



fleury *medicina
e saúde*

revista médica

ano 8 | edição 1 | maio 2020

veja também:

endocrinologia

genética

hematologia

mastologia

medicina fetal

oncologia

reumatologia

Covid-19

Como usar os testes
disponíveis para detectar a
doença e em que pensar como
diagnósticos diferenciais

CUIDE DE SEU PACIENTE DE ONDE ESTIVER

Diante de um momento sem precedentes na história recente e cientes do caráter essencial da área da saúde, o **Fleury criou a plataforma de telemedicina Cuidar Digital**. Essa ferramenta possibilita consultas on-line, de forma totalmente segura e com todas as facilidades de interação digital, como o prontuário eletrônico, que permite a continuidade nos cuidados com a saúde.

Ao se cadastrar no **Cuidar Digital**, você poderá agendar consultas no dia e horário desejado, enviar ao seu paciente um link convite para a consulta, realizar a anamnese na própria ferramenta, acessar o laudo evolutivo do paciente que já tiver histórico de exames feitos no Fleury ou em qualquer uma das marcas do Grupo Fleury e muito mais.

Tudo isso **sem necessidade de download**, de forma gratuita e com a qualidade que você já conhece.

Vale lembrar que, para usar a ferramenta, não é preciso ter nenhum vínculo com o Fleury. E os honorários você mesmo é quem cobra diretamente do paciente, sem intermediação da plataforma.

Saiba mais em: cuidardigital.grupofleury.com.br



Responsável técnico
Dr. Edgar Gil Rizzatti - CRM 94.199

Soluções em meio à pandemia

Ao longo de nossa vida acadêmica, quantos de nós não nos deparamos com colegas e mestres que previam surtos globais de doença. Talvez só não imaginássemos que esse fato estivesse tão palpável. De repente, aquele futuro perigoso, como o passado recente em que não havia penicilina, chegou. Hoje, no entanto, temos a favor a tecnologia e a possibilidade de união de esforços na ciência. Já são quase 700 os estudos sobre a Covid-19 ao redor do mundo e mesmo as experiências dos países que primeiro enfrentaram a pandemia vêm ensinando a cada dia novas lições.

Na Medicina Diagnóstica, por nossa vez, procuramos dar respostas ágeis e, evidentemente, conforme a disponibilidade de insumos importados permitiu, fomos ofertando as soluções aos nossos públicos, primeiro para pacientes hospitalizados, depois para profissionais de saúde e, então, para as unidades. Na matéria principal desta edição, nosso time de especialistas em Infectologia apresenta os diferentes testes implementados pelo Fleury de fevereiro até agora, com o detalhamento da interpretação das sorologias, e chama a atenção para os diagnósticos diferenciais no período de outono-inverno.

Como todas as organizações, também tivemos de nos adaptar, mobilizando equipes de atendimento e enfermagem para as unidades de maior demanda e ampliando alguns serviços, como Pediatria, Medicina Fetal e, claro, o Fleury em Casa, nosso atendimento domiciliar. E também lançamos mão de recursos especiais para ajudar você em sua prática clínica, como o Cuidar Digital, uma plataforma de telemedicina para que possa fazer consultas a distância com seus pacientes, com todo o sigilo e segurança que o Conselho Federal de Medicina exige.

Apesar de tudo, não paramos de trabalhar em outras frentes, como você vai ver nas páginas que se seguem. Afinal, a Covid-19 veio se somar às outras doenças, raras ou frequentes, a que já estamos acostumados – e que não pararam de incidir em meio à pandemia.

Continue contando sempre conosco.
Forte abraço,

Dr. Edgar Gil Rizzatti
Diretor médico | Grupo Fleury



ARQUIVO FLEURY

EXPEDIENTE

ano 8 | edição 1 | maio 2020

RESPONSÁVEL TÉCNICO

Dr. Edgar Gil Rizzatti, CRM 94.199

FALE CONOSCO

E-MAIL
educacaomedica@grupofleury.com.br

INTERNET
www.fleury.com.br/medicos

TELEFONE
55 11 3179 0820

EDITORAS CIENTÍFICAS

Dra. Ana Carolina Silva Chuery
Dra. Barbara Gonçalves da Silva
Dra. Fernanda Aimée Nobre
Dra. Maria do Socorro Pinheiro Margarido

EDITORA EXECUTIVA

Solange Arruda (MTB 45.848)

SUPERVISÃO EDITORIAL

Sandra Vaz Guimarães Sampaio Marcellos

DESIGN GRÁFICO

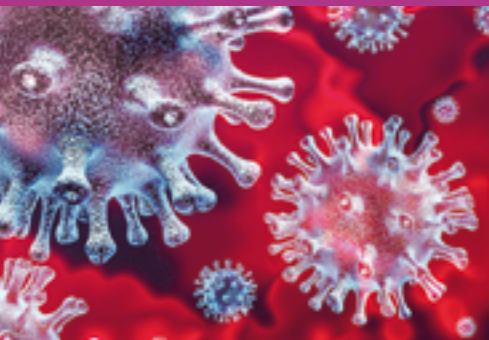
Sérgio Brito

IMPRESSÃO

Leograf

TIRAGEM

10.800 exemplares



GETTY IMAGES

Representação gráfica do SARS-CoV-2.

DÊ O DIAGNÓSTICO

Achado de nódulo de mama em
paciente com fluxo papilar sanguinolento.
Em que pensar antes de neoplasia?

7

PRÁTICA CLÍNICA

Tipo de proteína amiloide pode
ser definido por proteômica baseada
em espectrometria de massas

10

PRÁTICA CLÍNICA

Análise do gene *DPYD* pesquisa
polimorfismos relacionados à
toxicidade a drogas antineoplásicas

12

CAPA

Em tempos de Covid-19, o Fleury se destaca em
soluções diagnósticas para o combate à pandemia.
Na matéria especial, veja tudo que tem sido feito
neste período, dentro e fora do laboratório

16

CONSULTORIA MÉDICA RESPONDE

Qual o melhor exame para confirmar a erradicação
do *Helicobacter pylori* após tratamento?

23

RELATÓRIO INTEGRADO

Parâmetros da ultrassonografia morfológica
do segundo trimestre ajudam a definir o
risco de prematuridade na gestação

24

ATUALIZAÇÃO

Do teste do pezinho aos modernos
exames genéticos: a evolução do diagnóstico
dos erros inatos do metabolismo

28

Alguns dos nossos especialistas que participaram desta edição:



PRÁTICA CLÍNICA / ATUALIZAÇÃO

Dr. Carlos Eugênio Fernandez Andrade
Consultor médico
em Genética



CONSULTORIA RESPONDE / PESQUISA

Dra. Márcia Wehba Esteves Cavichio
Consultora médica
em Gastroenterologia



CAPA

Dra. Carolina dos Santos Lázari
Consultora médica
em Infectologia



PESQUISA

Dra. Maria de Lourdes Chauffaille
Consultora médica
em Hematologia / Citogenética



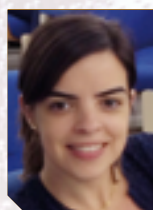
CAPA

Dr. Celso Granato
Consultor médico
em Infectologia



RELATÓRIO INTEGRADO

Dr. Mário Burlacchini de Carvalho
Consultor médico
em Medicina Fetal



ROTEIRO DIAGNÓSTICO

Dra. Christiane Pereira Gouvea
Consultora médica
em Hemostasia



ATUALIZAÇÃO

Dr. Nairo Sumita
Consultor médico
em Bioquímica Clínica



DÊ O DIAGNÓSTICO

Dra. Giselle Guedes Netto de Mello
Consultora médica
em Imagem Mamária



CAPA

Dra. Paola Cappellano Daher
Consultora médica
em Infectologia



ATUALIZAÇÃO

Dr. Gustavo Loureiro
Consultor médico
em Bioquímica Clínica



PRÁTICA CLÍNICA

Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
Consultora médica
em Endocrinologia



PRÁTICA CLÍNICA

Dra. Jussara Bianchi Castelli
Consultora médica
em Patologia Clínica



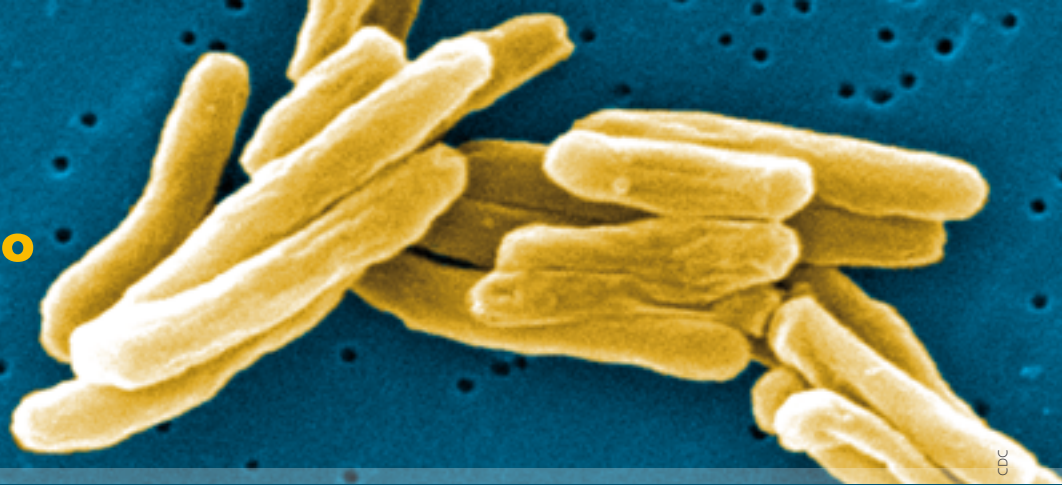
PRÁTICA CLÍNICA / ATUALIZAÇÃO / PESQUISA

Dr. Wagner Antônio da Rosa Baratela
Consultor médico
em Genética



Tuberculose

O mal do século persiste



A tuberculose (TB) ainda configura um problema de saúde pública global. O Ministério da Saúde publicou, em março, mês em que se celebra o dia mundial de combate à doença, um novo boletim epidemiológico sobre a infecção no Brasil.

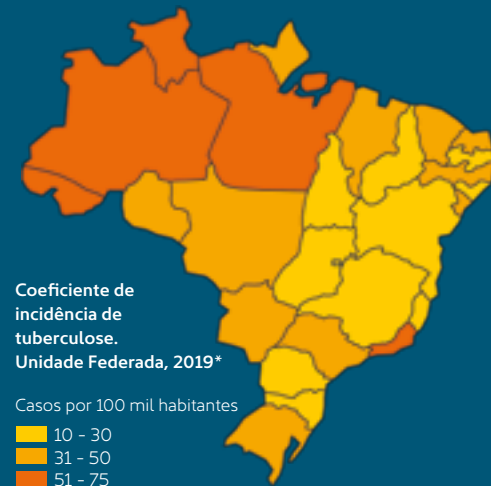
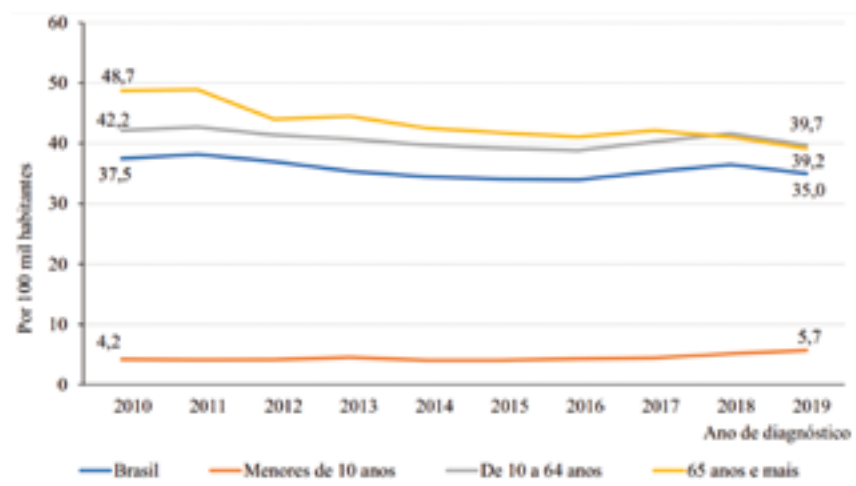
Em 2019, foram diagnosticados no País 73.864 casos novos de TB, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 35 casos por 100 mil habitantes. Embora tenha sido observada uma constante tendência de queda entre 2010 e 2016, tal coeficiente aumentou entre 2017 e 2018 em relação ao período anterior. Os Estados com maior número de casos novos por 100 mil habitantes incluem Rio de Janeiro, Amazonas, Pará, Roraima e Acre.

A proporção de cura no Brasil, analisada para os casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial em 2018, foi de 71,9%. Todas as unidades federativas do Norte e do Sudeste apresentaram percentuais acima do nacional, exceto o Pará e o Rio de Janeiro. Por outro lado, na Paraíba e no Distrito Federal, observaram-se índices menores que 60%. Já entre os casos de retratamento de doença pulmonar confirmados por critério laboratorial em 2018, o percentual de cura do País alcançou 51,9%, bem abaixo dos 90% recomendados pela Organização Mundial de Saúde.

Vale destacar que, de 2010 a 2018, a proporção de casos novos de TB testados para HIV cresceu de forma importante. Em 2019, dados preliminares mostraram que 8,4% dos novos casos foram positivos para o vírus. A Região Sul apresentou as maiores proporções de coinfeção TB-HIV, juntamente com o Estado do Amazonas e com o Distrito Federal.

De acordo com o boletim, o Brasil vem desenvolvendo diversas ações para reduzir a morbimortalidade por TB, como manutenção de altas coberturas vacinais por BCG, ampliação da vigilância e das recomendações de investigação e tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, investimentos para incorporação de novas tecnologias para o enfrentamento da doença pelo Sistema Único de Saúde e implementação de estratégias assistenciais que favoreçam o estabelecimento do vínculo e a adesão, visando tanto ao diagnóstico precoce quanto ao tratamento oportuno, além de proteção social ao indivíduo acometido pela doença.

Coeficiente de incidência de tuberculose geral e por faixa etária (por 100 mil hab.). Brasil, 2010 a 2019*



Fonte geral:
Boletim Epidemiológico Especial
Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde
Número Especial / Mar. 2020

Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas-1-1.pdf>

*Dados preliminares

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.



Fluxo papilar sanguinolento em paciente na menopausa

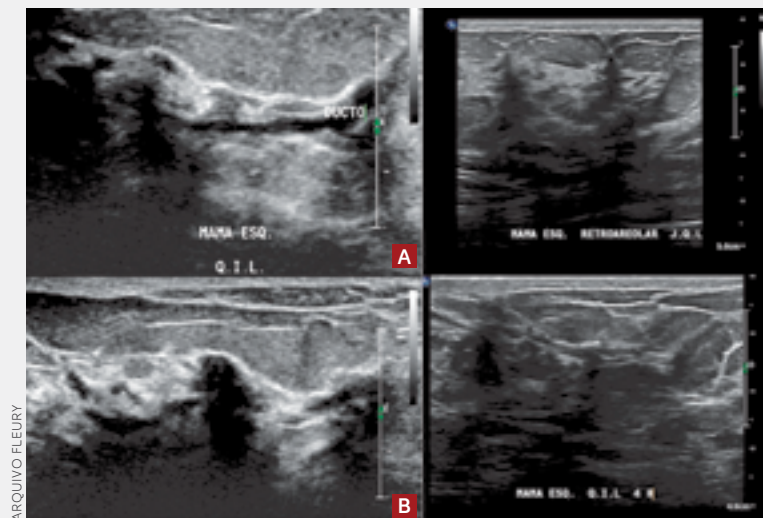
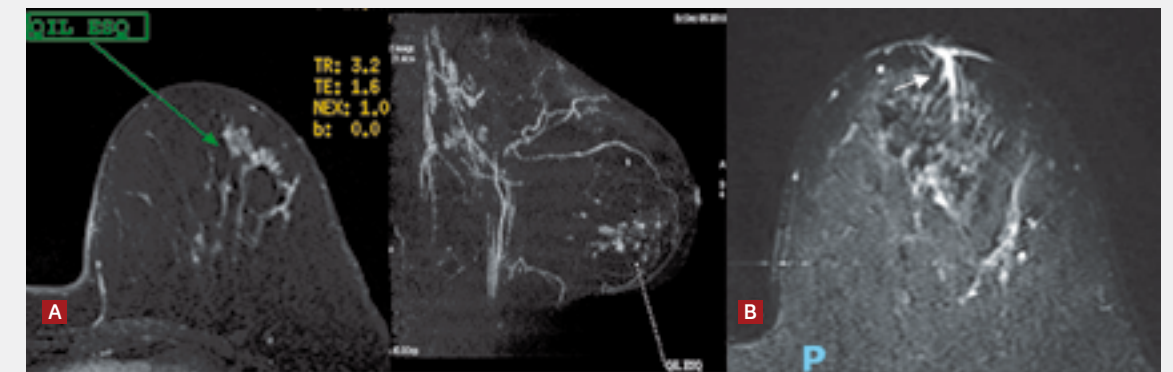
Em que hipótese pensar diante da história clínica e dos exames de imagem?

Mulher de 55 anos, na menopausa e com diabetes, apresentava queixa de fluxo papilar sanguinolento na mama esquerda, iniciado quatro dias antes da consulta. Realizou mamografia e ultrassonografia (US) de mamas, que não mostraram alterações relevantes. O médico, então, solicitou uma ressonância magnética (RM), após a qual foi realizada uma US de *second look*.

Qual o diagnóstico mais provável?

- Carcinoma invasivo
- Papiloma intraductal
- Lobulite linfocítica esclerosante
- Mastite granulomatosa
- Carcinoma *in situ*

Veja a resposta da consultora médica em Imagem Mamária na página 34.



Ressonância magnética: (A) RM em T1 axial pós-contraste, com saturação de gordura, apresentando realce não nodular, segmentar, heterogêneo, com extensão de cerca de 4,0 x 1,8 x 1,8 cm, localizado no terço médio do quadrante inferolateral da mama esquerda, a cerca de 2,5 cm da papila, classificado como ACR BIRADS 4. (B) Discreta ectasia ductal na região retroareolar dessa mama (seta).

US *second look*: área heterogênea hipoeicoica, não nodular, associada a focos de sombra acústica posterior, inespecífica, porém com correlação topográfica com o realce não nodular visto à RM.

Fleury muda a metodologia dos testes de ENA

Exames são feitos agora por imunoenaios em fase sólida, que melhoram a performance da análise e fornecem resultados de forma semiquantitativa

Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade*

Na década de 1960, o diagnóstico das doenças reumáticas autoimunes (DRAI) experimentou grande avanço com a descoberta de vários autoanticorpos clinicamente relevantes. O anti-DNA nativo foi o pioneiro e, a partir daí, tiveram destaque o anti-Sm, o anti-U1-RNP e os anticorpos contra SS-A/Ro e SS-B/La. Em conjunto, tais marcadores recebem o nome de antígenos nucleares extraíveis (ENA, na sigla em inglês), uma vez que são facilmente removidos do núcleo em solução salina isotônica. Mais tarde, os ENA passaram a incluir também o anti-Scl-70 e o anti-Jo-1, ainda que este último seja um antígeno citoplasmático.

Originalmente, os anticorpos anti-ENA eram identificados pelo método de precipitação em gel de agarose (imunodifusão dupla e contraímuno-eletroforese), considerado bastante específico, mas com alguma limitação na sensibilidade. Já na década de 1990, outras técnicas laboratoriais foram desenvolvidas, como os imunoenaios enzimáticos (ELISA) e quimioluminescentes (CLIA), além de variações do western blot.

Os imunoenaios em fase sólida, em geral, apresentam maior sensibilidade que os de precipitação em gel. Contudo, em especial nos primeiros anos, observou-se que exibiam altas taxas de resultados positivos em contextos clínicos não esperados. Dessa forma, ao longo dos últimos 20 anos, os laboratórios produtores dos kits diagnósticos têm trabalhado de modo diligente em busca da melhor performance, reduzindo consideravelmente os falso-positivos.

Novo método respaldado por estudos

Em 2014, o Grupo de Imunologia do Fleury publicou um trabalho que mostrou que o excesso de sensibilidade dos imunoenaios de fase sólida é fortemente responsável pelos resultados falso-positivos. Nesse estudo, que analisou uma grande coorte de pacientes com diagnóstico clínico bem estabelecido de várias DRAI, em comparação a uma miscelânea de doenças não autoimunes e controles saudáveis, ficou demonstrado que o ajuste criterioso do *cut-off* das reações podia elevar substancialmente a es-

pecificidade e o valor preditivo positivo (VPP) dos testes, com moderada redução da sensibilidade.

Recentemente, outro projeto, que empregou coortes clínicas diferentes, reavaliou as últimas gerações dos kits diagnósticos de oito marcas aprovadas pela Anvisa e por agências regulatórias estrangeiras (FDA e EMA), confirmando que o ajuste do *cut-off* contribuiu para melhorar o desempenho dos exames – que, aliás, muito se aperfeiçoaram em relação às versões anteriores.

Diante de tais dados, concluímos que seria possível e desejável migrar os testes para determinação dos autoanticorpos do método de imunoprecipitação em gel para o de imunoenaios de fase sólida. A decisão baseou-se ainda em uma rigorosa análise comparativa dos vários kits disponíveis para cada um dos autoanticorpos, recaindo sobre aqueles com melhor especificidade e VPP após ajuste do *cut-off* por análise de curva ROC, construída em cima de casos clínicos bem definidos.

Assim, a mudança para a metodologia de imunoenaios em fase sólida deve manter a especificidade dos testes, aumentando a sensibilidade e diminuindo o prazo dos resultados. Estes, antes fornecidos de forma qualitativa (positivo ou negativo), passam agora à forma semiquantitativa, o que possibilita ao médico ponderar sobre a relevância do achado diante do quadro clínico do paciente, uma vez que as respostas imunitárias são policlonais e variam quantitativamente, conforme o número de linfócitos envolvidos. Em outras palavras, níveis de autoanticorpos próximos aos de *cut-off* do teste devem ser interpretados com parcimônia e têm menor VPP do que níveis mais altos, agregando valor à interpretação dos resultados.



*Luis Eduardo Coelho Andrade é consultor médico do Fleury em Imunologia e Reumatologia. luis.andrade@grupofleury.com.br

endocrinologia

Testosterona: cálculo da fração biodisponível baseia-se nos níveis totais do hormônio e de suas proteínas ligadoras

Atualmente, existem três formas de dosagem de testosterona que apresentam aplicabilidade clínica:

- 1. A testosterona total, que reflete o *pool* total de testosterona circulante do indivíduo: testosterona representada pela fração livre e pela ligada à proteína transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e à albumina;
- 2. A fração livre, que corresponde à testosterona não ligada às proteínas carreadoras (SHBG ou albumina);
- 3. A fração biodisponível, que, por estar ligada somente à albumina, pode ser dissociada mais facilmente do hormônio, o que a torna mais disponível na circulação.

Como os ensaios confiáveis de dosagem direta de testosterona livre ou biodisponível são laboriosos e pouco acessíveis, o cálculo dessas frações por meio de fórmulas configura a alternativa mais viável, no nosso meio. Especificamente quanto à fração biodisponível, o cálculo baseia-se nos níveis de testosterona total e SHBG, segundo Vermeulen, A. et al. *J. Clin. Endocrinol Metab* 84: 3666-72, 1999.



THINKSTOCK

Ficha técnica

Dosagem de testosterona biodisponível

Material: sangue

Método: Ensaio competitivo por eletroquimioluminescência para a dosagem de testosterona e ensaio eletroquimiolumétrico para a dosagem de SHBG.

Restrições na coleta:

Acima de 10 anos, a coleta deve ser feita em até duas horas após o horário habitual de o paciente acordar. O uso de biotina e de suplementos que a contenham deve ser suspenso três dias antes da coleta. É necessário informar os hormônios esteroides eventualmente utilizados.

Valores de referência:

• VR em mulheres

Idade (anos)	ng/dL
20-29	1,9 - 24,0
30-39	1,7 - 18,5
40-49	1,6 - 15,8
50-59	1,6 - 16,6
60-69	1,6 - 16,0
70-79	1,6 - 12,7
80+	1,6 - 11,45

• VR em homens

Idade (anos)	ng/dL
20-29	146,7 - 418,3
30-39	131,6 - 376,3
40-49	119,7 - 354,8
50-59	99,3 - 288,3
60-69	84,1 - 269,9
70-79	74,6 - 251,4
80+	58,4 - 224,4

CONSULTORIA MÉDICA

Dr. José Viana Lima Junior
jose.viana@grupofleury.com.br
Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br
Dra. Milena G. Teles Bezerra
milena.teles@grupofleury.com.br
Dr. Pedro Saddi
pedro.saddi@grupofleury.com.br
Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

Espectrometria de massas combinada à análise por proteômica identifica o tipo de proteína amiloide

A amiloidose é uma doença rara, na qual ocorre deposição de substância amorfa hialina constituída basicamente de proteínas betafibrilares insolúveis, de baixo peso molecular, resistentes à proteólise, glicoproteínas e pentraxina amiloide P sérica na matriz extracelular dos órgãos.

Essas substâncias são conhecidas como proteína amiloide e podem ter diferentes composições químicas. A mais comum é a imunoglobulina de cadeia leve (AL), responsável pela amiloidose AL e produzida por células com capacidade imunológica. Com frequência, há também depósitos da proteína amiloide do tipo A sérica (amiloidose AA) e da transtirretina (amiloidose TTR).

A biópsia de tecido submetida à técnica chamada de “vermelho-congo” ainda é o método confirmatório para o diagnóstico da amiloidose, embora não defina o tipo de proteína depositada – o que é fundamental para direcionar a terapia adequada. Por exemplo, no caso da amiloidose AL, pode ser necessário o transplante de células-tronco hematopoéticas; já na amiloidose familiar (depósito de transtirretina), muitas vezes recorre-se ao transplante hepático.

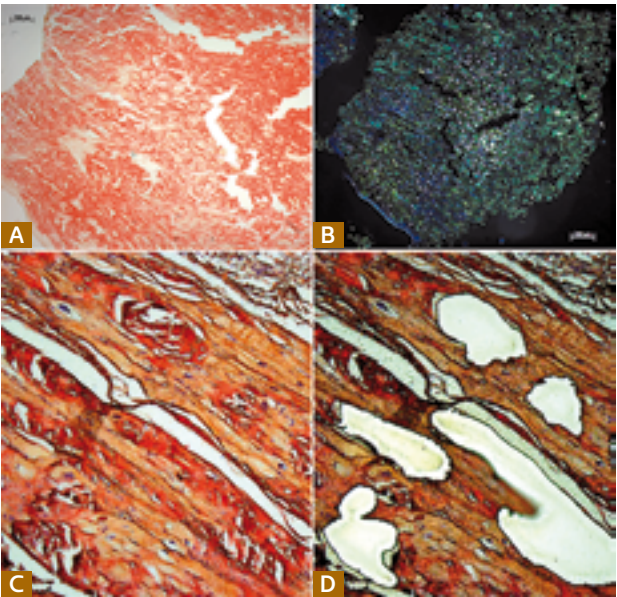
Dentre os exames que fazem essa identificação, a imuno-histoquímica tem sido utilizada como primeira abordagem. No entanto, os resultados variam bastante, a depender das condições de processamento dos tecidos e das imunorreações, muitas vezes não dando segurança ao patologista para o diagnóstico inequívoco do tipo proteico que compõe o amiloide, bem como desgastando o material eventualmente escasso da biópsia no bloco de parafina.

Na verdade, o padrão-ouro para essa determinação é a espectrometria de massas (EM). Por suas características de excelente desempenho, um único ensaio de EM do Fleury detecta muitos tipos de depósito amiloide, as variantes genéticas e as novas proteínas, mostrando-se muito específico na

identificação da matriz proteica que dá origem ao depósito, razão pela qual deve fazer parte da investigação laboratorial de tais casos.

Para evitar outros procedimentos invasivos no paciente, as mesmas amostras da biópsia podem ser utilizadas na análise por EM. Por isso o Fleury padronizou o método de retirada do material incluído em parafina, procedimento usual do médico patologista para possibilitar cortes dos tecidos e analisá-los ao microscópio.

A análise do material é feita por microscopia e, caso detectem depósitos, os patologistas procedem à microdissecção das lâminas e as processam por técnica proteômica baseada em espectrometria de massas de alta resolução para identificar as proteínas presentes nas amostras.



ARQUIVO FLEURY

Ficha técnica

Análise de amiloidose por proteômica em bloco de parafina
Amostras: fragmentos de tecido fixados em formalina a 10% tamponada, que poderão ser embebidos em parafina no Setor de Anatomia Patológica (envio em temperatura ambiente)
Método: espectrometria de massas
Prazo de resultado: em até 30 dias

Cortes histológicos de tecido cardíaco com intenso comprometimento por amiloidose. Em (A), observamos biópsia endomiocárdica corada pelo vermelho-congo. Note a acentuada marcação vermelha no interstício, que apresenta a característica refringência verde-maçã sob luz polarizada em (B). Já (C) e (D) mostram o "antes" e o "depois" de outro caso de amiloidose cardíaca, cujo depósito amiloide foi retirado por microdissecção a laser para análise por espectrometria de massas.

CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Jussara Bianchi Castelli
jussara.castelli@grupofleury.com.br

Fleury dispõe agora de duas plataformas de triagem genômica, uma de 400 mil sondas e outra de 180 mil

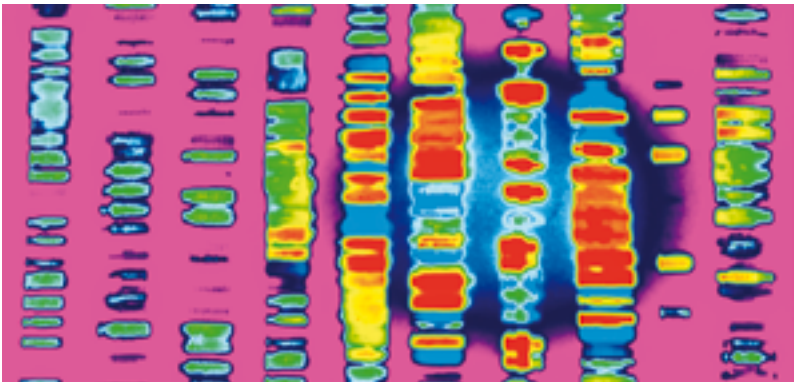
Os rearranjos cromossômicos, que podem resultar em deleções ou duplicações de parte de um cromossomo, usualmente abrangendo vários genes, estão entre as principais causas genéticas de diversos quadros, especialmente os neurológicos de início na infância, que cursam com atraso global do desenvolvimento (AGD), deficiência intelectual (DI) e transtornos do espectro autista (TEA), entre outras manifestações.

As consequências clínicas dessas alterações são, em geral, determinadas pela localização e pelo tipo de rearranjo, bem como pelo seu tamanho e pela função dos genes envolvidos. Com frequência, essas anomalias cromossômicas têm uma extensão muito pequena (<5-10 megabases) para que sejam detectadas pelos métodos citogenéticos convencionais, como o cariótipo. Nesse contexto, a hibridação genômica comparativa por SNP/CGH-*array* ganha destaque e configura um dos métodos de escolha para tal investigação.

Plataforma de triagem genômica de alta resolução, caracterizada por arranjo com sondas para identificação de variação do número de cópias (CNV) e polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), o SNP/CGH-*array* analisa múltiplos *loci* do genoma simultaneamente, sem limitação. Dessa forma, detecta variações no número de cópias gênicas, isodissomia uniparental e perda de heterozigossidade, presentes em síndromes

de microdeleção, microduplicação, falhas de *imprinting* ou rearranjos cromossômicos complexos, constituindo-se em uma ferramenta diagnóstica importante na suspeita de síndromes genéticas.

Para a realização do teste, o Fleury mantém parceria com a Agilent Technologies®, dispondo, assim, de duas plataformas de triagem genômica – SNP/CGH de 180K e SNP/CGH de 400K. Os dois exames têm seus resultados analisados por softwares específicos para essa aplicação e são interpretados pela equipe de Genética Clínica do Fleury, com base no contexto clínico do paciente, o que possibilita uma conclusão mais precisa sobre o quadro e o correto aconselhamento genético da família.



Ficha técnica

SNP/CGH-*array* de 400K e 180K
Amostra: sangue
Métodos: plataforma de triagem genômica de alta resolução (Agilent Technologies®) por arranjo com sondas CNV e SNP
Resultados: Até 30 dias (400K) e até 20 dias (180K)

CONSULTORIA MÉDICA

Dr. Caio Robledo D'Angioli C. Quaio
caio.quaio@grupofleury.com.br
Dr. Carlos Eugênio F. de Andrade
carlos.andrade@grupofleury.com.br
Dra. Caroline Olivati
caroline.olivati@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antônio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

CONHEÇA AS DUAS PLATAFORMAS DE TRIAGEM GENÔMICA OFERECIDAS PELO FLEURY

	SNP/CGH- <i>array</i> 400K	SNP/CGH- <i>array</i> 180K
Plataforma	Agilent Technologies® de 400K	Agilent Technologies® de 180K
Tipo de <i>array</i>	SNP + CGH	SNP + CGH
Número de sondas (<i>probes</i>)	400 mil	180 mil
Distância média geral entre sondas	9,5 kb	6 kb
Cobertura éxon-específica	Sim, para 89% dos genes-alvo	–
Deteção de perda de heterozigossidade	2,5 – 10 Mb	2,5 – 2,5 Mb

Pesquisa de polimorfismos no gene *DPYD* ajuda a determinar risco de toxicidade a drogas antineoplásicas

As fluoropirimidinas, que incluem o 5-fluorouracil, a capecitabina e o tegafur, são uma classe de agentes quimioterápicos usados na prática clínica no tratamento de algumas neoplasias, tais como os carcinomas de cólon, reto, estômago, mama e pâncreas.

Aproximadamente, de 10% a 40% dos pacientes desenvolvem reações de toxicidade graves durante o uso precoce dessas drogas. Tais eventos adversos acabam por levar à interrupção de um tratamento potencialmente efetivo e com frequência demandam hospitalização. A incidência dessas reações adversas pode ser parcialmente explicada por fatores clínicos, como idade e sexo. Contudo, grande parte da variabilidade da tolerância às fluoropirimidinas permanece não completamente esclarecida.

Sabe-se, no entanto, que há fatores genéticos envolvidos, sendo os polimorfismos do gene *DPYD* os mais estudados e com associação já bem estabelecida com os efeitos adversos. Isso porque o *DPYD* codifica a di-hidropirimidina desidrogenase (DPD), principal enzima envolvida na quebra das fluoropirimidinas em metabólitos inativos. Dessa forma, indivíduos que apresentam deficiência da DPD têm um risco significativamente aumentado de sofrerem reações adversas graves a esse grupo de medicações, incluindo aplasia de medula e neurotoxicidade. A estratificação de pacientes elegíveis à terapia com tais drogas com base na genotipagem do *DPYD*, portanto, pode ajudar a prevenir complicações.

O Fleury oferece, em sua rotina, a análise do gene *DPYD* para a pesquisa de seis polimorfismos relacionados com alteração da atividade enzimática da DPD e, consequentemente, com risco aumentado de desenvolvimento de toxicidade às fluoropirimidinas, por parte do paciente, devido à metabolização deficiente da droga. O Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) disponibiliza recomendações para a prescrição dessa classe de quimioterápicos com base no genótipo individual do *DPYD*.

Fenótipo metabolizador provável associado à genotipagem do *DPYD*

Genotipagem do <i>DPYD</i> *	Escore de atividade enzimática	Fenótipo provável	Interpretação sobre o uso das fluoropirimidinas**
Duas cópias de alelos associados à atividade normal da enzima	2	Metabolizador normal	Sem recomendação específica
Uma cópia de alelo associado à atividade normal da enzima + uma cópia de alelo associado à diminuição da atividade enzimática	1,5	Metabolizador intermediário	Risco de eventos adversos graves: recomenda-se ajuste da dose
Uma cópia de alelo associado à atividade normal da enzima + uma cópia de alelo associado à ausência da atividade enzimática ou duas cópias de alelos associados à diminuição da atividade enzimática	1,0	Metabolizador intermediário	Risco de eventos adversos graves: recomenda-se ajuste da dose
Uma cópia de alelo associado à diminuição da atividade enzimática + uma cópia de alelo associado à ausência da atividade enzimática	0,5	Metabolizador pobre	Risco de eventos adversos graves: recomenda-se ajuste da dose ou opção por alternativa terapêutica
Duas cópias de alelos associados à ausência da atividade enzimática	0	Metabolizador pobre	Risco de eventos adversos graves: recomenda-se opção por alternativa terapêutica

*O Fleury oferece a pesquisa de seis polimorfismos do gene *DPYD* associados à alteração da atividade enzimática (ver *ficha técnica*).
**O resultado do teste é acompanhado por um laudo interpretativo.

Fonte: CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD – DPYD genotype-phenotype table. January 2020 update.

Só alguns alelos do *DPYD* impactam a enzima DPD

Diversas variantes do gene *DPYD* têm sido descritas, embora somente algumas pareçam influenciar a atividade da DPD. O alelo *DPYD**1, por exemplo, está associado a uma atividade enzimática adequada; assim, indivíduos que carregam duas cópias desse alelo são considerados metabolizadores normais das fluoropirimidinas. O mesmo vale para os alelos *4, *5, *6 e *9A. Já variantes como a c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1129-5923C>G exibem impacto na função da enzima e consequente relação entre exposição a tais drogas e eventos adversos tóxicos.

Ficha técnica

Pesquisa de polimorfismos no gene *DPYD*

Polimorfismos pesquisados:

- *DPD**2A (c.1905+1G>A)
- *DPD**13 (c.1679T>G)
- rs67376798 (c.2846A>T)
- rs75017182 / HapB3 (c.1129-5923C>G)
- rs115232898 (c.557A>G)
- rs72549303 (c.1898delC)

Metodologia:
Sequenciamento por Sanger das seis variantes descritas

Amostra: sangue periférico

Resultados*:
Acompanhados por um laudo interpretativo, de acordo com a combinação dos polimorfismos encontrados

Prazo: em até cinco dias úteis

*Importante: a análise dos polimorfismos leva a um fenótipo predito, uma vez que outros fatores herdados ou ambientais podem influenciar a forma como um medicamento é metabolizado pelo indivíduo. Assim, o resultado da pesquisa de polimorfismos no gene *DPYD* deve ser interpretado em conjunto com outras informações de importância clínica. Vale salientar que todo medicamento requer cuidadosa monitorização, independentemente dos resultados do exame. Sugere-se, a critério médico, aconselhamento genético.

Referências

Dean L. *Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype*. 2016. In: Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD (última atualização em janeiro 2020).

CONSULTORIA MÉDICA

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

Dra. Caroline Olivati
caroline.olivati@grupofleury.com.br

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

Estudo investiga a mutação do gene da calreticulina (*CALR*) em pacientes com neoplasia mieloproliferativa

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) compreendem um grupo de condições hematológicas diversas, que cursam com leucometria elevada, policitemia, trombocitose e potencial de transformação em leucemia mieloide aguda. Com clínica variada, a precisão diagnóstica é complexa e requer investigação multifacetada. Essas condições favorecem a proliferação de células hematológicas funcionais de uma ou mais linhagens.

Sabe-se que os genes *JAK2*, *CALR* e *MPL* têm papel fundamental na produção das alterações que levam às NMP. No caso de mutação no *CALR*, os dois tipos mais frequentes são deleção de 52 pb (tipo I) e inserção de 5 pb (tipo II). As demais mutações são comumente classificadas como tipo I-símile e tipo II-símile. O tipo de alteração genética determina o prognóstico e a manifestação clínica.

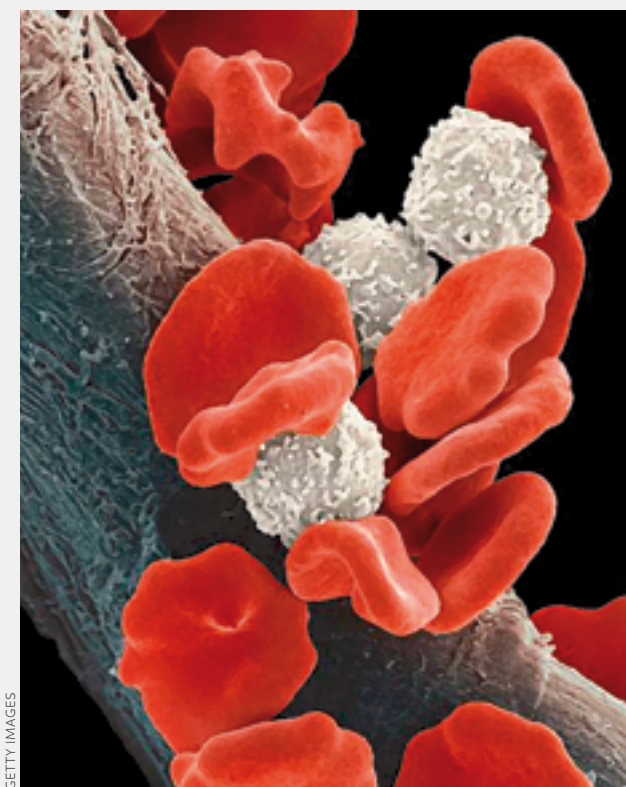
Diante de tal cenário, é de extrema importância a correta identificação dos tipos de mutação que envolvem o

gene *CALR*. Por esse motivo, pesquisadores do Fleury avaliaram a prevalência de mutações do *CALR* em pacientes brasileiros com NMP, tendo realizado um levantamento das amostras testadas por análise molecular de Short Tandem Repeats para o gene, contidas no banco de dados do laboratório, no período de janeiro de 2017 a junho de 2019.

Os autores analisaram 386 amostras de pacientes em investigação de NMP, das quais 74 apresentaram-se mutadas. O sexo feminino foi o mais afetado de forma global (63%). Houve prevalência de deleção de pares de bases (65%) em relação à inserção (35%). Entre o grupo de pacientes com mutação do tipo I, 83% apresentaram del52. Entre os 17% restantes, encontraram-se três casos de del33, dois casos de del9, um caso de del19, um caso de del37 e um caso de del45, que foram classificados quanto à significância clínica em tipo I-símile, tipo II-símile e de significado incerto. A mutação tipo I (65%) prevaleceu em relação à do tipo II (35%). Em todas as amostras positivas para a mutação do *CALR*, não foram identificadas alterações para *JAK2* e/ou *MPL*.

O tipo I está associado à mielofibrose e à trombocitemia com risco de fibrose e o tipo II, à trombocitemia essencial, com baixo risco de trombose e curso clínico indolente. No entanto, o significado do tipo I-símile *versus* tipo II-símile configura ainda motivo de debate. “Dessa forma, a correta identificação dos tipos de mutação do gene *CALR* previamente descritos na literatura é de suma importância, tendo em vista suas diferentes características e consequências”, destaca a consultora médica do Fleury em Hematologia e Citogenética, Maria de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille.

Autores: Laviola GM; Melo JS; Nozawa L; Pereira DCS; Perazzio ASB; Chauffaille MLLF.



GETTY IMAGES

Pesquisa sugere possível existência de outros polimorfismos associados à má absorção da lactose

A lactase é uma enzima digestiva fundamental para a quebra e a absorção da lactose, um dissacarídeo presente no leite e nos seus derivados. Em diversas populações, a concentração de lactase na mucosa intestinal tende a diminuir a partir dos 5 anos de idade, levando, consequentemente, a uma má absorção desse carboidrato.

O polimorfismo C/T-13.910 no gene *MCM6* é uma das variantes propostas como fator preponderante na regulação da expressão da lactase. Enquanto o genótipo C/C está associado com a predisposição à deficiência da lactase, os genótipos T/T e C/T são relacionados com a manutenção da habilidade em digerir o açúcar.

Apesar de tal padrão genético ter sido bem demonstrado em populações caucasianas, não foi observado em indivíduos de origem africana. O Brasil não dispõe de estudos robustos

que permitam alguma conclusão sobre a participação do alelo na propensão à intolerância à lactose.

Dessa forma, com o objetivo de melhor compreender o tema na população brasileira, a equipe de Gastroenterologia do Fleury iniciou um estudo retrospectivo, a partir da base de dados do laboratório, em que comparou os achados da genotipagem do *MCM6* aos resultados do teste funcional de absorção da lactose.

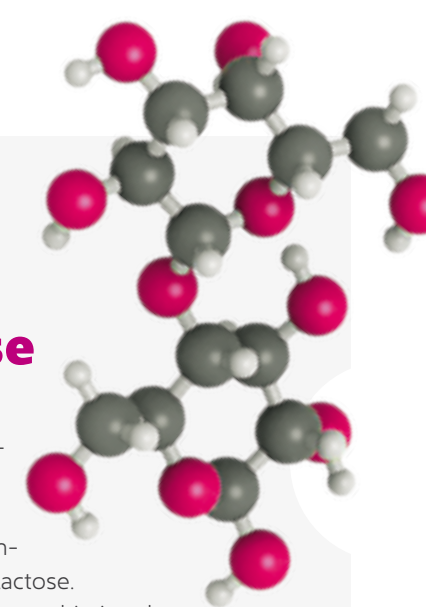
Para tanto, os pesquisadores analisaram informações de 452 pacientes que haviam realizado, no laboratório, ambos os exames. Excluindo aqueles com glicemia de jejum acima de 100 mg/dL ($n = 48$), observou-se que 325 indivíduos (80%) apresentaram genótipo e prova funcional concordantes ($p < 0,00001$). Já entre os casos discordantes ($n = 79$), 32 pacientes exibiram os genótipos C/T ou T/T e prova funcional indicando comprometimento da absorção da lactose e 47 mostraram incremento da glicemia, a despeito do genótipo C/C. Vale considerar que, neste último grupo, havia seis crianças com menos de 10 anos, o que significa que poderiam ainda não ter desenvolvido a deficiência da lactase.

Para a interpretação de resultados de testes que envolvem polimorfismos genéticos, o conhecimento das características da população avaliada é importante, como ressalta a consultora médica em Gastroenterologia do Fleury, Márcia Wehba Cavichio. “Nesse estudo inicial, encontramos uma concordância entre os testes de 80%”, conta. “O grupo de indivíduos que apresentou resultados discordantes nos faz questionar se outros polimorfismos, além do C/T, não poderiam se associar à hipolactasia primária do adulto nos brasileiros, o que estimula a condução de mais estudos em nosso país”, conclui.

Autores: Cavichio MWE; Baratela WAR; Quaio CRAC.



THINKSTOCK





PANDEMIA

Em tempos de

De tempos em tempos, a humanidade é chacoalhada por alguma ameaça invisível. Peste negra, gripe espanhola, varíola, gripe suína, ebola e, agora, Covid-19, entre outras que já varreram o globo. Não sabemos ainda qual vai ser o saldo final desta pandemia. Pelos trabalhos publicados até agora e pela experiência clínica, laboratorial e acadêmica acumulada no mundo, a princípio concluímos apenas que precisamos testar amplamente a população, tanto os sintomáticos, para confirmação diagnóstica, quanto os contatos assintomáticos, para isolamento precoce. Além disso, a pesquisa de anticorpos também pode orientar a avaliação da imunidade da população e as decisões sobre a retomada de atividades econômicas e sociais.

O Fleury se mobilizou rapidamente. Assim que a Organização Mundial de Saúde decretou situação de emergência em decorrência da Covid-19, em fevereiro, o laboratório pôs em rotina seu teste molecular de RT-PCR, capaz de identificar material genético do SARS-CoV-2, e, logo em seguida, três diferentes exames sorológicos para a pesquisa de anticorpos contra o novo coronavírus, sendo um deles o teste rápido.

A princípio, o exame de RT-PCR foi reservado apenas para pacientes hospitalizados e as sorologias, apenas para profissionais de saúde. Atualmente, a oferta está regularizada, mas, para garantir a segurança dos demais pacientes que continuam indo às unidades para fazer seus exames, a pesquisa do RNA do vírus é colhida por sistema de *drive thru*.

Responsabilidade social

Além de seguir buscando novas abordagens diagnósticas, o Fleury não parou de contribuir com diversas frentes de trabalho, sempre com instituições de ensino e pesquisa, hospitais públicos e privados e entidades setoriais. Com esses parceiros, vem tomando parte de protocolos de pesquisa científica, de validação técnica de exames e de transferência de tecnologia.

Em uma dessas iniciativas, juntou-se à Câmara Brasileira de Diagnóstico Laboratorial, à Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e à Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica para validação de testes rápidos. O objetivo é estabelecer parâmetros mínimos de sensibili-

dade recomendados para o diagnóstico populacional do coronavírus no País. Também compartilha conhecimento sobre a Covid-19 com a comunidade médica, em atividades gratuitas de educação ([acesse em www.aulasfleury.com.br](http://www.aulasfleury.com.br)), além de produzir conteúdo para a população geral.

Na área de diagnóstico por imagem, o Fleury atua com um consórcio de hospitais e empresas de tecnologia coordenados pelo Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), com o intuito de validar algoritmos para identificação de sinais indicativos de Covid-19 em tomografias de tórax.

Já no Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS, é um dos laboratórios parceiros para fazer os exames em pacientes graves e moderados que estão no protocolo de uso experimental de hidroxicloroquina e azitromicina, para definir a eficácia e a segurança dessas drogas no tratamento da Covid-19. Para completar, transferiu tecnologia para que a Fundação Hemocentro Ribeirão Preto, vinculada à FMUSP, e a Universidade Federal de São Carlos pudessem realizar os testes moleculares para detecção do RNA do SARS-CoV-2.

Por fim, em parceria com Ibope Inteligência, Instituto Semeia, cientistas da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal de São Paulo e com o biólogo Fernando Reinach, o Fleury faz parte de um projeto-piloto de pesquisa para estimar o percentual de pessoas infectadas no Brasil, a partir de amostras de sangue, objetivando avaliar o padrão geográfico da circulação do vírus e a imunidade da população exposta.

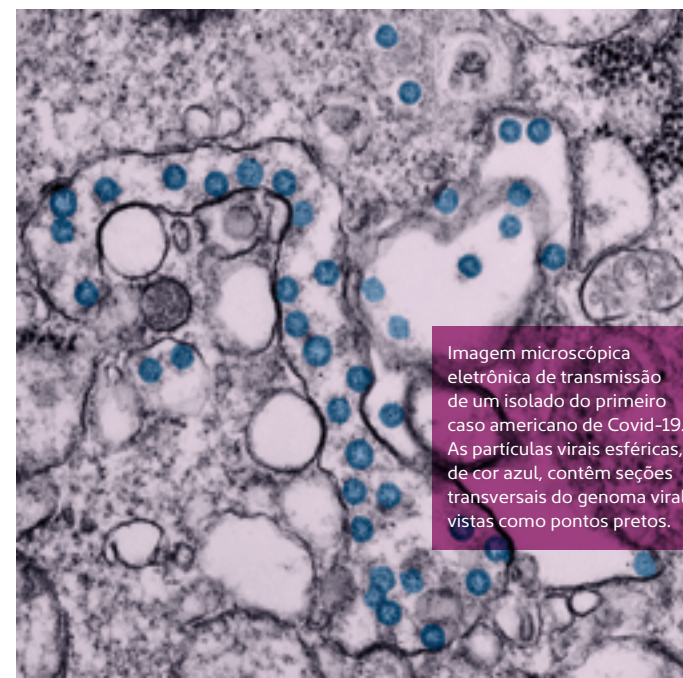


Imagem microscópica eletrônica de transmissão de um isolado do primeiro caso americano de Covid-19. As partículas virais esféricas, de cor azul, contêm seções transversais do genoma viral, vistas como pontos pretos.

Quadro clínico do vírus da vez

O SARS-CoV-2 provoca amplo espectro clínico, variando de infecção assintomática a insuficiência respiratória e quadros sistêmicos graves. Quando presentes, os sintomas surgem, em média, de quatro a cinco dias após a exposição. Em 80% dos casos, no entanto, são leves e incluem febre, fadiga e tosse seca. Têm sido relatadas alterações no paladar e no olfato, assim como manifestações gastrointestinais. Cefaleia, coriza e dor de garganta são menos comuns. A dispneia afeta 20-30% dos pacientes, tipicamente após cinco a oito dias do início dos sintomas. A progressão desse quadro para a síndrome respiratória aguda grave pode ser rápida e configura a principal causa de morte, seguida de sepse, complicações cardíacas e infecção secundária.

Embora varie, a letalidade alcança entre 2% e 3%. A doença grave e fatal pode ocorrer em qualquer idade, com risco aumentado em alguns grupos, como os maiores de 60 anos e os portadores de diabetes mellitus e doenças cardíacas. Indivíduos com quadros leves a moderados melhoram em duas semanas, enquanto os casos graves demandam de três a seis semanas de hospitalização e convalescença. No Brasil, há relatos de pacientes com 25 e até 40 dias de UTI.

→ Diagnóstico

RT-PCR

O teste molecular considerado padrão-ouro no diagnóstico da Covid-19 é a RT-PCR. Apesar de a dinâmica de eliminação do agente nas diversas matrizes biológicas ainda ser pouco conhecida, estudos recentes demonstraram que o pico de sensibilidade do teste em amostras de raspado (*swab*) naso e orofaríngeo ocorre entre três e sete dias após o começo dos sintomas. Em pacientes em fases mais avançadas da infecção e/ou com comprometimento pulmonar, a sensibilidade do teste pode ser maior em amostras de escarro ou secreção traqueal. O lavado broncoalveolar, embora ofereça maior sensibilidade, tem sido desencorajado em virtude do maior risco de formação de aerossóis e contágio para as equipes assistentes.

O papel da PCR para monitoramento da excreção viral e critério para suspensão de isolamento ainda é controverso. A persistência de resultado positivo após melhora dos sintomas não indica necessariamente que o indivíduo ainda seja transmissor da infecção, pois pode corresponder apenas à replicação de RNA livre, sem que haja produção de partículas virais completas infectantes.

As eventuais causas de falso-negativo incluem coleta inadequada, tempo decorrido entre o início dos sintomas e o momento da coleta e excreção viral com baixa carga e/ou intermitente. De qualquer modo, sempre que persistir a hipótese diagnóstica em paciente com resultado positivo, pode ser recomendada a coleta de nova amostra para o teste.

→ Sorologia

A sorologia pode ser uma ferramenta útil para testagem populacional, desde que se tomem os devidos cuidados para a interpretação do resultado. Para os sintomáticos, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a coleta deve ser considerado. Para os assintomáticos, seu papel ainda não é completamente conhecido. O exame pode ser efetuado pelo método imunoenzimático e por quimioluminescência. Há também a versão rápida (*vide quadro a seguir*).



Testes disponíveis para o diagnóstico da Covid-19

EXAME	DETECÇÃO QUALITATIVA DE SARS-CoV-2 POR PCR, VÁRIOS MATERIAIS	COVID-19, ANTICORPOS IgA E IgG, SORO	COVID-19, ANTICORPOS IgM E IgG, POR QUIMIOLUMINESCÊNCIA	COVID-19, TESTE RÁPIDO, SORO
MÉTODO	Reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR)	Ensaio imunoenzimático (Elisa), feito em plataforma semiautomatizada laboratorial (kit comercial)	Quimioluminescência (CLIA) em plataforma automatizada laboratorial (kit comercial)	Imunocromatografia de fluxo lateral – teste rápido
MATERIAL PREFERENCIAL	- Raspado (<i>swab</i>) de nasofaringe - Escarro - Secreção traqueal	Soro	Soro	Soro
OUTROS MATERIAIS	- Raspado (<i>swab</i>) nasal profundo combinado a raspado de orofaringe - Lavado de nasofaringe - Lavado broncoalveolar	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
ALVOS PESQUISADOS	RNA do SARS-CoV-2	Anticorpos IgA e IgG	Anticorpos IgM e IgG	Anticorpos IgM e IgG
SENSIBILIDADE (S)	Sensibilidade analítica: limite de detecção de 100 cópias/mL. A sensibilidade clínica é variável conforme o dia da coleta em relação ao início dos sintomas, tipo de amostra, manifestações clínicas do paciente e qualidade pré-técnica da amostra. Raspado (<i>swab</i>) nasofaríngeo: pico de sensibilidade no 4º dia. Escarro/secreção traqueal: pico de sensibilidade no 11º dia. Recomendações: - Aguardar 3º ou 4º dia para coletar o primeiro teste. - Repetir em 48h se o resultado for negativo e persistir a suspeita. - Preferir escarro ou secreção traqueal a partir da segunda semana em pacientes com envolvimento pulmonar.	A literatura científica traz dados ainda heterogêneos sobre a resposta humoral contra o SARS-CoV-2. Para a detecção de IgA, foi descrita mediana de cinco dias a partir do início dos sintomas. Acima de 92% dos pacientes estudados apresentaram IgA positiva até sete dias¹. Já para a soroconversão de IgG, observou-se mediana de 12 dias a partir do início dos sintomas. Mais de 95% dos pacientes estudados exibiram resultado positivo entre 17 e 19 dias². Esses intervalos precisam ser considerados na interpretação dos resultados. Dados de validação interna no Fleury: - A sensibilidade deste teste foi validada com amostras de soro de 57 pacientes hospitalizados com Covid-19, confirmada por PCR, colhidas 12 dias após o início dos sintomas, em média. IgA S = 95% e IgG S = 77% - Análise de subgrupo com mais de 14 dias de evolução (13 amostras): IgA S = 100% e IgG S = 92% A sensibilidade do teste não foi avaliada em pacientes oligo ou assintomáticos com infecção por SARS-CoV-2, podendo não se reproduzir o desempenho encontrado para pacientes com quadros clínicos moderados ou graves.	A literatura científica traz dados ainda heterogêneos sobre a resposta humoral contra o SARS-CoV-2. Para a detecção de IgM, foi descrita mediana de cinco dias a partir do início dos sintomas. Acima de 85% dos pacientes estudados apresentaram IgM positiva até sete dias¹. Já para a soroconversão de IgG, observou-se mediana de 12 dias a partir do início dos sintomas. Mais de 95% dos pacientes estudados exibiram resultado positivo entre 17 e 19 dias². Esses intervalos precisam ser considerados na interpretação dos resultados. Dados de validação interna no Fleury: - A sensibilidade deste teste foi validada com amostras de soro de 57 pacientes hospitalizados com Covid-19, confirmada por PCR, colhidas 12 dias após o início dos sintomas, em média. IgM S = 77% e IgG S = 79% - Análise de subgrupo com mais de 14 dias de evolução (13 amostras): IgM S = 77% e IgG S = 92% A sensibilidade do teste não foi avaliada em pacientes oligo ou assintomáticos com infecção por SARS-CoV-2, podendo não se reproduzir o desempenho encontrado para pacientes com quadros clínicos moderados ou graves.	A literatura científica traz dados ainda heterogêneos sobre a resposta humoral contra o SARS-CoV-2. Para a detecção de IgM, foi descrita mediana de cinco dias a partir do início dos sintomas. Mais de 95% dos pacientes estudados exibiram resultado positivo entre 17 e 19 dias². Esses intervalos precisam ser considerados na interpretação dos resultados. Dados de validação interna no Fleury: A sensibilidade deste teste foi validada com amostras de soro de 53 pacientes hospitalizados com Covid-19, confirmada por PCR, colhidas 12 dias após o início dos sintomas, em média. IgM S = 53% e IgG S = 92% A sensibilidade do teste não foi avaliada em pacientes oligo ou assintomáticos com infecção por SARS-CoV-2, podendo não se reproduzir o desempenho encontrado para pacientes com quadros clínicos moderados ou graves.
ESPECIFICIDADE (E)	As sondas utilizadas são específicas para SARS-CoV-2, não havendo detecção cruzada de outros coronavírus.	Segundo dados do fabricante, reatividade cruzada foi observada neste teste, tanto para IgA quanto para IgG, na presença de outros quadros virais, infecção aguda por vírus Epstein-Barr, fator reumatoide, doenças autoimunes e pneumonia bacteriana aguda, bem como em indivíduos que receberam vacina para influenza. O resultado reagente de IgA tem maior valor preditivo positivo para infecção recente se acompanhado de IgG reagente, em comparação à IgA isoladamente reagente.	Anticorpos da classe IgM são naturalmente menos específicos que os da classe IgG, de modo que o resultado reagente de IgM tem maior valor preditivo positivo para infecção recente se acompanhado de IgG reagente, em comparação à IgM isoladamente reagente.	Anticorpos da classe IgM são naturalmente menos específicos que os da classe IgG, de modo que o resultado reagente de IgM tem maior valor preditivo positivo para infecção recente se acompanhado de IgG reagente, em comparação à IgM reagente isoladamente.
1. Guo L <i>et al.</i> Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). <i>Clin Infect Dis</i> (2020). 2. Long, Q, Liu, B, Deng, H <i>et al.</i> Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. <i>Nat Med</i> (2020).				

EXAME	DETECÇÃO QUALITATIVA DE SARS-CoV-2 POR PCR, VÁRIOS MATERIAIS	COVID-19, ANTICORPOS IgA E IgG, SORO	COVID-19, ANTICORPOS IgM E IgG, POR QUIMIOLUMINESCÊNCIA	COVID-19, TESTE RÁPIDO, SORO
ESPECIFICIDADE (E)	Dados de validação interna no Fleury: E = 100%	Dados de validação interna no Fleury: A especificidade deste teste foi validada com 114 amostras de soro, incluindo pacientes hospitalizados com infecção respiratória confirmada por outros vírus, além de doadores de sangue e voluntários assintomáticos recentemente vacinados contra o influenza. IgA E = 91% e IgG E = 96%	Dados de validação interna no Fleury: A especificidade deste teste foi validada com 114 amostras de soro, incluindo pacientes hospitalizados com infecção respiratória confirmada por outros vírus, além de doadores de sangue e voluntários assintomáticos recentemente vacinados contra o influenza. IgM E = 96% e IgG E = 98%	Dados de validação interna no Fleury: A especificidade deste teste foi validada com 63 amostras de soro, incluindo pacientes hospitalizados com infecção respiratória confirmada por outros vírus, além de doadores de sangue e voluntários assintomáticos recentemente vacinados contra o influenza. IgM E = 97% e IgG E = 100%
PRAZO DE RESULTADO	Em até dois dias, incluindo sábados.	Em até dois dias, incluindo sábados.	Em até dois dias, incluindo sábados.	Em até uma hora.
VANTAGENS	A PCR é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da Covid-19, por apresentar alta especificidade, embora a sensibilidade possa ser influenciada por múltiplas variáveis.	- Pode auxiliar o diagnóstico em casos com PCR negativa em que se mantém a suspeita diagnóstica, a partir da segunda ou terceira semana. - É realizada em soro, material de mais fácil coleta e menor risco durante a manipulação. - É possível que a detecção de IgA (imunidade de mucosa) seja mais precoce que a de IgM.	- Pode auxiliar o diagnóstico em casos com PCR negativa em que se mantém a suspeita diagnóstica, a partir da segunda ou terceira semana. - É realizada em soro, material de mais fácil coleta e menor risco durante a manipulação. - Na validação interna, a IgM foi comparativamente mais específica que a IgA.	- Tem resultado rápido. - É realizado em soro, material de mais fácil coleta e menor risco durante a manipulação. - Apresenta desempenho semelhante ao da plataforma laboratorial (quimioluminescência). Entretanto, esses dados de desempenho não podem ser extrapolados para testes de outros fabricantes ou realizados em outros cenários e com outros materiais (sangue total ou de polpa digital).
DESVANTAGENS	- A sensibilidade no raspado (<i>swab</i>) nasofaríngeo pode não ser ideal em pacientes mais graves. - Apresenta valor preditivo negativo baixo em pacientes oligossintomáticos. - Tem valor preditivo negativo decrescente a partir do 7º dia. - Tem papel indefinido em pessoas assintomáticas e para avaliação da excreção viral, para suspensão de isolamento.	- Tem pouca utilidade na primeira semana de doença e sensibilidade variável na segunda semana. - Pode ocorrer reatividade inespecífica, sobretudo de IgA. - A cinética de produção de anticorpos (momento da soroconversão) não é bem estabelecida em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves, podendo ocorrer resultados negativos mesmo em casos anteriormente confirmados por PCR. Desse modo, um único resultado negativo não exclui infecção atual ou pregressa. - O papel protetor dos anticorpos IgG detectados pela técnica de Elisa não está bem estabelecido.	- É pouco útil na primeira semana de doença e apresenta sensibilidade variável na segunda semana. - A cinética de produção de anticorpos (momento da soroconversão) não é bem estabelecida em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves, podendo ocorrer resultados negativos mesmo em casos anteriormente confirmados por PCR. Desse modo, um único resultado negativo não exclui infecção atual ou pregressa. - O papel protetor dos anticorpos IgG detectados pela técnica de quimioluminescência não está bem estabelecido.	- Mostra-se de pouca utilidade na primeira semana de doença e tem sensibilidade variável na segunda semana. - A cinética de produção de anticorpos (momento da soroconversão) não é bem estabelecida em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves, podendo ocorrer resultados negativos mesmo em casos anteriormente confirmados por PCR. Desse modo, um único resultado negativo não exclui infecção atual ou pregressa. - O papel protetor dos anticorpos detectados pela técnica de imunocromatografia não está bem estabelecido. - Trata-se de uma metodologia menos reprodutível, isto é, com maior aplicação como teste de triagem.
INDICAÇÕES	Aplica-se ao diagnóstico da doença aguda sintomática. Se utilizado para avaliar excreção viral, em casos selecionados, realizar dois testes com intervalo de 24 horas e interpretar resultados conforme o tempo de evolução e a resolução do quadro clínico. Ressalva-se que a excreção prolongada de RNA sem sintomas pode não significar transmissibilidade persistente.	Serve para o diagnóstico da doença aguda sintomática em pacientes com PCR negativa, a partir da segunda ou terceira semana de doença. Nesses casos, recomenda-se a coleta a partir do 10º dia de sintomas, preferencialmente a partir do 14º dia. Pode ser indicada na avaliação da infecção pregressa em pessoas com possível exposição recorrente (profissionais de saúde). Nesses casos, recomenda-se a coleta a partir de 14 dias após a exposição de risco.	Serve para o diagnóstico da doença aguda sintomática em pacientes com PCR negativa, a partir da segunda ou terceira semana de doença. Nesses casos, recomenda-se a coleta a partir do 10º dia de sintomas, preferencialmente a partir do 14º dia. Pode ser indicada na avaliação de infecção pregressa em pessoas com possível exposição recorrente (profissionais de saúde). Nesses casos, recomenda-se a coleta a partir de 14 dias após a exposição de risco.	Aplica-se ao diagnóstico da doença aguda sintomática em pacientes com PCR negativa, a partir da segunda ou terceira semana de doença. Nesses casos, recomenda-se a coleta a partir do 10º dia de sintomas, preferencialmente a partir do 14º dia. Pode ser indicado na avaliação da infecção pregressa em pessoas com possível exposição recorrente (profissionais de saúde). Nesses casos, recomenda-se a coleta a partir de 14 dias após a exposição de risco.



Em que pensar além de Covid-19?

O quadro clínico das infecções respiratórias virais é muito semelhante, sendo difícil efetuar o diagnóstico etiológico baseado exclusivamente em critérios clínicos. Só o diagnóstico laboratorial da infecção respiratória e o conhecimento do agente etiológico responsável permitem tratamento adequado e implementação de medidas de prevenção da transmissão da infecção, com particular importância e impacto nos grupos populacionais com risco acrescido. E isso vale para mais de dois terços dos casos de Covid-19. Entre 20-30% evoluem com complicações pulmonares e, desse grupo, um quarto precisa de suporte terapêutico intensivo.

Diagnósticos diferenciais

Rinovírus

Principal causador de resfriado comum, responde por algo em torno de um terço até metade desses quadros em adultos. Esse grupo tende a ter dois a três resfriados por rinovírus ao ano, enquanto as crianças, cerca de 8 a 12 anuais, sendo consideradas um reservatório do vírus. A recorrência é justificada pela existência de mais de cem sorotipos, de modo que um episódio não confere imunidade protetora contra a reinfecção. Em 12% a 20% dos casos, crianças mais velhas e adultos costumam ser assintomáticos. Quando apresentam manifestações, exibem coriza, obstrução nasal, tosse e/ou dor de garganta ou prurido em orofaringe, geralmente sem febre, melhorando em cerca de uma semana. Nas crianças, esses sintomas ocorrem com mais frequência, persistindo por cerca de até dez dias, e pode haver febre. O vírus é capaz de exacerbar a asma e causar pneumonia.

→ Diagnóstico

Pode ser pesquisado apenas pelo painel molecular para a pesquisa simultânea de 18 agentes do trato respiratório por PCR, que tem resultado liberado em um dia útil.

FACILITADOR DE INTERPRETAÇÃO DAS SOROLOGIAS PARA COVID-19

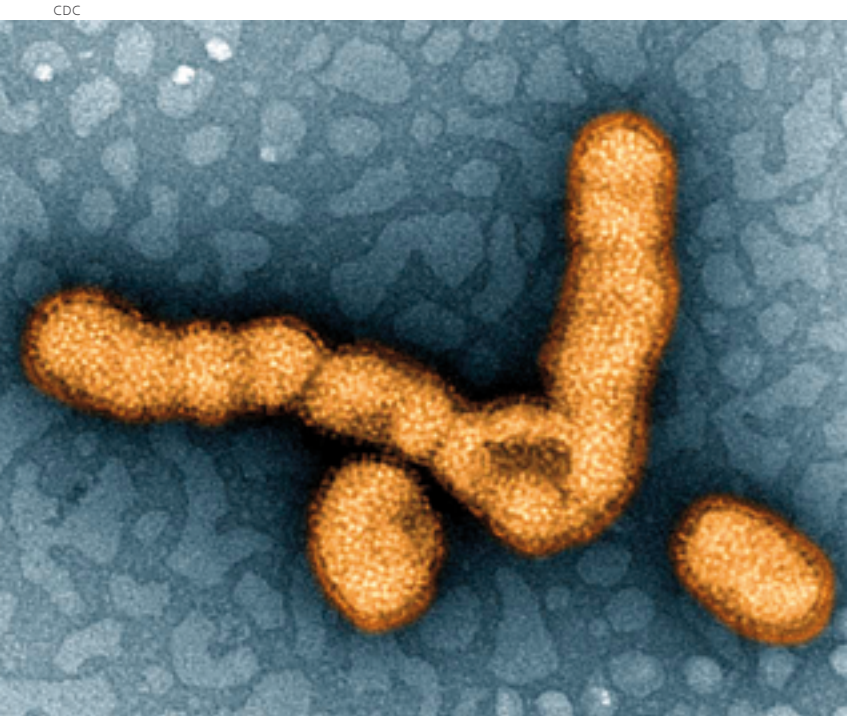
IgA OU IgM	IgG	INTERPRETAÇÃO	OBSERVAÇÃO
Negativa	Negativa	Sem evidência sorológica de infecção por SARS-CoV-2 nessa amostra	Um único resultado negativo não exclui a hipótese de Covid-19 atual ou pregressa. Se persistir a hipótese diagnóstica, sugere-se, a critério médico, repetir o teste em nova amostra, colhida após sete dias ou mais. Considerar períodos mais longos em pacientes oligo ou assintomáticos.
Negativa	Indeterminada	Provável reatividade inespecífica de IgG	Um único resultado negativo ou indeterminado não exclui a hipótese de Covid-19 atual ou pregressa. Se persistir a hipótese diagnóstica, sugere-se, a critério médico, repetir o teste em nova amostra colhida após sete dias ou mais. Considerar períodos mais longos em pacientes oligo ou assintomáticos.
Negativa	Positiva	Evidência sorológica de infecção pregressa por SARS-CoV-2	O resultado sugere que já tenham transcorrido mais de três semanas desde a infecção aguda. A capacidade protetora dos anticorpos da classe IgG não é completamente estabelecida.
Indeterminada	Negativa	Reatividade inespecífica de IgA ou IgM ou início de soroconversão	O resultado indeterminado pode se dever a uma reatividade inespecífica ou ao início de soroconversão. Se persistir a hipótese diagnóstica, sugere-se, a critério médico, repetir o teste em nova amostra colhida após sete dias. Considerar períodos mais longos em pacientes oligo ou assintomáticos.
Indeterminada	Indeterminada	Resultado indeterminado para infecção por SARS-CoV-2	O resultado indeterminado pode se dever a uma reatividade inespecífica ou ao início de soroconversão. Se persistir a hipótese diagnóstica, sugere-se, a critério médico, repetir o teste em nova amostra colhida após sete dias. Considerar períodos mais longos em pacientes oligo ou assintomáticos.
Indeterminada	Positiva	Evidência sorológica de infecção pregressa por SARS-CoV-2	O resultado indeterminado de IgA ou IgM possivelmente é residual, sugerindo que já tenham transcorrido mais de três semanas desde a infecção aguda. A capacidade protetora dos anticorpos da classe IgG não é completamente estabelecida.
Positiva	Negativa	Possível evidência sorológica de infecção recente por SARS-CoV-2	Em decorrência da possibilidade de falsa reatividade de IgA ou IgM, sugere-se, a critério médico, a repetição do teste em nova amostra colhida após sete dias para verificar a soroconversão de IgG, aumentando, assim, o valor preditivo positivo do teste. Considerar períodos mais longos em pacientes oligo ou assintomáticos.
Positiva	Indeterminada	Possível evidência sorológica de infecção recente por SARS-CoV-2	Em decorrência da possibilidade de falsa reatividade de IgA ou IgM, sugere-se, a critério médico, a repetição do teste em nova amostra colhida após sete dias para verificar a soroconversão de IgG, aumentando, assim, o valor preditivo positivo do teste. Considerar períodos mais longos em pacientes oligo ou assintomáticos.
Positiva	Positiva	Evidência sorológica de infecção recente por SARS-CoV-2	A capacidade protetora dos anticorpos da classe IgG não é completamente estabelecida.

Influenza A e B

A gripe é causada pelo vírus influenza dos tipos A e B e, entre as cepas que circulam mais intensamente nos últimos anos, estão a A H1N1 e H3N2, assim como a B Yamagata e Victoria. O influenza A já produziu várias pandemias: entre 1918-1919, a chamada gripe espanhola, decorrente da variante H1N1, fez de 50 a 100 milhões de vítimas ao redor do mundo; em 1957, a pandemia se originou da variante H2N2 e, em 1968, da H3N3, menos extensiva que a da década anterior. Já a pandemia de 2009-2010, também por H1N1, acometeu sobretudo pessoas com menos de 24 anos e se mostrou menos afeita a indivíduos maiores de 65 anos. É possível que isso se deva a uma imunidade preexistente, proveniente dos vírus antigenicamente semelhantes que havia antes de 1957. Não estão claros os fatores que influenciam a extensão e a gravidade de um surto. Um fator que parece influir nesse contexto pode ser a taxa de proteção sorológica entre as crianças durante a estação anterior.

Qualquer que seja o sorotipo, o influenza tem um período de incubação que varia de um a quatro dias e confere imunidade temporária, de um ano, após infecção ou vacina. O quadro começa repentinamente com febre, mais alta em crianças, cefaleia, mialgia e mal-estar, que podem ser acompanhados por tosse não produtiva, coriza e dor de garganta. De 10% a 20% da população pediátrica pode ter vômitos e diarreia. Idosos, por sua vez, apresentam quadro sutil, com fraqueza, mal-estar, anorexia e náusea.

A pneumonia é uma das complicações do quadro, que também pode ser agravado por bactérias como *S. pneumoniae* e *S. aureus*. O envolvimento pulmonar pode evoluir com síndrome respiratória aguda grave. Na pandemia de 2009-2010, houve descrição de miosite e rabdomiólise em crianças. Observou-se dor nos músculos afetados, sobretudo nos membros inferiores, com elevação de CPK, mioglobínúria e falência renal associada. Complicações cardíacas geralmente ocorrem por doença cardíaca subjacente, e não por envolvimento direto do vírus no músculo cardíaco.



→ Diagnóstico

O Fleury tem quatro opções para o diagnóstico do influenza: o teste por imunofluorescência direta, que inclui a pesquisa de outros três agentes, o teste imunocromatográfico – ou teste rápido –, o teste molecular, que pesquisa apenas o influenza A e suas variantes, e o painel molecular para pesquisa simultânea de 18 agentes do trato respiratório. Todos ficam prontos entre um e três dias, com exceção da imunocromatografia, cujo resultado é liberado em duas horas, recomendada para casos leves em temporada de grande circulação do influenza.

Vírus sincicial respiratório (VSR)

O período de incubação é de dois a oito dias. Um episódio de infecção não confere imunidade permanente, sendo a reinfecção comum, embora mais leve, a partir do terceiro episódio. Em crianças abaixo de 1 ano, o VSR é a causa mais comum de infecção no trato respiratório inferior, como bronquiolite e pneumonia. Cerca de 20% dos bebês apresentam sibilância por conta da infecção pelo vírus. Crianças mais velhas e adultos podem apresentar infecção das vias aéreas superiores, com tosse, coriza, conjuntivite e envolvimento sinusal e de ouvidos, e inferiores, com pneumonia, sibilos e dispneia, com ou sem hiper-reatividade das vias aéreas. Em maiores de 50 anos, o VSR causa infecção nas vias aéreas inferiores muitas vezes não diagnosticada.

→ Diagnóstico

Pode ser detectado pelo teste por imunofluorescência direta, que pesquisa outros quatro vírus e fica pronto em um dia, ou pelo teste rápido por imunocromatografia, liberado em duas horas. Também faz parte do painel molecular para pesquisa simultânea de 18 agentes do trato respiratório, feito por PCR.

Parainflueza

Leva de dois a seis dias para produzir as manifestações após o contágio, sendo capaz de reinfetar o paciente muitas vezes. O quadro varia de acordo com idade, sistema imune e sorotipo do vírus. Em adultos, são comuns as infecções das vias aéreas inferiores, como bronquite aguda e pneumonia, e sintomas como febre, dor de garganta, tosse e coriza. Na população pediátrica, configura a segunda causa mais comum de infecção do trato respiratório inferior, logo após o VSR. Ademais, em bebês e em crianças muito jovens, é uma causa importante de laringotraqueobronquite. As infecções das vias





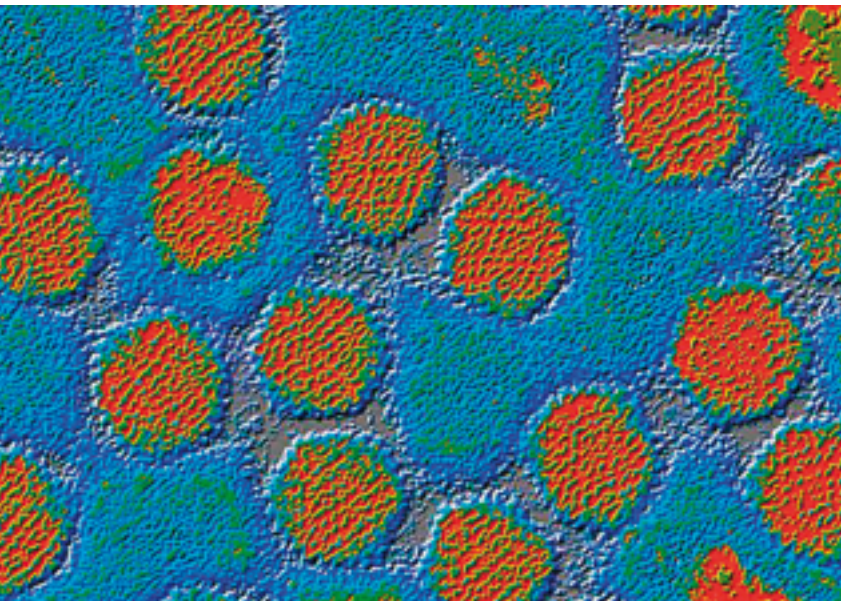
- > aéreas superiores, como sinusite, rinite e faringite, ocorrem sobretudo em adultos. Embora pouco frequentes, a bronquiolite e a pneumonia causadas pelo sorotipo 3 afetam mais os bebês com menos de 6 meses de idade. Como complicações, o vírus pode exacerbar a asma brônquica e causar falência respiratória.

→ Diagnóstico

Existem dois exames para a detecção desse vírus no Fleury: o teste por imunofluorescência direta, que pesquisa outros quatro vírus, e o painel molecular para pesquisa simultânea de 18 agentes do trato respiratório, ambos processados em um dia.

Adenovírus

O período de incubação varia conforme o alvo do vírus: nas vias respiratórias, de 2 a 14 dias e, no trato gastrointestinal, de três a dez dias. A infecção confere imunidade. Contudo, existem 51 sorotipos causadores de doença em humanos, divididos pelos subgrupos A a G, alguns mais associados a determinadas síndromes ou condições.



GETTY IMAGES



O vírus acomete mais frequentemente as vias aéreas superiores, causando congestão nasal, faringite, amigdalite ou otite média. Com menor frequência, pode haver conjuntivite hemorrágica, bronquiolite, cistite e gastroenterite, dependendo do sorotipo envolvido. Em crianças muito pequenas e em adultos imunodeprimidos, ocasionalmente ocorrem situações mais graves, como infecção disseminada, pneumonia grave, meningite e encefalite.

→ Diagnóstico

Embora seja pesquisado no teste de vírus respiratórios por imunofluorescência, a sensibilidade é baixa, o que não o indica no caso dessa suspeita. O agente é mais bem identificado pelo painel molecular para pesquisa simultânea de 18 agentes do trato respiratório, realizado por PCR e liberado em um dia.

Metapneumovírus humano

O agente fica incubado de cinco a nove dias, embora esse prazo não esteja totalmente definido, e os estudos sugerem recorrência do quadro infeccioso. O vírus acomete os tratos respiratórios superior e inferior, em todas as faixas etárias, sendo mais frequente em crianças e idosos. Na população pediátrica, os sintomas incluem tosse, rinite, febre e sibilos. Em adultos, o quadro pode causar tosse, congestão nasal, coriza, dispneia, rouquidão e sibilância. A infecção tem risco de evoluir para bronquiolite e pneumonia, além de provocar exacerbações de asma brônquica.

→ Diagnóstico

É pesquisado exclusivamente pelo painel molecular para pesquisa simultânea de 18 agentes do trato respiratório, processado em um dia.

CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Carolina dos Santos Lázari
carolina.lazari@grupofleury.com.br

Dr. Celso Granato
celso.granato@grupofleury.com.br

Dra. Paola Cappellano Daher
paola.cappellano@grupofleury.com.br

Grupos de risco para complicações de infecções causadas por vírus respiratórios

- Crianças <5 anos (menos na Covid-19)
- Adultos ≥65 anos*
- Gestantes ou puérperas até duas semanas pós-parto
- Idosos institucionalizados
- Indivíduos com asma brônquica, doença pulmonar crônica, doença hematológica, diabetes mellitus, doença hepática, doença renal
- Uso de medicações imunossupressoras

*Na Covid-19, adultos ≥60 anos são mais vulneráveis a complicações.



consultoria médica responde

Após tratamento de infecção por *H. pylori*, qual o melhor teste para confirmar a erradicação da bactéria?

Tenho uma paciente adulta com um quadro atual de dispepsia e antecedente pessoal de úlcera gástrica. Na última endoscopia digestiva alta (EDA), realizada um mês antes, o teste da urease foi positivo. Prescrevi, então, tratamento para erradicação do *Helicobacter pylori*, com a associação de claritromicina, amoxicilina e inibidor da bomba de prótons (IBP). A terapia foi feita adequadamente por 14 dias. Devo repetir o teste da urease pela EDA ou há outros recursos disponíveis para a avaliação do sucesso terapêutico?

O *H. pylori* infecta 80% da população nos países em desenvolvimento e de 20% a 50% em países desenvolvidos, estando associado à úlcera gástrica, à gastrite crônica, ao câncer gástrico e a doenças linfoproliferativas. Devido ao declínio da taxa de sucesso do tratamento, a persistência da infecção mesmo após terapia adequada não é incomum.

Dessa forma, convém realizar um dos exames para a detecção do agente pelo menos quatro semanas após a conclusão da antibioticoterapia, respeitando, ainda, um intervalo de suspensão do IBP de cerca de uma a duas semanas.

Com o passar dos anos, vários exames têm sido descritos e aperfeiçoados para o diagnóstico da infecção pelo *H. pylori*. De modo geral, hoje são classificados em métodos invasivos, que incluem a análise anatomopatológica, o teste da urease e a cultura do fragmento de biópsia, obtidos por EDA, e em não invasivos, que abrangem o teste respiratório com urease marcada, a clássica sorologia e a pesquisa de antígeno nas fezes.

O fato é que, como os métodos invasivos dependem da realização de endoscopia, cresceu o interesse pelos testes não invasivos, que, com exceção da sorologia, conseguem fazer diagnóstico de infecção ativa, uma vez que ficam negativos com a erradicação da bactéria.

A pesquisa do antígeno do *H. pylori* nas fezes configura uma alternativa simples e de baixo custo para essa investigação. Tanto é assim que *guidelines* das Sociedades Europeia e Japonesa de Gastroenterologia recomendam o exame como ferramenta útil tanto no diagnóstico da infecção pelo agente, em população de risco para o câncer gástrico, como no controle pós-tratamento. Essa possibilidade existe graças ao desenvolvimento de testes monoclonais, que apresentam maior especificidade que as versões de primeira geração, resultando em menos falso-positivos.



GETTY IMAGES

Dra. Márcia Wehba E. Cavichio, consultora médica do Fleury em Gastroenterologia
marcia.cavichio@grupofleury.com.br

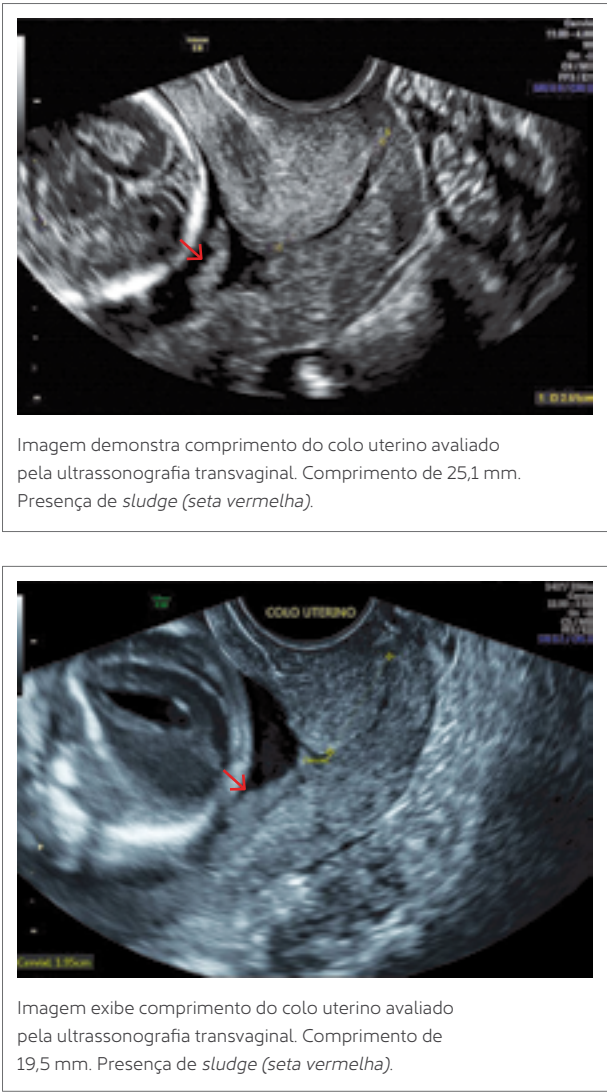
MANDE TAMBÉM SUA DÚVIDA DIAGNÓSTICA PARA: educacaomedica@grupofleury.com.br

Como determinar o risco de prematuridade em gestação com colo curto?

Estudo ultrassonográfico de segundo trimestre tem alto valor preditivo para esse diagnóstico

O CASO

Primigesta, 30 anos, procura serviço para realização de exame ultrassonográfico morfológico de segundo trimestre com Doppler e avaliação transvaginal do colo uterino. No exame, nota-se crescimento fetal adequado, placenta anterior alta, grau 0, e morfologia fetal normal. Já o exame transvaginal do colo uterino exibe colo medindo 25,1 mm, com *sludge*.



Relação entre prematuridade e colo curto

A prematuridade é a principal causa de mor-bimortalidade neonatal, com risco de graves complicações neonatais e incapacidade em longo prazo. Por isso, a identificação de gestantes que apresentam maior risco para parto pré-termo espontâneo é uma estratégia importante para a prevenção secundária. Entre os fatores de risco, vários estudos mostram que a presença de colo curto no segundo trimestre de gestação está relacionada a uma maior possibilidade de parto prematuro. Além disso, quanto menor o comprimento do colo, menor será a idade gestacional do parto, independentemente da história reprodutiva. Um estudo mostrou que, em gestantes de 22 a 24 semanas, apenas 1,7% tinha medida do colo inferior a 15 mm, mas que correspondeu a 86% das que evoluíram para parto prematuro com menos de 28 semanas de gestação e a 58%, com menos de 32 semanas. Considerando o comprimento de colo uterino menor que 25 mm como critério de risco, que é o mais utilizado pela literatura atual, cerca de 9% das pacientes serão de alto risco, mas apenas 13% evoluirão com parto espontâneo antes de 34 semanas. Para investigar o risco de parto prematuro, a avaliação cervical ultrassonográfica é um teste com ótimo desempenho preditivo.

Fatores de risco para prematuridade

- História prévia de parto prematuro
- Colo uterino curto
- Gemelaridade
- História prévia de conização cervical
- Incompetência cervical
- Malformação mülleriana
- Desnutrição materna
- Vaginose bacteriana
- Tabagismo

A DISCUSSÃO

Papel da avaliação ultrassonográfica no risco de prematuridade

Medida do colo

Atualmente, considera-se a medida longitudinal do colo uterino pela via transvaginal entre 20 e 24 semanas de gestação como o melhor método preditivo para o parto prematuro, que deve, portanto, ser oferecido a todas as gestantes.

O valor de corte mais aceito para essa finalidade corresponde a 25 mm, tanto nas gestações únicas quanto gemelares. Contudo, essas medidas indicam maior risco para prematuridade, porém não definem sua ocorrência em todos os casos. Um estudo prospectivo com 2.000 gestantes apontou que o comprimento médio do colo uterino foi de 23,8 mm (DP = 10,1 mm), naquelas que tiveram parto espontâneo abaixo de 34 semanas, e de 35,8 mm (DP = 7,9 mm), nas que deram à luz acima de 34 semanas.

A mensuração do colo uterino por via transvaginal deve ser feita em todas as grávidas na ocasião da ultrassonografia morfológica do segundo trimestre, mesmo para as assintomáticas e sem nenhum fator de risco para parto prematuro. Já em mulheres com história obstétrica sugestiva, como antecedente de parto prematuro espontâneo, cirurgias de colo uterino (conização, amputações, CAF), malformações uterinas e perda fetal tardia anterior, a vigilância tem de ser realizada entre 16 e 24 semanas e a cada 15 dias, se o comprimento do colo for maior que 30 mm, e semanalmente, se for entre 25 e 30 mm.

A associação do achado de colo curto com outros fatores de risco aumenta ainda mais a possibilidade de parto prematuro. A presença de outros sinais ultrassonográficos também eleva essa possibilidade, como o afunilamento e o *sludge*.

Em estudo com 186 gestantes (Owen *et al.*, 2001) com história de parto prematuro antes de 32 semanas, a presença de medida isolada do colo inferior a 25 mm, feita entre 16 e 18 semanas e 6 dias de gestação, associou-se com risco relativo de parto pré-termo de 3,3. Esse risco subiu para 4,5 quando utilizada a menor medida encontrada nas avaliações seriadas até 23 semanas e 6 dias, o que mostrou que tal estratégia melhorou significativamente a predição do risco de parto prematuro espontâneo.

Acurácia da medida do colo para predição de parto prematuro ≤34 semanas

População	Medida do colo	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Sem história prévia de parto prematuro	≤15 mm	29,3%	99,4%	54,6%	98,4%
	≤20 mm	39%	98,3%	34,8%	98,6%
	≤25 mm	46,3%	92,3%	12,5%	98,7%
Com história prévia de parto prematuro	≤15 mm	44%	96,1%	64,7%	91,4%
	≤20 mm	72%	89,0%	51,4%	95,2%
	≤25 mm	76%	75,5%	33,3%	95,1%

Adaptado de: Carvalho e cols. *Obstet Gynecol* 2005;105:532-6.

Valores de corte para risco de prematuridade em gestações com feto único

Medida do colo (mm)	Prevalência	Risco de parto antes de 34 semanas
1-10	0,6 %	44%
11-15	0,5%	23%
16-25	7,1%	3,6%
26-30	16,6%	1,3%
31-35	27,4%	0,8%
36-40	26,9%	0,6%
>40	21,0%	0,4%

Sinal do afunilamento

O colo curto pode ou não estar associado ao sinal do afunilamento, ou "dedo de luva", o qual demonstra incapacidade do orifício interno cervical e, portanto, denota maior risco de a gestação não chegar ao termo. Além desse indício, deve ser registrada sua extensão e sua morfologia, no caso, em T, Y, V ou U. Em gestantes de alto risco entre 16 e 24 semanas, o afunilamento mínimo – isto é, menor que 25% – em geral não está relacionado à prematuridade, enquanto a presença do sinal moderado (25-50%) ou grave (>50%) acarreta risco superior a 50%. Do mesmo modo, o aspecto em U tende a se associar com maior frequência ao nascimento pré-termo. Vale ressaltar que existe um menor corpo de evidências quanto ao afunilamento isolado do colo, que sinaliza risco associado variável. Logo, seu principal valor reside em aumentar o poder preditivo quando combinado ao encurtamento do colo uterino.

Um estudo com 1.958 gestantes que realizaram ultrassonografia transvaginal para avaliação do comprimento do colo e presença de sinal de afunilamento concluiu que apenas o comprimento do colo (OR 1,12, IC 95% 1,08-1,16, p<0,001), a presença de afunilamento (OR 6,29, IC 95% 2,52-15,71, p<0,001) e a história prévia de parto prematuro (OR 2,71, IC 95% 1,44-5,09, p<0,02) associaram-se significativamente com parto ≤34 semanas. Em gestantes com comprimento de colo de 20 mm, o risco de parto ≤34 semanas foi de 7%, tendo aumentado para 34%, na presença de sinal de afunilamento, e para 59%, se também houvesse história prévia de parto prematuro. Esse estudo indica que

- > a associação de fatores de risco clínicos ou ultrassono-
gráficos eleva o risco de prematuridade.

Sludge

Com aspecto ecográfico semelhante ao “barro” por vezes encontrado em pacientes sob avaliação da vesícula biliar, esse aglomerado de mucoproteínas é identificado próximo ao orifício interno do colo uterino e aparentemente se relaciona com a presença de bactérias no interior do saco gestacional, elevando o risco de prematuridade por desencadear mecanismos bioquímicos ligados ao trabalho de parto, como a cascata das interleucinas. Alguns autores, como Romero e colegas, consideram que a ocorrência desse sinal associa-se a um aumento de quatro a cinco vezes na taxa de prematuridade. Assim como o afunilamento, o achado de *sludge* é mais relevante quando concomitante ao colo curto. Nessas pacientes, parece haver benefício da antibioticoterapia. Em estudo nacional, observacional, com 86 gestantes com *sludge*, foi feita uma comparação histórica dos casos numa época em que não era utilizado o antibiótico nessa situação clínica (de outubro de 2010 a setembro de 2012) e num período com utilização de antibiótico (de outubro de 2012 a janeiro de 2015). No subgrupo de 51 pacientes com colo uterino curto, observou-se redução significativa na taxa de parto espontâneo abaixo de 34 semanas nas gestantes que fizeram antibioticoterapia (38,5% de partos no período sem uso de antibiótico contra 13,2% no período de uso do antibiótico). Para as demais idades gestacionais analisadas, menores que 28, 32, 35 e 37 semanas, apesar do menor número de partos no período do tratamento com antibiótico, a diferença não atingiu significância estatística.

Em gestantes de baixo risco, a antibioticoterapia usada foi clindamicina oral, 300 mg, a cada seis horas, e cefalexina 500 mg, a cada seis horas, durante sete dias. Já para gestantes de alto risco, o esquema utilizado foi de clindamicina intravenosa 600 mg, a cada oito horas, e cefazolina intravenosa 1 g, a cada oito horas, por cinco dias, seguido de cinco dias de tratamento oral.

Outros estudos prospectivos e randomizados são necessários para a comprovação do benefício da antibioticoterapia em casos de *sludge*, assim como de outros esquemas terapêuticos, como o uso da cefalosporina cefuroxima e ampicilina com sulbactam, entre outros.

A gestante em estudo foi reavaliada uma semana após o diagnóstico inicial de colo curto, quando se observou colo uterino com 19,5 mm. Após assessoria médica com a obstetra e explicação dos riscos, o casal optou pela colocação do pessário vaginal e pelo uso de clindamicina oral 300 mg e cefalexina 500 mg, a cada seis horas, durante sete dias.

CONDUTA

Progesterona micronizada via vaginal

A ação farmacológica desse hormônio na prevenção de prematuridade ocorre por diminuição da síntese de receptores de estrogênio, redução da síntese de receptores de ocitocina, aumento da síntese de betarreceptores, queda do cálcio livre intracelular e elevação do cálcio no retículo sarcoplasmático na musculatura uterina.

Em gestações únicas com antecedente de parto prematuro espontâneo, o uso diário da progesterona natural micronizada por via vaginal reduz pela metade o risco de o bebê nascer com menos de 37 semanas. Já em gestações únicas com colo uterino inferior ou igual a 15 mm no segundo trimestre, essa terapêutica diminuiu em 44% a incidência de nascimentos abaixo de 34 semanas, modificando em quatro semanas a idade gestacional média da ocorrência de parto espontâneo.

Repouso: indicar ou não?

Também se discute a indicação do repouso, pois alguns ensaios apontam que essa conduta não resulta em aumento na idade gestacional ao nascimento na gravidez de risco para prematuridade. Contudo, como o comportamento das pacientes varia muito, pode ter ocorrido alguma espécie de viés, que não identificou o benefício desse método em tais estudos. Uma vez que se trata de uma recomendação que deveria ser inerente a qualquer gestação, a manutenção do repouso em casos de risco de prematuridade merece o apoio da equipe da Medicina Fetal do Fleury, que acredita em seu real proveito.

Pessário vaginal

A utilização desse artefato vem sendo estudada desde a década de 1950, porém em um número restrito de pacientes e sem metodologia científica adequada. Em 2012, foi publicado em um periódico científico de alto impacto um ensaio clínico prospectivo randomizado controlado, que avaliou mulheres entre 18 e 22 semanas de gestação de feto único com colo uterino menor que 25 mm em ultrassonografia transvaginal. O trabalho comparou um grupo de 190 gestantes para as quais se indicou o pessário com outras 190 para as quais se adotou conduta expectante. Os resultados demonstraram redução estatisticamente significativa da frequência de parto espontâneo antes de 34 semanas nas mulheres que utilizaram o artefato (OR 0,18, IC 95% 0,08-0,37, $p < 0,0001$). Ademais, nesse grupo a idade gestacional média no momento do parto foi de 37,7 semanas, expressivamen-

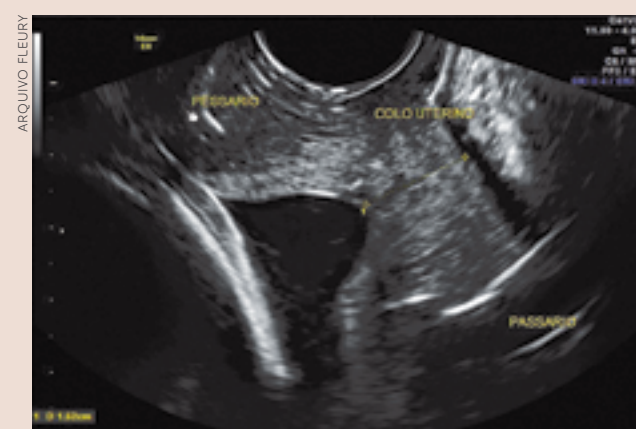


Imagem ultrassonográfica do colo uterino após a colocação do pessário vaginal.

CONCLUSÃO

A prematuridade apresenta uma incidência global de cerca de 15 milhões por ano, com índices variáveis de 5% a 18% em 184 países, maiores naqueles de renda baixa e média. O Brasil apresenta uma incidência de cerca de 10% e encontra-se entre os dez países com os maiores números de nascimentos pré-termo, de acordo com os dados da OMS.

Sugere-se que a maior frequência de gestações múltiplas decorrentes de tratamentos de fertilização assistida, a interrupção eletiva da gestação e a mudança de percepção do risco de prematuridade com a melhora do prognóstico em decorrência do avanço nos cuidados neonatais possam ter influência nesse acréscimo.

De qualquer forma, é evidente o impacto para a sociedade dos pontos de vista humano e socioeconômico, uma vez que a prematuridade representa a principal causa de mortalidade antes dos 28 dias de vida e em crianças com menos de 5 anos. Tal dimensão torna imperativa a realização de um esforço, por parte de toda a classe médica, para reduzir a ocorrência de partos prematuros, o que começa com o rastreamento desse risco.

O padrão-ouro para identificar o risco em questão é a avaliação transvaginal do colo uterino na ocasião do exame morfológico de segundo trimestre e a prevenção com a progesterona natural vaginal, que pode ser associada à colocação do pessário.



te maior do que as 34,9 semanas do grupo controle ($p < 0,0001$). Já outro estudo inglês de grande casuística (460 no grupo pessário e 464 no grupo controle), realizado em gestações únicas com colo menor que 25 mm e publicado em 2016, não encontrou diferença entre os grupos avaliados (OR 1,12, IC 95% 0,75-1,69, $p = 0,57$). Nesse estudo, tanto as gestantes controle quanto as que usaram pessário receberam 200 mg de progesterona vaginal quando tinham colo uterino menor que 15 mm.

Uma metanálise de estudos randomizados, publicada em 2019, avaliou três estudos que incluíram 1.612 gestações únicas com colo curto (≤ 25 mm), medido entre 22 e 24 semanas de gestação, comparando o uso de pessário vaginal *versus* placebo. Os dados demonstraram que a utilização de pessário reduziu o risco de parto prematuro espontâneo antes de 37 semanas em 54% e associou-se com risco duas vezes maior de parto por via vaginal. Uma subanálise de dois estudos com baixo risco de viés concluiu que houve redução de 67% do risco de parto prematuro espontâneo antes de 34 semanas.

O Fleury utiliza o pessário de Arabin, modelo ASQ, perfurado, diante do encurtamento do colo uterino, mesmo na vigência da progesterona vaginal, podendo ser inserido até 26 semanas de gestação. Mulheres que, no momento do diagnóstico, apresentam colo uterino menor que 15 mm ou com afunilamento superior ou igual a 50% também podem se beneficiar do uso do pessário associado ao da progesterona já na primeira abordagem.

CONSULTORIA MÉDICA

Medicina Fetal

Dr. Javier Miguelez
javier.miguelez@grupofleury.com.br

Dr. Mário H. Burlacchini de Carvalho
mario.carvalho@grupofleury.com.br

Dr. Osvaldo Tsuguyoshi Toma
osvaldo.toma@grupofleury.com.br

A evolução do diagnóstico dos erros inatos do metabolismo

Avanço das metodologias e advento da genética ampliaram as respostas nesses casos

No início do século passado, o médico inglês Sir Archibald Garrod atendeu um bebê que apresentava urina escura. Investigando o quadro em outras famílias, ele descobriu a via metabólica associada à alcaptonúria e sua relação com uma herança mendeliana. Já em 1934, uma mãe procurou o médico Asbjörn Fölling porque seus dois filhos apresentavam um odor estranho e deficiência intelectual, o que culminou na primeira descrição da fenilcetonúria. Duas décadas depois, Bickel e sua equipe introduziram, para esses pacientes, a restrição da fenilalanina na alimentação, que se mostrou um tratamento eficaz.

O conhecimento de que uma deficiência intelectual poderia ser prevenida por um diagnóstico precoce e pelo tratamento dietético levou ao desenvolvimento do primeiro programa de triagem neonatal, em 1960, pelo biólogo Robert Guthrie. A partir de então, o projeto se expandiu ao redor do mundo até um ponto em que, com o uso de tecnologias cada vez mais modernas, é possível triar precocemente um grande número de doenças raras (1:1.500 nascimentos), conhecidas como erros inatos do metabolismo (EIM).

De etiologia genética, os EIM associam-se à deficiência de componentes intracelulares importantes para diversas vias metabólicas, como enzimas, cofatores e transportadores, o que pode ocasionar o acúmulo de uma substância tóxica ou a redução da capacidade de síntese de compostos essenciais ou da produção de energia.

Essas condições exibem amplo espectro clínico e geralmente afetam múltiplos sistemas. Embora os sintomas possam se iniciar em qualquer idade – desde intraútero até a fase adulta –, cerca de 80% dos casos se manifestam nos dois primeiros anos de vida.

As alterações neurológicas, incluindo crises epiléticas, distúrbios do movimento, deficiência intelectual e hipotonia, entre outras, são sinais comuns encontrados nos pacientes. Tanto é assim que os EIM respondem por cerca de 5 a 10% dos casos de distúrbios do desenvolvimento intelectual de etiologia genética. Já outras manifestações sistêmicas ocorrem em cerca de 70% dos quadros, tendo as disfunções hepática e renal, os distúrbios do crescimento, as alterações hematológicas e as manifestações cardíacas, cutâneas e osteoarticulares como os principais sintomas.

Período pré-natal

Algumas anormalidades detectadas na ultrassonografia obstétrica podem indicar a possibilidade de EIM ainda na gestação. A hidropsia fetal, por exemplo, pode ser identificada em fetos com doenças do depósito lisossômico, como as mucopolissacaridoses, a doença de Gaucher e a gangliosidose GM1. Para toda suspeita de doença genética no pré-natal, recomenda-se a confirmação por amniocentese ou biópsia de vilo corial.

Recém-nascidos

Muitos EIM se manifestam ainda no primeiro mês de vida. Contudo, a maioria dos neonatos acometidos aparentam ser saudáveis ao nascimento, pois os metabólitos decorrentes do quadro podem ser depurados pela circulação placentária durante o período intrauterino. O acúmulo dessas substâncias começa apenas após o nascimento, com um período assintomático de duração variável.

Os sintomas nos recém-nascidos são inespecíficos e incluem letargia, sucção débil, vômitos, respiração anormal, hipotonia e crises epiléticas, só para citar alguns. Tais sinais se confundem com os de um quadro infeccioso nessa faixa etária. Assim, devem levantar a suspeita de uma doença metabólica especialmente se associados a condições como hipoglicemia inexplicada, alterações da função hepática, acidose metabólica e encefalopatia ou a uma má resposta ao tratamento antibiótico. Nesses casos, a hipótese de EIM tem de ser aventada mesmo em um bebê com resultados normais na triagem neonatal.

Crianças

A maioria das doenças apresentadas no período neonatal costuma se manifestar de forma similar ou com menor gravidade durante a infância. Nessa fase, podem ser notadas características dismórficas associadas ao quadro, que não são de fácil identificação ou que não estavam presentes ao nascimento. O atraso global do desenvolvimento ou a regressão de habilidades já adquiridas configuram sinais importantes nesse grupo etário.

Adolescentes e adultos

Ocasionalmente, um EIM pode se manifestar apenas na adolescência ou na fase adulta, como as doenças de depósito lisossômico de origem no adulto. Tais pacientes podem ter uma atividade enzimática residual que possibilita um acúmulo muito lento de metabólitos tóxicos, com sintomas mais tardios.

Triagem neonatal diagnostica precocemente para tratar de forma mais efetiva

A triagem neonatal, também conhecida como teste do pezinho, tem a finalidade de detectar, em recém-nascidos pré-sintomáticos, anormalidades laboratoriais que permitam diagnosticar diversas doenças, incluindo muitos EIM.

Nos últimos anos, com os avanços nas técnicas laboratoriais, como o advento da espectrometria de massas em tandem, que possibilita a identificação de vários compostos em uma única análise realizada em poucos minutos, o número de doenças possíveis de serem rastreadas foi significativamente ampliado. Ademais, com a utilização de técnicas de análise do DNA, alguns resultados bioquímicos anormais podem ser confirmados pela pesquisa molecular associada.

No Fleury, o teste de triagem neonatal ampliada é útil no diagnóstico de mais de 30 doenças tratáveis ou que podem ter sua evolução modificada com a detecção precoce. É indicado para todos os recém-nascidos, independentemente de seu estado de saúde, devendo ser realizado a partir do segundo dia de nascimento e, preferencialmente, antes do quinto dia de vida.

Os recursos empregados conferem elevada sensibilidade e especificidade ao método, com redução do número de resultados falsamente anormais. Contudo, uma triagem neonatal normal não exclui completamente a presença de uma doença metabólica e, diante da suspeita clínica, a investigação laboratorial deve se impor.

Em cerca de 0,5% dos casos, pode haver necessidade da coleta de nova amostra para a complementação do estudo ou para a confirmação de resultados.

Doenças pesquisadas pela triagem neonatal ampliada no Fleury

- **Aminoacidopatias:**

- Hiperfenilalaninemias
 - Leucinose
 - Hipermetioninemia
 - Homocistinúria

- Hiperornitinemia
 - Citrulinemia
 - Tirosinemia
- **Acidemias orgânicas:**

- Acidemias metilmalônicas e defeitos de síntese de cobalamina
 - Acidemias propiônicas
 - Acidemia glutárica tipo I
 - Deficiência de múltiplas desidrogenases (MADD ou acidemia glutárica II)
 - Acidemia 2-hidroxibutírica
 - Acidemia isovalérica
 - Acidemia arginossuccínica
 - Deficiência de metilcrotonil-CoA carboxilase
 - Acidemia metilglutacônica
- **Defeitos da betaoxidação de ácidos graxos:**

- Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia média (MCAD)
 - Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia curta (SCAD)
 - Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia longa (VLCAD)
 - Deficiência da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCHAD/SCHAD)
 - Deficiência da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD)
 - Deficiência de proteína trifuncional (TPD)
 - Deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase
 - Deficiência de carnitina palmitoil transferase tipo 1 (CPT1)
 - Deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase
- **Galactosemias:**

- Deficiência de galactose-1-fosfato uridil transferase e variantes
 - Deficiência de galactoquinase
 - Deficiência de galactoeptimerase
- **Doenças hematológicas:**

- Hemoglobinopatias S (anemia falciforme), C e E
 - Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)
- **Doenças endocrinológicas:**

- Hipotireoidismo
 - Deficiência de 21-hidroxilase (hiperplasia adrenal congênita)
- **Outras doenças:**

- Deficiência de biotinidase
 - Fibrose cística ou mucoviscidose
 - Imunodeficiência combinada grave (SCID)



THINKSTOCK

>

Exames úteis para investigação inicial na suspeita de um EIM

Sangue	
Hemograma	→ Mostra alterações presentes em alguns EIM, sobretudo em defeitos no metabolismo de organelas. Uma pancitopenia, por exemplo, fala a favor de doença de Gaucher.
Função hepática, incluindo coagulograma	→ Sugere alterações presentes em diversos quadros, como defeitos de oxidação de ácidos graxos, tirosinemia tipo 1 e intolerância hereditária à frutose.
Função renal, eletrólitos e gasometria (equilíbrio ácido-básico)	→ A presença de um quadro de acidose metabólica com aumento do ânion <i>gap</i> pode estar relacionada com o acúmulo de ácidos orgânicos. O achado deve ser avaliado em conjunto com outros parâmetros metabólicos, como glicemia, cetose, lactatemia e amonemia. As acidemias orgânicas são o principal grupo de doenças que cursam com acidose metabólica e cetose, enquanto a presença de acidose e hipoglicemia sem cetose pode ser encontrada nos defeitos de oxidação dos ácidos graxos mitocondriais.
Glicose	→ Muitas doenças metabólicas cursam com hipoglicemia grave, desde os quadros mais característicos que afetam o metabolismo dos carboidratos, como as doenças de depósito do glicogênio, os defeitos de gliconeogênese e os de oxidação mitocondrial de ácidos graxos, até as acidúrias orgânicas e algumas aminoacidopatias. Na avaliação desses casos, deve-se considerar se há cetose associada ao quadro. Ademais, obter a história do tempo decorrido entre a alimentação e a evolução para hipoglicemia pode auxiliar o raciocínio diagnóstico – uma hipoglicemia pós-prandial ou após curto período de jejum está geralmente associada à superutilização da glicose, como ocorre no hiperinsulinismo, enquanto hipoglicemia após jejum prolongado (acima de 8h) sugere defeito de oxidação dos ácidos graxos. Uma queda dos níveis glicêmicos em um período intermediário (4-8 horas de jejum), por sua vez, é mais característica de uma glicogenose ou de uma doença que afeta a gliconeogênese.
Amônia	→ O nível plasmático de amônia deve ser dosado em todo paciente com alteração do nível de consciência ou encefalopatia, em especial crianças. A hiperamonemia pode ser causada por muitas condições não metabólicas, incluindo doença hepática, <i>shunt</i> porto-cava e intoxicação por ácido valproico, entre outras. Contudo, uma elevação importante, de 10 a 100 vezes o limite superior de normalidade, pode se associar a defeitos do ciclo da ureia. Outros EIM, como as acidemias orgânicas e os defeitos mitocondriais de oxidação dos ácidos graxos, também resultam em hiperamonemia, mas, em geral, menos significativa.
Lactato	→ O equilíbrio fisiológico do ácido láctico circulante pode ser perturbado por condições metabólicas e não metabólicas. A acidose láctica é mais frequentemente provocada por hipóxia tecidual devido a um suprimento inadequado de oxigênio, que pode ocorrer por causas diversas, como choque hipovolêmico ou cardiogênico. Tais quadros não costumam ser acompanhados de cetose. Uma vez excluídas etiologias não metabólicas de hiperlactatemia, as causas mais comuns são os defeitos de oxidação dos ácidos graxos, as acidemias orgânicas e, mais raramente, os defeitos do ciclo da ureia. Outros quadros relacionados a uma elevação persistente de lactato são as doenças que afetam a gliconeogênese ou o armazenamento do glicogênio, o ciclo de Krebs ou o metabolismo do ácido pirúvico.
Creatinoquinase (CK total)	→ Associa-se à cardiomiopatia e pode estar elevada em condições metabólicas como defeitos de oxidação dos ácidos graxos, acidemias orgânicas e doenças de armazenamento do glicogênio, entre outras.
Urina	
Cetonas	→ A cetonúria, um aumento da excreção urinária de cetonas, pode ser encontrada de forma fisiológica na infância e na adolescência, quando não se acompanha de marcadores de estresse metabólico, como a acidose metabólica, a hiperlactatemia ou a hipoglicemia. Contudo, cetonúrias graves, com acidose associada, deve levantar a suspeita de um EIM. Já em recém-nascidos, a cetonúria não deve ser considerada um achado normal.

Diagnóstico desafiador

O diagnóstico dos EIM constitui um desafio na prática clínica devido ao número e à variedade das doenças desse grupo, que têm fenótipo amplo e inespecífico, mimetizando até mesmo condições mais comuns.

Assim, o primeiro passo para direcionar a solicitação de exames laboratoriais é determinar se a enfermidade está associada a defeitos no metabolismo de pequenas moléculas ou de organelas. Pacientes com doenças de pequenas moléculas costumam apresentar quadro agudo, precisando de intervenções de emergência. Já aqueles com alteração do metabolismo de organelas comumente cursam com manifestações neurológicas ou neuromusculares progressivas, organomegalias e disfunções hepáticas, relacionadas ou não a distormorfismos. Contudo, estas últimas também podem, eventualmente, levar a crises metabólicas, sendo a hipoglicemia e a acidose as descompensações mais frequentes.

Muitos exames laboratoriais são úteis como marcadores de estresse metabólico e, portanto, devem ser solicitados, no início, para todos os pacientes na suspeita de um possível EIM. Os resultados desses testes auxiliam o raciocínio clínico, a identificação de uma categoria de doenças e o direcionamento para a escolha de outros métodos diagnósticos mais específicos. Nesse sentido, as pesquisas de aminoácidos no plasma e de ácidos orgânicos na urina e o perfil de acilcarnitinas, assim como a pesquisa de ácidos graxos de cadeia muito longa e a dosagem de carnitina, são os testes de maior utilidade.

Em casos particulares, a medida de atividades enzimáticas, as análises histopatológicas, a avaliação do líquido cefalorraquidiano e os estudos de Neuroimagem, com destaque para a ressonância magnética (RM) e para a RM com espectroscopia, podem ser necessários para alcançar o diagnóstico específico.

Investigação bioquímica avançada para EIM

	Método	Exemplos de EIM com alteração no teste
Pesquisa de aminoácidos no plasma	→ Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem	→ Doença da urina do xarope de bordo, fenilcetonúria, tirosinemia tipo 1, algumas doenças do ciclo da ureia, acidemias orgânicas
Pesquisa de ácidos orgânicos na urina	→ Cromatografia gasosa, tendo, como detector, o espectrômetro de massa (GC/MS)	→ Aminoacidopatias, acidemias orgânicas, distúrbios de oxidação dos ácidos graxos
Perfil de acilcarnitinas	→ Análise por injeção de fluxo, acoplada à espectrometria de massas em tandem (FIA-MS/MS)	→ Acidemias orgânicas e distúrbios de oxidação dos ácidos graxos

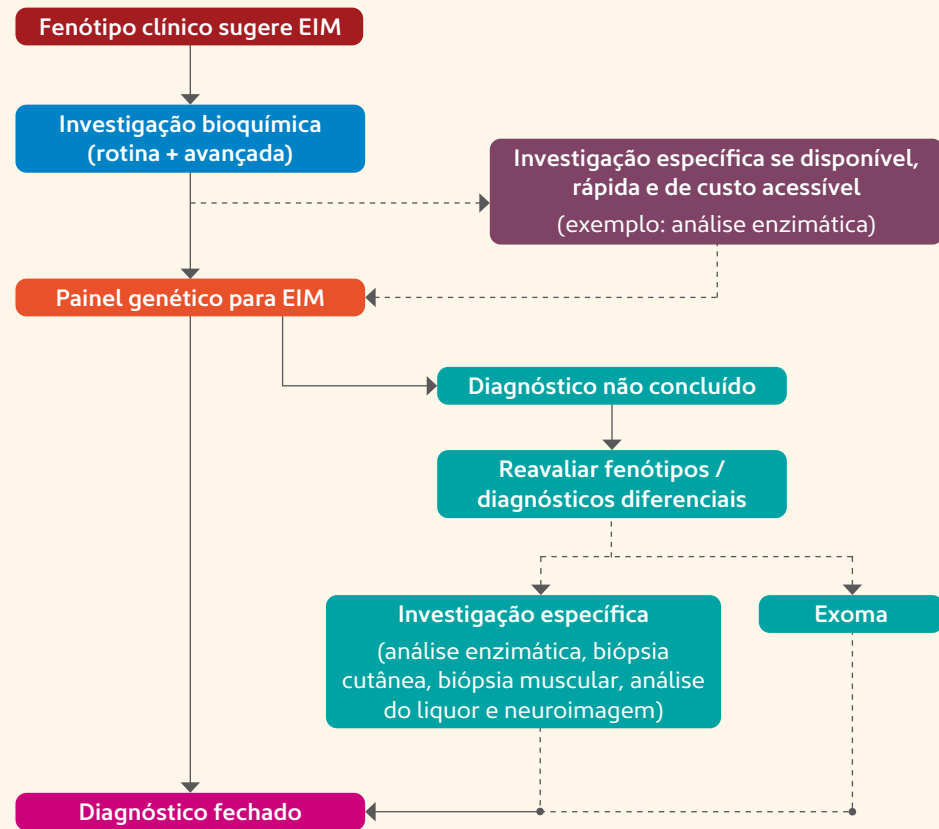
O papel das técnicas genético-moleculares

Os avanços em genética nos últimos anos tiveram grande impacto na compreensão dos EIM e na classificação dessas doenças. Devido à grande heterogeneidade clínica e a complexidade da abordagem tradicional para a investigação desses quadros, a tecnologia do sequenciamento de nova geração (NGS) mudou o paradigma no diagnóstico de tais condições, que se beneficiaram com o advento dessa metodologia.

Para muitos EIM, não há um marcador específico ou, quando existe, pode estar associado a uma investigação invasiva, cara ou de pouca disponibilidade na rotina. Nesse contexto, os testes genéticos têm se mostrado frequentemente de grande utilidade para aumentar a acurácia diagnóstica, auxiliar a determinação prognóstica e permitir aconselhamento genético da família do indivíduo acometido. Ademais, na era da medicina personalizada, tal método pode contribuir para o advento de terapias genótipo-específicas.

No Fleury, o painel genético para EIM contempla a análise dos genes associados às principais doenças desse grupo, visando ao diagnóstico e à instituição de tratamento precoces. Pode ser indicado como recurso inicial para a pesquisa genética em pacientes com essas suspeitas. Quando o painel genético específico não encontra uma variante patogênica que permita a conclusão diagnóstica, o sequenciamento do exoma, ou seja, de todos os éxons do genoma humano, constitui ainda um recurso importante na avaliação diagnóstica dos EIM. Vale lembrar que o exoma, realizado também por NGS, inclui a análise de SNV, indel e CNV, além da técnica de Sanger que, quando aplicável, tem o objetivo de confirmar a presença e avaliar a segregação das variantes encontradas, utilizando uma análise em conjunto dos resultados das amostras do paciente e dos seus genitores, se disponíveis.

Como o NGS pode ser incorporado ao algoritmo diagnóstico dos EIM



Adaptado de Ghosh A et al. Arch Dis Child. 2017; 1-11.

Ficha técnica

Painel genético para EIM

Metodologia: NGS, que permite a identificação de variantes de nucleotídeo único (SNV), pequenas inserções e deleções (indel), bem como variações no número de cópias (CNV) que compreendam dois ou mais éxons dos genes estudados. Não inclui análise por MLPA.

Amostra: sangue ou saliva

Genes avaliados: ABCC8; ABCD1; ACADM; ACADVL; ACAT1; AGL; ALDH7A1; ALDOB; ARG1; ARSA; ARSB; ASL; ASS1; ATP7A; ATP7B; BCKDHA; BCKDHB; BCKDK; BTBD; CBS; CPS1; CPT1A; CPT2; CTNS; CYP11B1; CYP21A2; CYP27A1; DBT; DLD; ETFA; ETFB; ETFDH; ETHE1; FAH; FBP1; FOLR1; G6PC; G6PD; GAA; GALE; GALK1; GALT; GAMT; GATM; GBA; GBE1; GCDH; GCK; GLA; GLB1; GUSB; GYS2; HADH; HADHA; HADHB; HLCS; HMGCL; HMGCS2; HPD; IDS; IDUA; INSR; IVD; KCNJ11; LIPA; LMBRD1; MMAA; MMAB; MMACHC; MMADHC; MOC1; MPI; MTHFR; MTR; MTRR; MUT; NAGLU; NAGS; NPC1; NPC2; OTC; OXCT1; PAH; PCBD1; PCCA; PCCB; PGM1; PHGDH; PHKA2; PSAT1; PSPH; PTS; PYGL; QDPR; SGSH; SI; SLC16A1; SLC19A2; SLC19A3; SLC22A5; SLC25A13; SLC25A15; SLC25A20; SLC2A1; SLC2A2; SLC37A4; SLC46A1; SLC52A2; SLC52A3; SLC7A9; SMPD1; TAT; TCN2; TPP1

Prazo de resultados: em até 45 dias

Os testes bioquímicos continuam tendo grande importância, uma vez que também ajudam a interpretar o painel molecular. Por outro lado, o NGS pode evitar exames invasivos em situações específicas. De modo geral, a pesquisa genética tem mostrado promover uma melhor acurácia ao diagnóstico.

CONSULTORIA MÉDICA

Bioquímica Clínica

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

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

Genética

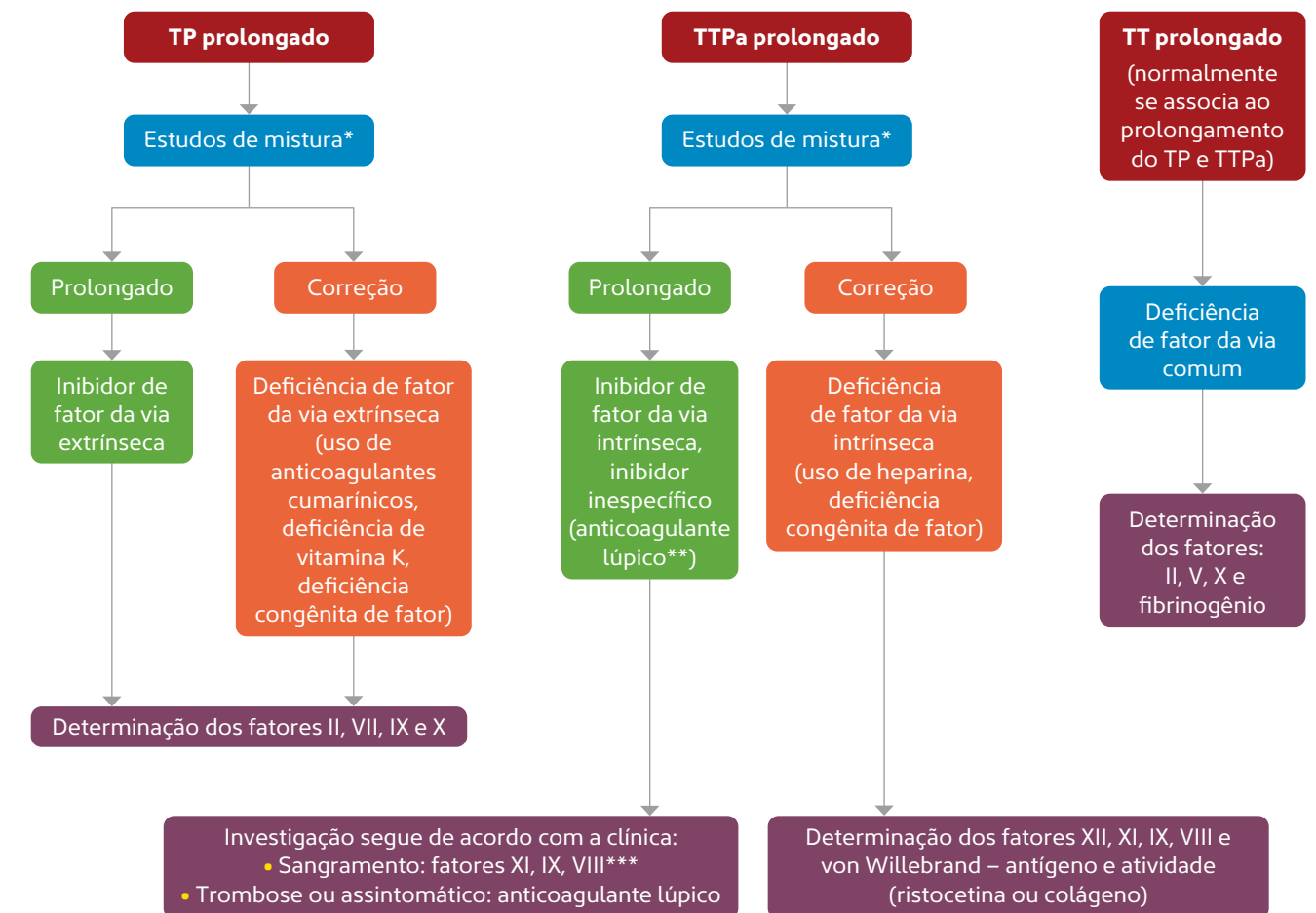
Dr. Caio Robledo D'Angioli Costa Quiao
caio.quiao@grupofleury.com.br

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

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

Como utilizar e interpretar os testes básicos da coagulação

Resultados podem identificar a causa da alteração ou apontar para a realização de novos exames



Investigação segue de acordo com a clínica:
• Sangramento: fatores XI, IX, VIII***
• Trombose ou assintomático: anticoagulante lúpico

Determinação dos fatores XII, XI, IX, VIII e von Willebrand – antígeno e atividade (ristocetina ou colágeno)

*Estudos de mistura são executados na proporção de 50% (metade amostra em teste e metade amostra pool normal). Para sua execução, é necessária a solicitação médica.

**O estudo de mistura com prolongamento do TTPa pode sugerir a presença do anticoagulante lúpico porque ambos os testes dependem de fosfolípidos.

***A deficiência do fator XII não cursa com sangramento nem trombose. Trata-se de um fenômeno *in vitro* sem repercussão clínica.

CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Christiane Pereira Gouvea
christiane.gouvea@grupofleury.com.br



Resposta do caso de **fluxo papilar sanguinolento**

A correlação dos achados histológicos com os dados laboratoriais (alterações glicêmicas) é compatível com lobulite linfocítica esclerosante (LLE)/mastopatia diabética.

O envolvimento das mamas no diabetes mellitus (DM) é pouco reconhecido, podendo se apresentar como lesões palpáveis ou áreas de aumento da densidade mamográfica. Na literatura, a condição está mais relacionada ao DM tipo 1 (dependente de insulina) de longa duração e com mau controle glicêmico. Mas a LLE pode se associar em menor frequência a outras condições autoimunes, como tiroidites e alteração do tecido conjuntivo, entre outras.

A glicosilação avançada, que se dá por hiperglicemia crônica e aumento do estresse oxidativo característico do DM, parece ser o fator central no desenvolvimento e na progressão da maioria das alterações sistêmicas encontradas em diabéticas, que ocorrem na composição da matriz extracelular, com aumento da deposição de fibronectina, colágenos tipo II e IV, laminina, proteínas da matriz extracelular, mielina, tubulina, ativador do plasminogênio-1 e fibrinogênio, causando fibrose densa, hialinizada e difusa do tecido conjuntivo mamário.

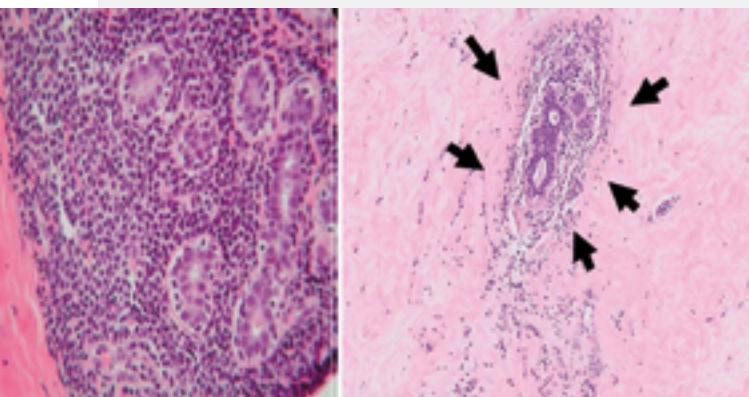
Clinicamente, observam-se alterações palpáveis indolores e endurecidas, lesões únicas ou múltiplas, uni ou bilaterais, móveis ou não, com dimensões variando de alguns milímetros a alguns centímetros e predileção pela região subareolar. Podem estar associadas a sinais inflamatórios como hiperemia, calor local, edema de pele e abscessos. O fluxo papilar sanguinolento, como no caso apresentado, é raramente descrito na mastopatia diabética e reforça a necessidade da continuidade propedêutica.

A mamografia mostra-se inespecífica, com tecido fibroglandular difusamente denso, sem evidência de lesão, assimetria relacionada à queixa palpável, mas sem características de malignidade, e, eventualmente, área de distorção arquitetural. A US pode ser normal ou apresentar áreas nodulares irregulares marcadamente hipoecogênicas, indistintas ou associadas a uma sombra acústica posterior. Não há consenso sobre a utilidade da RM no diagnóstico diferencial com lesões malignas. A ausência de realce anômalo exuberante e o padrão de curva benigno favorecem o diagnóstico de alteração benigna, mas não afastam a malignidade.

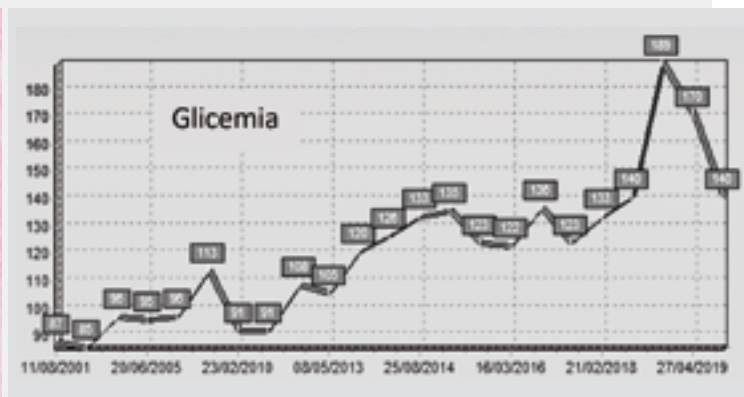
Pelo padrão indeterminado das lesões nos métodos de imagem, a confirmação anatomopatológica é obrigatória. A biópsia percutânea de fragmento ou a biópsia excisional são os procedimentos mais indicados, uma vez que a punção aspirativa por agulha fina não fornece material conclusivo devido às características histológicas da lesão.

As pacientes diagnosticadas devem ser acompanhadas com exames clínico e radiológico, a fim de verificar a resolução do quadro e detectar recidivas, que podem ser ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, atingindo cerca de 32% dos casos. Muitas delas têm evolução benigna, com estabilidade ou remissão espontânea, evitando condutas terapêuticas específicas, principalmente na normalização dos níveis glicêmicos.

A LLE precisa ser sempre considerada como diagnóstico diferencial em mulheres diabéticas, sobretudo nas insulíndependentes e com mau controle glicêmico, mas é imperativo afastar o câncer de mama.



Resultado do exame anatomopatológico: denso infiltrado linfocítico perilobular e periductal, com infiltrado perivascular focal e presença de unidades ductolobulares com moderado número de hemácias na luz e no epitélio luminal, com alterações reativas (nas áreas de infiltrado), sem atipias. Fibrose e hialinização estromal difusas, com áreas de padrão queloidiano. Presença de frequentes fibroblastos epitelioides estromais. Não há evidências histológicas de malignidade na amostra.



CONSULTORIA MÉDICA

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



Ultrassonografia e ecocardiografia: novos serviços do **Fleury em Casa**

A pandemia de Covid-19 alterou a rotina e o comportamento das pessoas, não só devido ao receio do contágio, como também em decorrência do isolamento físico recomendado pelas autoridades sanitárias e fundamental para achatar a curva dos infectados.

Ao mesmo tempo, muitos pacientes não podem abrir mão de realizar seus exames de acompanhamento de importantes condições clínicas, a exemplo de indivíduos em seguimento ou tratamento oncológico, com diabetes e com cardiopatias, além de idosos e gestantes, entre outros.

Sabendo de sua preocupação em ajudar cada um de seus pacientes a fazer exames o mais rápido possível, nosso serviço de atendimento móvel, o **Fleury em Casa**, agora também realiza ultrassonografia e ecocardiografia.

Para agendar esses e outros exames ou obter informações, basta contatar nossa Central de Atendimento ao Cliente:

Telefone: 11 3179-0822

Horário de atendimento:
das 6 às 22 horas,
diariamente



Confira todos os exames oferecidos pelo **Fleury em Casa**:

- ★ Análises clínicas
- ★ Ecocardiografia **NOVO!**
- ★ Eletrocardiograma
- ★ Holter
- ★ Infusões
- ★ Mapa
- ★ Polissonografia
- ★ Ultrassonografia **NOVO!**
- ★ Vacinas

fleury medicina e saúde
A gente cuida, você confia



fleury

www.fleury.com.br