastante nas últimas décadas, há ainda situações em que a decisão de quando iniciar o tratamento pode gerar controvérsia



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

a melhor decisão

Com o teste
oncotype DX[®]
Breast Recurrence Score
é possível
predizer com
segurança o
benefício da
quimioterapia

fl | Genômica

oncotype DX[®]
Breast Recurrence Score

Genomic Health
LIFE. CHANGING.

**EXACT
SCIENCES**

Genomic Health, 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

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



O QUE É?

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.

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)

ASSESSORIA

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

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.

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.





EXPERIÊNCIA oncotype DX[®]

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



Prof. Antonio Carlos Lima Pompeo é Professor Livre-Docente pela FMUSP, Titular de Urologia da FMABC e Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia 2020/21.



A conduta a ser adotada para pacientes com câncer de próstata mudou significativamente nos últimos anos por razões que incluem o melhor conhecimento de seu comportamento biológico e o desenvolvimento de novos exames laboratoriais e de imagem que permitiram caracterizá-lo de maneira mais precisa. Acresce ainda o advento de novas modalidades terapêuticas.

Para casos de tumores localizados, a vigilância ativa (VA), sem tratamento inicial e baseada em exames periódicos no seguimento, é conduta aceita internacionalmente principalmente para pacientes considerados de baixo risco, ou seja, Gleason 6 (3+3/ISUP1), PSA menor que 10 ng/mL e estágio clínico T1-T2a. Em casos selecionados pode ser oferecida também para pacientes com tumores de risco intermediário favorável (3+4/ISUP2). O risco de progressão

nesse regime ao longo do seguimento varia de 30% a 50%. Em casos mais avançados, Gleason (4+3/ISUP3), quando há preponderância do padrão 4, essa conduta não é recomendável pelos altos índices de progressão e perda do momento oportuno da terapia com intenção curativa. Nos pacientes em VA, o tratamento definitivo deve ser oferecido quando

Reconhece-se, na atualidade, que a conduta na neoplasia prostática **deve ser personalizada e sempre compartilhada entre o médico e o paciente** frente às opções existentes

houver evidência de progressão da doença, segundo parâmetros clínicos e laboratoriais (PSA), alterações significativas no exame de imagem e, principalmente, biópsia de controle alterada.

Entre os exames recentes que podem colaborar na seleção de pacientes para conduta conservadora, notadamente em casos limítrofes, está o Oncotype DX. Trata-se de um marcador genômico obtido a partir de células do câncer de próstata presente na biópsia. Ele analisa um painel de 17 genes relacionados com a neoplasia combinado com parâmetros clínicos (idade, PSA, estágio) e exame histopatológico da lesão. O resultado é fornecido na forma de 'escore GPS' que traduz a probabilidade (0 a 100) desse tumor ter agressividade baixa, intermediária ou alta, relacionada à presença de patologia adversa em peça operatória, desenvolvimento de metástases e óbito pelo tumor.

Apresentação de Caso Clínico

Paciente do sexo masculino, 64 anos, assintomático e sem comorbidades, passou por consulta para avaliação urológica. Não relatava antecedentes familiares de câncer de próstata e trazia resultados de PSA alterados (5,1 ng/mL) e uma 2ª amostra, coletada três semanas após, de 5,3 ng/mL. O toque retal revelava aumento prostático (60g) com características de hiperplasia prostática benigna. Solicitada ressonância magnética multiparamétrica, que revelou 2 lesões suspeitas (PI-RADS 4) de 7mm e 6mm no lobo direito da próstata, sem sinais de infiltração extracapsular, vesículas seminais sem anormalidades e linfonodos pélvicos não detectados. A biópsia prostática detectou adenocarcinoma acinar da próstata Gleason 7 (3+4) em 3/18 fragmentos. Procedimento convencional, não havia disponibilidade de biópsia por fusão.

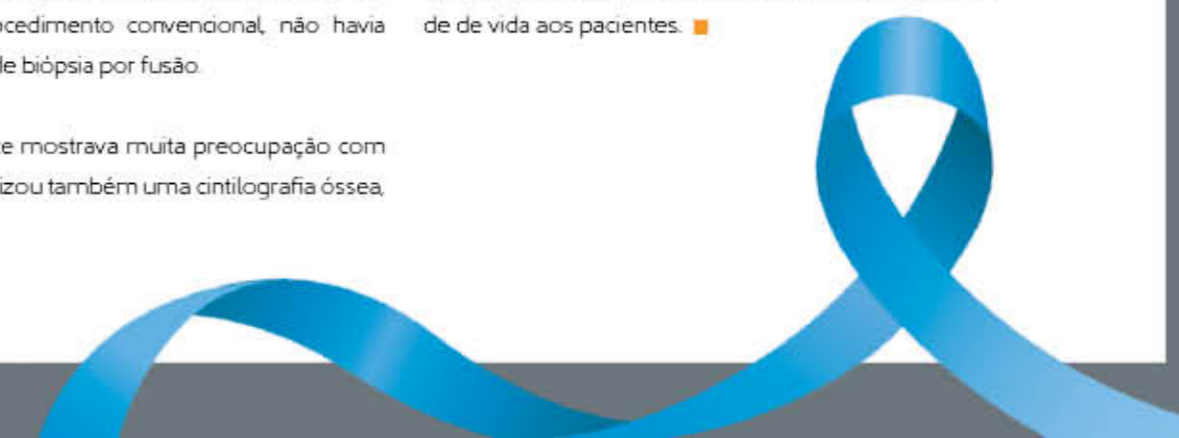
Como o paciente mostrava muita preocupação com metástases, realizou também uma cintilografia óssea,

que foi normal. Estabelecido o diagnóstico de tumor de risco intermediário favorável (T1c/ISUP2), discutiu-se a conduta oferecendo ao paciente as opções de tratamento cirúrgico (prostatectomia radical), radioterapia e aventou-se, também, a possibilidade do programa de VA com avaliações periódicas, embora para o caso não fosse o ideal por conta dos riscos de progressão do tumor. Justificamos que o grupo mais indicado para esta conduta seria aquele com Gleason (3+3/ISUP1).

O paciente, preocupado com eventuais efeitos colaterais das terapias oferecidas, como impotência e incontinência, questionou a existência de algum exame que poderia dar uma melhor visão prognóstica caso optasse por conduta conservadora. Informamos sobre o Oncotype DX que seria realizado a partir do material da biópsia já efetuada, o que teve aceitação pelo paciente. O resultado foi GPS 10, considerado dentro da faixa de baixo risco de progressão.

Analisados todos os parâmetros, o paciente optou pela conduta conservadora (VA). Em monitorização periódica há três anos, apresentou, após o primeiro ano, pequena elevação do PSA (6,1 ng/mL), mas com toque retal/ressonância magnética inalterados e biópsia semelhante ao padrão inicial. Nos anos seguintes (2º e 3º) a neoplasia mostrou-se estável sob o ponto de vista do PSA (atual 6,6 ng/mL) e da ressonância magnética. Nesse contexto, não aceitou nova biópsia.

Esse caso ilustra que, além dos parâmetros clínicos e laboratoriais convencionais, o emprego de novos marcadores (validados) permite aos médicos oferecer mais, e com maior segurança, procedimentos terapêuticos menos invasivos, o que favorece melhor qualidade de vida aos pacientes. ■



oncotypeDX[®]

Genomic Prostate Score

PARA SEUS PACIENTES COM
GLEASON SCORE DE 3 + 3 E 3 + 4

Decisões mais precisas relacionadas ao câncer de próstata

Oncotype DX[®] é um teste que analisa informações quantitativas sobre o nível de expressão de um conjunto de genes associados a cada neoplasia e são combinadas por meio de um algoritmo

matemático, resultando em escores que contribuem para a escolha terapêutica mais individualizada do tratamento de tumores de mama (invasivo e ductal *In situ*), próstata e cólon.

Tumor	Indicação	Amostra	Genes analisados	Observações
Câncer de próstata	Tumor recém-diagnosticado	Material de biópsia	AZGPI, KLK2, SRD5A2, FAMI3C, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, TPX2, BGN, COL1A1, SFRP4 • Genes de referência: ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, PGK1	Tem impacto no momento do diagnóstico, podendo distinguir um tumor indolente de um agressivo, sendo relevante na decisão entre vigilância ativa (<i>active surveillance</i>) versus tratamento imediato (cirurgia ou radioterapia).



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 a+.

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

NECESSITA DE APOIO? FALE DIRETAMENTE COM NOSSOS CONSULTORES:

Karla Ortiz
karla.ortiz@grupofleury.com.br
☎ 11 94395 2405

Luis Alexandre Pires
luis.pires@grupofleury.com.br
☎ 11 99641 7763

fl | Genômica

oncotypeDX[®]
Genomic Prostate Score

Genomic Health
LIFE. CHANGING.

EXACT
SCIENCES

Genomic Health, 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

Paixão pelas pessoas e pelo que fazemos.

5
ANOS
Grupo Fleury



pupilla

ANTIDEPRESSIVOS E SEUS EFEITOS ADVERSOS EM IDOSOS

Carlos Eduardo Pompilio* e Hassan Rahhal**

Depressão é uma doença extremamente prevalente, sendo encontrada em 15-20% de pacientes acima de 65 anos de idade em cuidados ambulatoriais nos EUA e ultrapassando 50% ao se considerar essa população institucionalizada. Ao se escolher o tratamento medicamentoso da depressão, um dos fatores a se considerar é quais são os eventos adversos daquele medicamento em questão. Como alguns eventos podem ocorrer com maior prevalência em idosos ou mesmo podem ser mais preocupantes nessa população, Sobieraj DM et cols realizaram uma revisão sistemática sobre o assunto.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI; citalopram, escitalopram, fluoxetina) e inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (SNRI; duloxetina, venlafaxina) foram associados à maior taxa de interrupção do tratamento que placebo, sugerindo que essas classes geram algum tipo de evento adverso ou mal estar nos pacientes. Apesar disso, os SSRI foram os medicamentos com a taxa geral de eventos adversos mais similares ao placebo. Dentre os SNRI, a duloxetina foi identificada com maior risco de queda e a venlafaxina foi associada, além de um risco aumentado de queda,

também a fraturas e mortalidade. A mirtazapina, frequentemente prescrita a idosos, foi associada com menor chance de interrupção do tratamento ao ser comparada com a paroxetina, mas com maior risco de mortalidade global, quedas e fraturas. Enquanto a trazodona foi associada com maior risco de quedas e mortalidade global.

Essas informações não devem ser consideradas como relações de causa e efeito, ou seja, pacientes idosos que iniciam mirtazapina não necessariamente irão começar a cair. Na verdade, esses dados devem ajudar no processo de decisão da prescrição médica e sensibilizar médicos e médicas a reconhecer que todos os antidepressivos podem e frequentemente geram eventos adversos nos pacientes que os utilizam.

***Carlos Eduardo Pompilio** é médico formado pela Universidade de São Paulo, com residência em Clínica Médica e doutorado em Anatomia Patológica pela USP. Médico assistente do Departamento de Clínica Médica, Disciplina da Clínica Geral do Hospital das Clínicas da FMUSP. Coordenador do Grupo de Estudos e Pesquisa em Literatura, Narrativa e Medicina (GENAM) da Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da USP.

** **Hassan Rahhal** é Médico formado pela Universidade Federal Fluminense, residência e preceptor em Clínica Médica (Medicina Interna) pelo Hospital das Clínicas da FMUSP. Atualmente é médico das Disciplinas de Emergências Clínicas e Clínica Geral do HCFMUSP, além de Hospitalista no Hospital Sírio-Libânes.

Gostou DESSE CONTEÚDO?

Esse e muitos outros conteúdos originais em saúde e importantes acontecimentos do mundo médico, como artigos, opiniões, podcasts e masterclasses estão disponíveis na Pupilla, plataforma de educação médica desenvolvida a partir da atuação do Grupo Fleury com o objetivo de reinventar o acesso aos conteúdos de saúde no Brasil.

Moderna, multidisciplinar e com conteúdo em multiformato, a plataforma une a curadoria médica e tecnológica para levar conteúdo de alta qualidade a médicos, residentes e estudantes de graduação brasileiros. Vale ressaltar que a proposta da Pupilla é ofertar uma variedade de formato textos, áudios e vídeos, para se adequar à necessidade de seu público.

Como TER ACESSO?

Ter acesso a todo esse conteúdo é fácil e rápido. Basta acessar o site da plataforma www.pupilla.com e cadastrar seu nome e e-mail. Em seguida você deve selecionar suas áreas de interesse. Esse passo é muito importante, pois por meio dessa seleção você receberá muitas sugestões de conteúdos que atendam sua necessidade. Finalizada essa etapa você já poderá navegar pelo amplo conteúdo disponibilizado na plataforma, customizado para atender as necessidades de cada um.

Atualize-se com experts da comunidade médica

Uma plataforma inovadora com a qualidade e credibilidade que só uma empresa com quase 100 anos de experiência pode oferecer.

**CONTEÚDOS
DE QUALIDADE**
FEITOS POR GRANDES
NOMES DA MEDICINA

Conheça mais sobre as especialidades:

- Cardiologia
- Clínica Médica
- Radiologia

Em breve:

- Ginecologia/Obstetrícia
- Pediatria

DIFERENCIAIS

Qualidade

A plataforma oferece artigos, opiniões, atualidades, recomendações, pupillaClass e podcasts.

Credibilidade

Curadoria de profissionais renomados responsáveis por liderar os conteúdos de suas respectivas verticais.

Diversos formatos

O conteúdo é oferecido em formatos de textos, áudios e vídeos, adequando-se à rotina e necessidade dos médicos.

Centralização

Conteúdo amplo e de qualidade em um único lugar.

Acesso fácil e rápido

Acesse o site, informe nome e e-mail, crie uma senha, e tenha acesso a vários conteúdos gratuitos.

Tecnologia

Por meio de tecnologia e algoritmos de buscas validados pelos KOLs, a Pupilla rastreia os mais novos e relevantes artigos e publicações dos principais periódicos nacionais e internacionais.



Saiba mais acessando o nosso site:
www.pupilla.com

[/pupilla.educacao](https://www.facebook.com/pupilla.educacao) [@pupilla.educacao](https://www.instagram.com/pupilla.educacao)

pupilla
DE MÉDICO PARA MÉDICO

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
joelho



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.mskrad.com.br/blog



1

Em quais casos seria mais aconselhável a realização da RM do joelho em aparelho de alto campo?

Apesar de muitos aparelhos de baixo campo permitirem o diagnóstico de muitas das lesões do joelho encontradas na prática clínica diária (figura 11), a sua resolução espacial ainda é bem inferior aos aparelhos de alto campo. Isto pode fazer diferença quando há suspeita de lesões que necessitam de maior resolução para melhor avaliação, como é o caso, por exemplo, das alterações das cartilagens articulares (figura 12), nas lesões de estruturas mais finas, como os ligamentos dos cantos posteriores do joelho e na pesquisa de alguns tipos de rotura meniscal, como pequenas lesões radiais e nova rotura em menisco operado, que podem não ser detectadas em aparelhos de baixo campo (figura 13). A avaliação das lesões tumorais também deve ser realizada em aparelhos de alto campo, pois estes equipamentos possuem recursos adicionais, como sequências de difusão e perfusão, que podem ser úteis na caracterização de alguns tipos de tumores e na avaliação da resposta ao tratamento.



2

O material metálico utilizado nas reconstruções ligamentares prejudica a avaliação da integridade dos enxertos na RM?

Os novos materiais cirúrgicos e o avanço dos equipamentos de RM permitem que os enxertos do ligamento cruzado anterior sejam avaliados de forma satisfatória com a RM, devido à redução dos artefatos de susceptibilidade magnética.



3

Na avaliação das estruturas ósseas do joelho o ideal é a solicitação de RM ou TC?

A TC multidetectores permite reconstruções multiplanares e 3D de alta definição (figura 15), que facilitam o planejamento cirúrgico, principalmente nos casos de fraturas complexas, multifragmentares, com diástase, desvio e/ou depressão articular. Por outro lado, a RM permite a identificação de fraturas radiograficamente ocultas (figura 16), que também podem passar despercebidas na TC, principalmente nos casos de fraturas por estresse. Apesar da TC oferecer maior definição da cortical óssea e apresentar maior acurácia na detecção de fragmentos deslocados, a RM permite também a avaliação dos tendões, ligamentos, cartilagens e meniscos. Em diversos casos a TC e a RM são complementares, sendo útil a solicitação de ambos os exames.



4

É possível o estudo da relação femoropatelar por RM, incluindo as medidas da distância TA-GT e dos ângulos habitualmente realizadas por tomografia computadorizada?

O exame tradicional para a avaliação femoropatelar ainda é a tomografia computadorizada, mas existe uma tendência em adaptar medidas tomográficas para a RM, como redução de custos (o paciente só seria submetido a um exame) e, principalmente, evitar a exposição à radiação ionizante, principalmente no caso de pacientes jovens. Alguns estudos comparando ambos os métodos demonstraram que não há diferença significativa entre a TC e a RM na avaliação femoropatelar e que a RM seria mais efetiva por permitir a avaliação não só das medidas (figura 17), mas também as alterações concomitantes, como lesões ligamentares, ►



Figura 1.1 A a D: Imagens obtidas em aparelho de magneto aberto em que foi possível o diagnóstico de uma série de lesões: colapsos subcondrais por insuficiência (setas) associados a extenso edema da medula óssea no côndilo femoral medial (figura A) e em ambas as margens do compartimento medial em outro paciente (figura B); lesão do ligamento cruzado anterior (seta curva), bem identificada no plano sagital (figura C) e rotura complexa do menisco lateral (ponta de seta) no mesmo paciente (figura D).

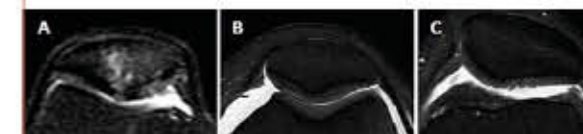


Figura 1.2 A a C: Imagem obtida em aparelho de magneto aberto (figura A), onde é possível identificar lesões mais grosseiras na cartilagem patelar, assim como o edema subcondral no vértice da patela. Entretanto, comparando com imagem de RM realizada em aparelho de alto campo (1,5T) em outro paciente (figura B), cujas cartilagens articulares são normais, é possível verificar que a resolução da imagem é muito superior, o que permite maior acurácia na detecção das alterações condrais, como no caso de irregularidades mais sutis (figura C).



Figura 1.3 A e B: RM do joelho realizada em aparelho de alto campo. Imagem no plano coronal (figura A), mostrando bem a pequena lesão radial no menisco medial (ponta de seta). Imagem no plano coronal oblíquo de outro paciente (figura B), onde é possível observar estirramento do poplíteo (seta), assim como edema no canto posterolateral, associado a lesão no ligamento poplíteofibular (seta curva).



Figura 1.5 A e B: TC de fratura no platô tibial lateral com extensão articular (seta). Reformatação no plano coronal (figura A) e reconstrução 3D com remoção do fêmur (figura B) mostrando bem a extensão da fratura.



Qual o padrão ouro para a avaliação de re-rotura meniscal?

O avanço nos equipamentos de RM também permitiu um grande aumento na acurácia da RM no diagnóstico de novas lesões no menisco operado, em virtude de sua alta resolução. Entretanto, ainda há controvérsias entre os autores, com alguns defendendo que apenas a RM quase sempre é suficiente, enquanto outros afirmam que em vários casos só é possível o diagnóstico de nova rotura com a artroRM, através da entrada do meio de contraste no interior da lesão. Deve ser levado em conta que a qualidade das imagens e a realização de determinadas sequências, como as ponderações DP com supressão de gordura com alta resolução e T2, são cruciais na detecção de novas lesões no menisco operado.



Quando estaria indicada a realização de artroRM do joelho?

Atualmente, a artroRM do joelho costuma ser reservada, principalmente, para os casos com alta suspeita de nova lesão meniscal em paciente já submetido a reparo cirúrgico cuja RM convencional realizada em aparelho de alto campo não foi esclarecedora e em alguns casos de osteocondrite dissecante onde há dúvidas sobre a estabilidade do fragmento.



Costuma ser utilizado contraste venoso na RM do joelho?

Na RM do joelho de rotina não costuma ser utilizado meio de contraste venoso, mas em alguns casos ele pode ser útil, principalmente nas alterações inflamatórias, pelo realce da sinóvia, e quando é necessária a diferenciação entre lesão sólida x cística.



Qual o papel dos "mapas de cartilagem"?

A lesão condral é diagnosticada na RM por alterações de sinal, espessura, contorno e forma da cartilagem hialina, que na ponderação DP com supressão de gordura com alta resolução apresenta aspecto trilaminar - lâmina superficial com hipossinal, lâmina intermediária com hipersinal e lâmina profunda com hipossinal, mais evidentes nas cartilagens com maior espessura, como as da patela e da tróclea. Há alguns anos surgiram novas sequências com o objetivo de avaliar a composição bioquímica da cartilagem, que normalmente é formada por 70% de água e 30% por colágeno tipo II e proteoglicanos. Algumas dessas sequências já estão disponíveis, como o mapa T2, que demonstra áreas de maior ou menor conteúdo de água, dependendo da lesão condral, representada por um mapa em escala de cores, em que o aumento do tempo de relaxamento T2 em área focal na cartilagem é associado a dano na matriz condral. Outras, como o mapa de T1-rho, que avalia a depleção precoce de proteoglicanos, e o d-GMERIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage) adquirido após a administração venosa de contraste que é distribuído para áreas com baixa concentração de glicosaminoglicanos, ainda estão restritas principalmente a centros de pesquisa. O papel dos mapas de cartilagem seria a detecção precoce da lesão condral antes da ocorrência de lesão macroscópica, geralmente com exames seriados de acompanhamento principalmente em atletas antes do surgimento de sintomas, para que possam ser adotadas medidas preventivas para impedir a progressão do dano na cartilagem. Porém, no nosso meio, é bem frequente a solicitação de mapas de cartilagem quando o paciente tem dor e já apresenta alteração visível nas sequências de rotina, situação em que o mapa não teria muito valor, pois a cartilagem já apresenta alteração do sinal, fibrilação, fissuras e/ou erosões, melhor avaliadas na sequência DP com supressão de gordura com boa resolução. ■



Figura 1.6: Fratura por estresse, oculta no RX e na TC. RM no plano coronal, mostrando bem o traço de fratura no platô tibial medial (seta), assim como o extenso edema da medula óssea adjacente.

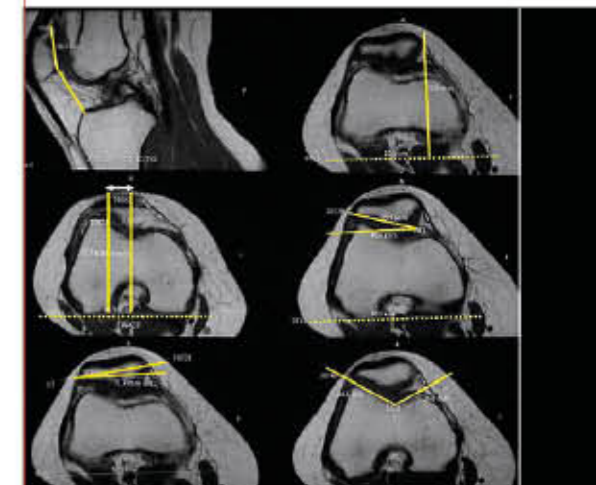


Figura 1.7: Avaliação da instabilidade femoropatelar por RM, onde foram realizadas as medidas mais solicitadas (altura patelar, distância TA-GT, ângulo de inclinação lateral da patela, ângulo da bascula da patela e ângulo do sulco troclear).

Manter a saúde em dia agora está mais fácil

Com o programa de desconto **Instituto Mais Fácil**, você e seus pacientes podem realizar exames laboratoriais e de imagem no **Instituto de Radiologia** com preços diferenciados e condições especiais de pagamento.

Muito Mais Fácil

Oferecemos condições ainda mais especiais para exames de imagem realizados no **período da tarde**, entre eles: ressonância magnética, mamografia, densitometria e muito mais.

E com o programa de desconto **CPC+FÁCIL**, vocês também realizam exames laboratoriais no **Centro de Patologia Clínica** com preços especiais e pagamento facilitado.

Disponível em uma de nossas unidades ou com um de nossos representantes



Se preferir, adquira digitalmente nos sites www.institutomaisfacil.com.br e www.cpcmaisfacil.com.br



Central de Atendimento

☎ 4008.4707/4009.4707

🌐 irn.com.br

📱 [/InstitutoDeRadiologiaOficial](https://www.facebook.com/InstitutoDeRadiologiaOficial)

📱 [@instradiologia](https://www.instagram.com/instradiologia)

📱 [@instradiologia](https://www.instagram.com/instradiologia)

Medicina Nuclear

• Uma gama completa de métodos para diagnósticos de imagem

• Exames realizados por equipamentos modernos: Três gamacâmaras e um PET-CT que proporcionam exames rápidos com a máxima qualidade e segurança

• Terapia com radioisótopos e cirurgia radioguiada

• Cintilografia do miocárdio realizada em apenas um dia

• Equipe altamente qualificada



Central de Atendimento

☎ 4008.4707/4009.4707

🌐 irn.com.br

📱 [/InstitutoDeRadiologiaOficial](https://www.facebook.com/InstitutoDeRadiologiaOficial)

🌐 irn.com.br

📱 [@instradiologia](https://www.instagram.com/instradiologia)

Saúde da Mulher

No **Instituto de Radiologia**, você e suas pacientes encontram soluções completas para Ginecologia e Obstetrícia. Junto do nosso parceiro **CPC**, oferecemos exames laboratoriais e de imagem em um só lugar, realizados em ambientes acolhedores e modernos.

Credibilidade

Equipes especializadas acompanham as pacientes durante os exames, contribuindo para a elaboração de diagnósticos precisos e ágeis.

Comodidade

Ampliamos o nosso serviço de atendimento móvel para realização de exames onde e quando a sua paciente preferir. Além de um portfólio completo de análises clínicas, oferecemos também os serviços de Mapa e Holter para maior conforto de sua paciente.

Exames disponíveis

- ☑ Densitometria óssea
- ☑ Exames laboratoriais
- ☑ Mamografia Digital
- ☑ Medicina Fetal
- ☑ Oncotype DX
- ☑ Painéis genéticos de mama
- ☑ Punção de mama guiada por ultrassonografia
- ☑ Punção de tireoide guiada por ultrassonografia
- ☑ Ressonância magnética de mama
- ☑ Ressonância magnética de pelve
- ☑ Teste pré-natal não invasivo para aneuploidias fetais (NIPT e NIPT ampliado)
- ☑ Ultrassonografias de mama, pelve e transvaginal

Muito + fácil

Junto com o programa **Instituto Mais Fácil**, oferecemos condições ainda mais especiais para exames realizados no **período da tarde**.

Entre os exames com desconto estão: Ressonância magnética, Mamografia, Densitometria, e muito mais...



Exames cardiológicos em dia

Rotina mais saudável!

No **Instituto de Radiologia**, com o nosso parceiro **Centro de Patologia Clínica (CPC)**, mais tecnologia para você e seu paciente. Em um mesmo local, é possível realizar exames laboratoriais e de imagem em ambientes acolhedores com estrutura moderna, garantindo máxima confiança, excelência e agilidade.

Comodidade

Ampliamos o nosso serviço de atendimento móvel para realização de exames onde e quando o seu paciente preferir. Além de um portfólio completo de análises clínicas, oferecemos também os serviços de **Mapa e Holter** para maior conforto de seu paciente.

Cintilografia de Miocárdio

Score de Cálcio

Eletrocardiograma

Holter

Ressonância magnética cardíaca

PET-CT

Painéis Genéticos de Cardiologia

Ecocardiograma

Cintilografia

Teste Ergométrico

Tomografia de Coronárias

Central de Atendimento

4008.4707/4009.4707

[/InstitutoDeRadiologiaOficial](https://www.instagram.com/InstitutoDeRadiologiaOficial)

www.irn.com.br

[@instradiologia](https://www.instagram.com/instradiologia)

Coleta Domiciliar (84) 98141-4682

vacina

Contra a gripe

O **Centro de Patologia Clínica** já começou a campanha de imunização contra a gripe com a vacina quadrivalente, que protege contra dois subtipos de influenza do tipo A e duas linhagens de influenza do tipo B.



Ambiente seguro e acolhedor



Toda a confiança e qualidade do Grupo Fleury



Assessores médicos à disposição

Importante:

Para o público-alvo da campanha de vacinação contra o novo coronavírus, o Ministério da Saúde (MS) preconiza um intervalo mínimo de 14 dias entre a aplicação da vacina contra a gripe e a da vacina contra a Covid-19. Por isso recomenda-se que as pessoas priorizem a vacina contra a Covid-19 e, após duas semanas, agendem a imunização contra o influenza.



Unidade Lima e Silva
Rua Lima e Silva, 2822 - Lagoa Nova

Central de Atendimento

☎ 3215-4700

f /centrodepatologiaclinica

🌐 centrodepatologia.com.br

📷 @centrodepatologia

cp CENTRO DE
patologia clínica
MEDICINA LABORATORIAL

Há 45 anos, três professores universitários transformaram em realidade um sonho antigo ao estabelecer um novo conceito à Patologia Clínica do Estado. O Patologista Dr. Antônio dos Santos Fonseca, o Hematologista Dr. Wilson Cleto de Medeiros e a Farmacêutica

Microbiologista Dra. Sylvia Dantas Fonseca se reuniram para criar o **Centro de Patologia Clínica**, com o propósito de realizar serviços e procedimentos diagnósticos com excelência técnica e ética.

Saiba tudo que o **Centro de Patologia Clínica** pode fazer por você e seus pacientes

O **Centro de Patologia Clínica** fez da capacitação técnica e da valorização dos seus profissionais uma marca registrada e, dos investimentos em modernidade em diagnóstico laboratorial, uma meta permanente.

No segundo semestre de 2019, o **CPC** passou a integrar o Grupo Fleury, uma das mais respeitadas empresas de medicina diagnóstica do País, pela sua atuação ética e sua excelência técnica, médica e em atendimento. Ao lado do Instituto de Radiologia, também pertencente ao Grupo, oferece a melhor solução diagnóstica em exames laboratoriais e imagem para o Rio Grande do Norte.

CONSULTE OS HORÁRIOS
DE FUNCIONAMENTO NO
NOSSO SITE

Atendimento móvel: **CPC vai até você**

Coleta domiciliar de exames laboratoriais em casa, no trabalho ou onde seu paciente preferir, **SEM PAGAR NADA A MAIS POR ISSO!**

ISENÇÃO
DA TAXA DE
VISITA



Portfólio Completo de Análises Clínicas

- Protocolos de segurança reforçados como em nossas unidades
- Equipe qualificada para realizar a coleta nos mais variados públicos
- Agendamento de membros da mesma família em um único dia

Exames disponíveis:

- Bacteriológicos incluindo:
 - Cultura automatizada
- Biomoleculares
- Bioquímicos
- Genéticos, incluindo:
 - CGH Array
 - Exoma
 - FISH para leucemias
 - Oncotype Dx
 - Painéis multigênicos para condições específicas
 - Pesquisa de mutações em genes únicos
 - Teste para Intolerância à lactose e ao glúten (Doença celíaca)
 - Teste pré-natal para aneuploidias (NIPT)
- Hematológicos incluindo:
 - Imunofenotipagens
- Hormonais, incluindo:
 - Provas funcionais (com acompanhamento médico)
- Imunológicos incluindo:
 - Pesquisa de auto-anticorpos
 - Sorologia para doenças infecto-contagiosas
- Parasitológicos
- Toxicológicos
- Urinálise

• Testes para Covid-19

Unidades

MATRIZ/CENTRINHO

Rua Joaquim Manoel, 591 - Petrópolis

Estacionamento com manobrista

CIDADE VERDE

Av Ayrton Senna, 1995 - Shopping
Cidade Verde - Nova Parnamirim

LIMA E SILVA

Rua Lima e Silva, 2822 - Lagoa Nova

MIRASSOL

Rua das Violetas, 603 - Mirassol

ALEXANDRINO

Av Alexandrino de Alencar 398 - Alecrim

Atendimento via drive thru

PARNAMIRIM

Rua Edgar Dantas, 254 (Instituto de Radiologia) - Santos Reis Parnamirim/RN



Central de Atendimento: **3215-4700**

WhatsApp: **(84) 99413-6003**

www.centrodepatologia.com.br

Assessoria Médica:
Dra Kaline Lucena Fonseca
Médica Patologista Clínica
kaline.fonseca@grupofleury.com.br

Conheça
nossos testes
para Covid-19:



Saiba tudo que o Instituto de Radiologia pode fazer por você e seus pacientes

A trajetória do **Instituto de Radiologia** tem raízes sólidas nos seus mais de 50 anos contribuindo para a história da Medicina Diagnóstica do Rio Grande do Norte.

Dentro de sua estratégia de expansão, em 2018, o **Instituto de Radiologia** foi incorporado ao Grupo Fleury, unindo tradição de décadas de prestação de serviços de qualidade à assinatura de excelência técnica, inovação e sustentabilidade de duas marcas referência na Medicina Diagnóstica.

Em 2019, o **Centro de Patologia Clínica** passou a fazer parte do Grupo Fleury, trazendo 45 anos de experiência, confiança e qualidade em exames laboratoriais. Com essa união com CPC, oferecemos a melhor solução diagnóstica do Rio Grande do Norte.

Em 2019, o **Centro de Patologia Clínica** passou a fazer parte do Grupo Fleury, trazendo 45 anos de experiência, confiança e qualidade em exames laboratoriais. Com essa união com CPC, oferecemos a melhor solução diagnóstica do Rio Grande do Norte.

CONSULTE OS HORÁRIOS DE FUNCIONAMENTO NO NOSSO SITE

Atendimento móvel: Instituto de Radiologia vai até você

Coleta domiciliar de exames de Mapa e Holter em casa, no trabalho ou onde seu paciente preferir.

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



Exames de imagem disponíveis:

- Biópsia de Mama
- Biópsia de Próstata
- Biópsia de Próstata por fusão de imagens de RM
- Densitometria Óssea
- Ecocardiograma
- Eletrocardiograma
- Holter
- Mamografia
- Mapa
- Medicina Nuclear
- PET-CT
- Procedimentos em Mamas
- Raios-X Contrastado
- Raios-X Geral
- Ressonância Magnética
- Tomografia Computadorizada
- Ultrassonografia Geral
- Ultrassonografia Gestacional

Unidades

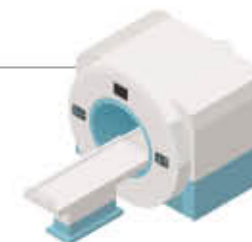
Lagoa Nova
Avenida Lima e Silva,
2.822 – Lagoa Nova, Natal

Parnamirim
Rua Edgar Dantas, 254 –
Santos Reis, Parnamirim

Tirol
Avenida Afonso Pena, 744
– Tirol, Natal

TOMOGRAFIA em horário noturno

Por conta da pandemia e pensando em oferecer ainda mais segurança, estendemos o horário para realização de tomografias no período noturno, até as 22h, na Unidade Tirol.



Nossos **contatos** **4008-4707**
4009-4707

Assessoria Médica:
Felipe Henrique Medeiros Maciel
felipe.maciel@grupofleury.com.br

www.irn.com.br

