

fleury medicina
e saúde

revista médica

ano 11 | edição 1 | maio 2023

**Leia também
nesta edição:**

cardiologia
dermatologia
endocrinologia
genética
ginecologia
hematologia e hemostasia
reumatologia

Transtorno do sono agitado na infância

Há evidências suficientes
para classificar o quadro como
uma nova entidade clínica,
que deve ser confirmada
pela videopolissonografia

NOVO

Centro Integrado de Dermatologia do Fleury

Agora você pode encaminhar seus pacientes para uma avaliação dermatológica completa no novo

Centro Integrado de Dermatologia Fleury.

O serviço oferece consultas, exames diagnósticos e procedimentos terapêuticos, tudo feito de maneira integrada.

Exames e tratamentos disponíveis:

- ▶ Biópsia do couro cabeludo
- ▶ Biópsia de pele
- ▶ Cirurgia de unha encravada
- ▶ Dermatoscopia digital
- ▶ Mapeamento fotográfico corporal
- ▶ Shaving
- ▶ Crioterapia
- ▶ Curetagem
- ▶ Infiltração de corticoide
- ▶ Tricoscopia
- ▶ Ultrassonografia de pele

Converse com os consultores médicos responsáveis pelo centro e entenda como o serviço pode ajudar você em sua prática clínica.

Centro Integrado de Dermatologia Fleury

Unidade Brasil I
Av. Brasil, 216 – Jardim Paulista, São Paulo – SP

 (11) 3179-0820

fleury medicina
e saúde

A gente cuida, **você confia**

www.fleury.com.br



Melhorar o sono das crianças é apostar em futuro mais saudável

Não é à toa que temos visto pacientes adultos e idosos com problemas para dormir. Os transtornos do sono já afetam preocupantes 25% das crianças e adolescentes e, sem a atenção médica que o assunto merece, teremos, no futuro, indivíduos com a saúde física e mental comprometida.

Foi com esse pensamento em mente que decidimos dedicar a capa desta edição a uma nova entidade clínica, que, dentre os já conhecidos transtornos de sono que afetam a população pediátrica, também atrapalha esse momento em que as crianças deveriam se desenvolver plenamente. Trata-se da síndrome do sono agitado, uma condição agora tida como única, mas que pais bem atentos podem facilmente relatar ao pediatra pelo estado em que encontram a cama do filho ou pela movimentação excessiva durante o sono, apenas para citar alguns critérios que ajudam a fechar o diagnóstico, conforme você confere a partir da página 20.

Nas demais páginas, apresentamos novidades diagnósticas com utilidade em diversas áreas da medicina. Já imaginou que a causa da nefrolitíase de repetição em um paciente pode estar em um único gene mutado? Pois o Fleury colocou em rotina um painel para a investigação de condições monogênicas associadas a esses quadros por meio da análise simultânea de 46 genes pelo sequenciamento de nova geração, o NGS.

O método, aliás, é igualmente o protagonista do Relatório Integrado deste número, já que ajuda a esclarecer um caso de possível associação entre alterações genéticas especialmente relacionadas à betatalassemia e à esferocitose hereditária por meio do painel genético para anemias hemolíticas.

Para além da genômica, quem diria ainda que a clássica, e tão versátil, ultrassonografia seria tão bem utilizada para o diagnóstico de doenças de pele, incluindo o câncer? O exame passou a fazer parte do nosso portfólio recentemente e tem diversas aplicações em Dermatologia.

Mais uma vez agradecemos a oportunidade de compartilhar com você o conteúdo científico produzido por nossos especialistas.

Um forte abraço,

Dr. Edgar Gil Rizzatti

Diretor médico | Grupo Fleury



ARQUIVO FLEURY

EXPEDIENTE

ano 11 | edição 1 | maio 2023

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

EDITORIA CIENTÍFICA

Dra. Ana Carolina Silva Chuery
Dra. Barbara Gonçalves da Silva
Dra. Fernanda Aimée Nobre
Dra. Maria Beatriz N. Hadler
Dra. Maria do Socorro Pinheiro Margarido
Dr. Octavio Augusto Bedin Peracchi

EDITORA EXECUTIVA

Solange Arruda (MTB 45.848)

SUPERVISÃO EDITORIAL

Sandra Vaz Guimarães Sampaio Marcellos

DESIGN GRÁFICO

Sergio Brito

IMPRESSÃO

MaisType

TIRAGEM

8.500 exemplares



GETTY IMAGES

Representação conceitual e abstrata do transtorno do sono agitado.

DÊ O DIAGNÓSTICO

Em que pensar diante de um quadro de dor pélvica crônica agudizada em mulher?

7

CONSULTORIA RESPONDE

Conduta diante de triagem neonatal alterada para hipotireoidismo congênito

8

PRÁTICA CLÍNICA

Ultrassonografia também ajuda a diagnosticar e acompanhar doenças da pele

9

PRÁTICA CLÍNICA

Como utilizar o teste para detectar anticorpos que se voltam contra imunobiológicos

14

PRÁTICA CLÍNICA

Painel para nefrolitíase pesquisa causas genéticas para a formação de cálculos renais

16

PRÁTICA CLÍNICA

Combate aos tipos oncogênicos do HPV fica mais eficaz com a vacina nonavalente

18

CAPA

Tudo para reconhecer e documentar o transtorno do sono agitado

20

ATUALIZAÇÃO

Como identificar indivíduos de alto risco cardiovascular que não têm sintomas

28

ALGORITMO

O racional diagnóstico para a investigação de feocromocitoma/ paraganglioma

33

Alguns dos nossos especialistas que participaram desta edição:



DÊ O DIAGNÓSTICO

Dra. Ana Paula Carvalhal Moura, consultora médica em Radiologia Pélvica



ATUALIZAÇÃO

Dr. Nairo M. Sumita, consultor médico em Bioquímica Clínica



DOENÇAS RARAS/
RELATÓRIO INTEGRADO

Dra. Christiane Pereira Gouvea, consultora médica em Hematologia e Hemostasia



ATUALIZAÇÃO

Dra. Paola Smanio, consultora médica em Cardiologia



PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Daniel Jarovsky, consultor médico em Imunizações



ALGORITMO /
CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Rosa Paula Mello Biscolla, consultora médica em Endocrinologia



PRÁTICA CLÍNICA

Dra. Daniele Paixão Pereira, consultora médica em Genética



DOENÇAS RARAS/
RELATÓRIO INTEGRADO

Dr. Rogerio Pastore Bassitt, consultor médico em Hematologia e Hemostasia



ALGORITMO /
CONSULTORIA MÉDICA

Dr. José Viana Lima Junior, consultor médico em Endocrinologia



CAPA

Dra. Rosana Souza Cardoso Alves, consultora médica em Polissonografia



PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Márcio Bouer, consultor médico em Ultrassonografia Dermatológica



PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Sandro Felix Perazzio, consultor médico em Imunologia e Reumatologia



DÊ O DIAGNÓSTICO

Dra. Maria Inês Novis, consultora médica em Radiologia Pélvica

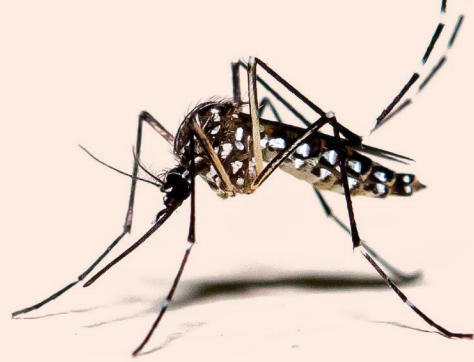


PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela, consultor médico em Genética

Arboviroses

Dengue e chikungunya ainda prometem outono preocupante



Vai verão, começa outono, a situação é a mesma, ano após ano. O número de casos prováveis de dengue e chikungunya notificados no Brasil em 2023 disparou no primeiro trimestre, ultrapassando o limite máximo esperado, considerando a série histórica. De acordo com o Informe Semanal das Arboviroses Urbanas referente à semana epidemiológica 13, o comportamento das arboviroses caracteriza situação de epidemia, com tendência de aumento nas próximas semanas e transmissão sustentada no País.

De janeiro até a primeira semana de abril, de acordo com o informe, o Brasil registrou mais de 592 mil casos prováveis de dengue, o que representa um aumento de mais de 43% em comparação com o mesmo período de 2022, com 183 óbitos. Em relação à febre chikungunya, foram mais de 68 mil casos prováveis em 2023, número

que equivale a um crescimento de 72%, comparado ao mesmo período do ano passado, com 12 mortes.

Os casos de Zika chegaram a mais de 4,9 mil, um aumento de 312% em relação a 2022, felizmente sem óbitos notificados até agora. Vale lembrar que, embora essa doença tenha baixa letalidade, seu principal impacto deriva da síndrome congênita relacionada à infecção pelo vírus Zika, que pode ocorrer em bebês de mulheres que contraem o agente durante a gestação. Segundo o informe, já são 394 gestantes infectadas neste ano.

A Região Sudeste lidera o número de casos prováveis de dengue, com mais de 377 mil casos prováveis, com o Estado de Minas Gerais no topo do ranking. O mesmo se dá com a chikungunya, também mais concentrada na região, com mais de 47 mil casos prováveis, a maioria em território mineiro. A infecção por Zika igualmente tem sido mais prevalente no Sudeste, com 2,6 mil casos prováveis, 90,4% dos quais no Espírito Santo.

Por outro lado, é importante destacar a ocorrência de casos de febre chikungunya no Paraná, cuja incidência aumentou 11 vezes em relação ao ano passado, em virtude da intensa circulação do vírus em países com os quais o Estado faz fronteira, como Paraguai e Argentina, o que pode resultar em aumento dos casos em Estados vizinhos.

Enquanto não há uma política ampla de vacinação, especialmente para a dengue, que tem a mais alta taxa de letalidade, cabe, sempre que possível, a orientação dos pacientes para que combatam os criadouros do mosquito no local onde vivem e diminuam o risco de picadas com medidas de proteção individual, tais como uso de roupas que cubram pernas e braços, de mosquiteiros e de repelentes à base de DEET, R3535 ou de icaridina nas partes expostas do corpo, sobretudo durante o dia, período em que a fêmea do mosquito mais ataca.

O diagnóstico inicial das arboviroses é clínico, ou seja, baseado na história e no exame físico do paciente, porém a manifestação de sintomas que podem ser comuns entre as diferentes infecções impõe a necessidade de confirmação etiológica por meio de exames laboratoriais.



Acesse o QR code ao lado para conferir os testes disponíveis na atualidade e o momento certo de pedi-los, entre outras informações relevantes para sua prática.

Dor pélvica crônica, com um mês de agudização

Que hipótese cogitar diante das imagens ultrassonográficas?

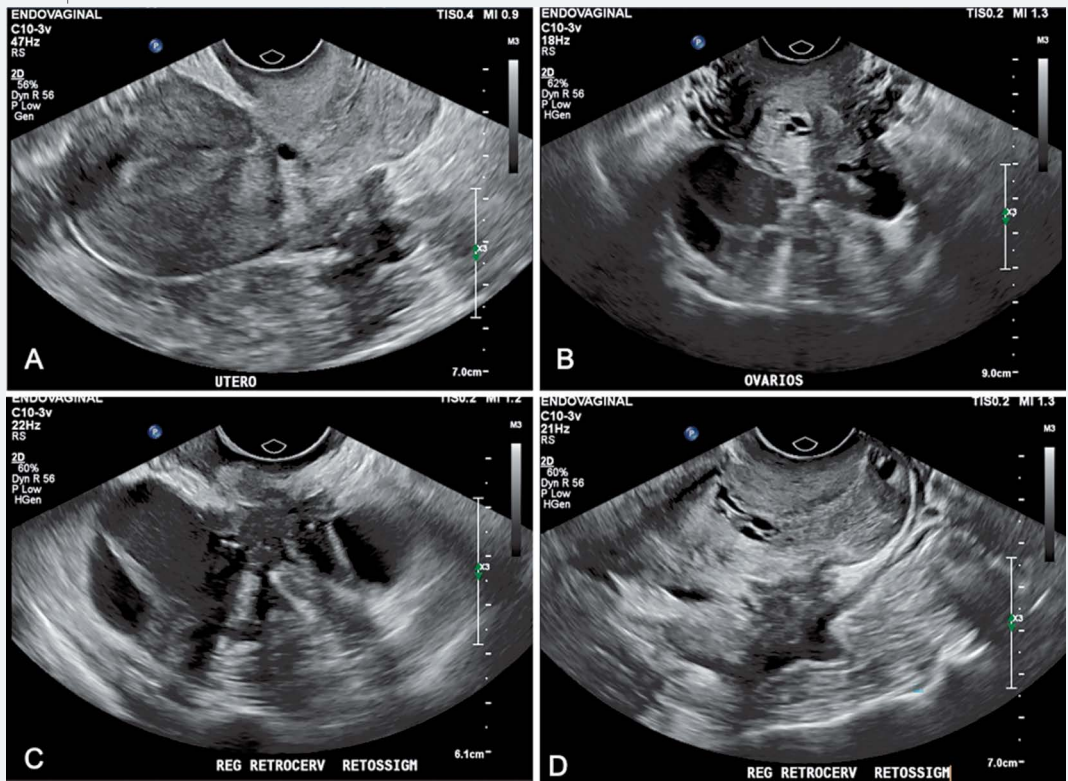
Mulher, 41 anos, em programação de histerectomia, foi encaminhada por seu ginecologista para ultrassonografia após quadro de doença inflamatória pélvica que tinha sido tratada 15 dias antes. Referia dismenorreia considerada "normal" desde a adolescência. De antecedentes obstétricos, havia tido uma gestação prévia, com parto cesáreo.

Diante das imagens da ultrassonografia transvaginal, qual a melhor possibilidade diagnóstica?

- Abscesso tubo-ovariano
- Endometriose profunda
- Adenomiose
- Diverticulite
- Carcinomatose peritoneal

Veja a resposta das consultoras médicas do Fleury em Radiologia Pélvica na página 34.

Ultrassonografia transvaginal sem preparo intestinal, realizada por médico radiologista treinado para o diagnóstico de endometriose. A imagem A mostra útero no corte longitudinal. Em B, observam-se os ovários. A imagem C exibe a região retrocervical e a D, o colo uterino e parte do reto.



ARQUIVO FLEURY

TSH alterado na triagem neonatal: é possível aguardar a confirmação do valor para começar o tratamento?

Recebi o teste de triagem neonatal ampliado, coletado com cerca de 48h de vida, de um paciente que agora está com 9 dias de vida. O bebê nasceu a termo, com peso adequado para a idade gestacional, e não houve intercorrências na gestação, ao nascimento ou até o momento. Todas as análises que o exame contempla se mostraram normais, exceto o TSH, que atingiu 21 mUI/L. Vou confirmar esse valor com uma nova dosagem sérica de TSH, mas gostaria de saber se preciso instituir imediatamente o tratamento ou se posso aguardar o resultado para melhor definição.

O hipotireoidismo congênito (HC) é a doença endócrina congênita mais prevalente e pode ocorrer por alterações na formação da tireoide, também chamadas disgenesias tireoidianas (agenesia, hipoplasia ou ectopia), ou por defeitos na síntese dos hormônios tireoidianos, denominados disordemogênese. A condição configura uma das causas mais frequentes de comprometimento neurológico se não for diagnosticada e tratada precocemente.

A maioria das crianças com HC não tem sintomas ao nascimento, o que reforça a importância da triagem neonatal. Algumas, porém, podem apresentar sonolência, dificuldade na amamentação, icterícia prolongada, constipação, hipotonia muscular e hérnia umbilical, entre outras manifestações.

A espera de 48 horas para a coleta de sangue do recém-nascido é fundamental para a diminuição do pico fisiológico do TSH nas primeiras horas da vida neonatal e igualmente para o hormônio materno ser metabolizado e excretado, evitando resultados falsamente alterados.

O prognóstico da criança, de fato, depende do tempo decorrido para o início da reposição de levotiroxina e para a normalização da concentração dos hormônios da tireoide. Dessa forma, diante de um valor de TSH acima de 20 mUI/L, como o apresentado neste caso, indica-se avaliação médica com urgência e nova dosagem sérica de TSH associada à de T4 total ou livre. Uma vez que o teste de triagem neonatal para HC não é um exame diagnóstico, o ideal é obter a confirmação do quadro para iniciar a terapia com levotiroxina.

Para dar velocidade às decisões nesse contexto delicado, o Fleury Kids considera urgentes todas as dosagens de TSH em crianças menores de 6 meses, liberando seu resultado em até seis horas após a coleta, de modo a permitir que a conduta seja tomada ainda no mesmo dia da realização do exame ou no mais curto intervalo possível.



Teste de triagem neonatal

Exame	Valor (mUI/L)	Interpretação	Conduta
TSH	<10	Resultado normal	Nenhuma
	10 - 20	Resultado limítrofe	Convocar para novo teste do pezinho
	>20	Sugestivo de hipotireoidismo	Convocar com urgência para consulta médica e dosagem venosa de TSH e T4 livre

Adaptado de: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do hipotireoidismo congênito. Ministério da Saúde. 2020; Alves C et al. Hipotireoidismo congênito: triagem neonatal. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2018; 5: 1 - 12.



CONSULTORIA MÉDICA

Dr. José Viana Lima Junior
jose.viana@grupofleury.com.br
Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br
Dr. Pedro Saddi
pedro.saddi@grupofleury.com.br
Dra. Rosa Paula M. Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

dermatologia

Conheça a utilidade da ultrassonografia nas doenças de pele

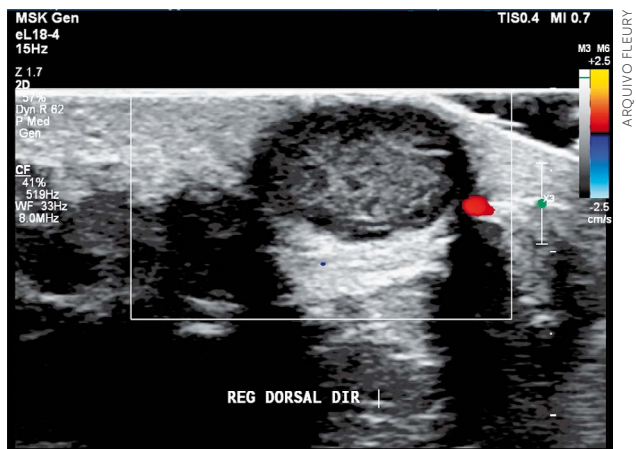
A ultrassonografia nas doenças dermatológicas vem sendo utilizada já há alguns anos. No Brasil, a pesquisa e a posterior comprovação da utilidade desse método, com exames realizados dentro do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, começaram no ano de 2000 e vêm ganhando importância prática no diagnóstico e no manejo das afecções da pele.

Nos últimos anos, com o lançamento de novos aparelhos com transdutores de frequência ainda mais alta e de softwares dedicados, bem como com a formação de novos especialistas na área, observa-se grande melhora na definição das imagens e na realização dos exames, o que vem permitindo diagnósticos cada vez mais precisos e precoces.

O exame também trouxe importante auxílio à escolha terapêutica e ao controle pós-tratamento das lesões em diversas doenças da pele. As aplicações práticas são várias, como localização de corpo estranho, detecção de alterações inflamatórias, esclarecimento de nódulos palpáveis e avaliação de tumores, entre outras.

No Fleury, a ultrassonografia dermatológica está disponível no novo Centro Integrado de Dermatologia na Unidade Brasil I, que conta com aparelho de ultrassom de última geração com transdutores de alta frequência e excelente resolução, além de profissionais treinados e experientes nessa área.

Convém ponderar que o exame é essencialmente dependente do aparelho, que precisa usar transdutores de alta frequência, assim como do médico, que obrigatoriamente deve ser um radiologista com conhecimento dermatológico, capaz de interpretar os achados, e, sobretudo, com experiência prática na execução dos estudos ultrassonográficos.



Cisto com conteúdo espesso na derme e subcutâneo.



Carcinoma basocelular na orelha, comprometendo derme e subcutâneo e com discreta invasão da cartilagem.

Aplicações da ultrassonografia dermatológica

- Aparelho ungueal: pesquisa de alterações na matriz, leito e lâminas
- Alterações inflamatórias: grau de acometimento e atividade da lesão
- Corpo estranho: detecção e exata localização
- Hidradenite: diagnóstico, acompanhamento terapêutico e planejamento cirúrgico
- Infecções causadas por vírus, bactérias ou fungos: localização e extensão, grau de atividade e controle pós-tratamento
- Lesões vasculares: determinação do tipo, extensão e controle pós-tratamento
- Mapeamento de produtos pós-procedimentos estéticos: avaliação do tipo e de eventuais complicações
- Nódulos palpáveis: localização da lesão na camada da pele, diferenciação entre sólido e cístico, caracterização entre maligno e benigno e identificação da presença de vascularização
- Tumores: avaliação de extensão, profundidade, vascularização e estadiamento

Na hora de solicitar o exame...

Lembre-se de especificar que se trata de um exame ultrassonográfico dermatológico ou de pele e as regiões que devem ser examinadas.



CONSULTORIA MÉDICA

Dr. Márcio Bouer
marcio.bouer@grupofleury.com.br

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

Teste analisa 42 genes associados à síndrome de predisposição ao câncer na infância

É provável que, em algum momento de sua prática clínica, o pediatra acompanhe uma criança com história pessoal ou familiar relevante de doenças malignas. Para ter uma ideia, em 2022, o Instituto Nacional do Câncer estimou 8.460 casos de neoplasias infantojuvenis no Brasil, número que torna o câncer a primeira causa de morte por doenças entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos no País. A taxa de sobrevivência, contudo, vem aumentando substancialmente, com uma média em torno de 80% em cinco anos, uma consequência do diagnóstico precoce.

Nesse cenário, vale assinalar que cerca de 10% dos tumores diagnosticados na infância estão associados a uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, ou seja, relacionados a uma ou mais variantes genéticas patogênicas em linhagem germinativa, que levam a um risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias ao longo da vida. A identificação desses pacientes, portanto, tem grande impacto, uma vez que diagnosticar a presença de uma síndrome dessa natureza permite a adoção de estratégias de prevenção e redução de risco tanto para o paciente quanto para seus familiares.

O diagnóstico de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer pode ser desafiador. Uma história pessoal e familiar detalhada, abrangendo pelo menos três gerações, e um exame físico minucioso são imperativos, mas podem não bastar. Algumas condições com características fenotípicas típicas, a exemplo da síndrome de Beckwith-Wiedemann e da neurofibromatose tipo 1, geralmente possibilitam o diagnóstico clínico antes do desenvolvimento de neoplasias. Já para muitas outras, como na síndrome de Li-Fraumeni, o câncer é a única manifestação clínica. Ademais, uma história familiar negativa não exclui o quadro devido a fatores como padrão de herança autossômico recessivo, variantes *de novo* ou penetrância e expressividade variáveis.

Dessa forma, diante de uma criança com história pessoal de doença neoplásica, torna-se importante reconhecer alguns critérios que aumentam a probabilidade de uma síndrome de predisposição ao câncer e indicam a necessidade de avaliação específica do paciente com um oncogeneticista.

Benefícios da pesquisa de mutações genéticas associadas ao câncer hereditário na infância

- ▶ Alterar estratégias de tratamento, incluindo planejamento cirúrgico
- ▶ Inserir a criança em programas de rastreamento associados à síndrome, o que possibilita seguimento direcionado e detecção precoce de novos tumores
- ▶ Dar atenção diferenciada à presença de sintomas de alerta para malignidade, que, em outro contexto, entrariam no diagnóstico diferencial de diversas doenças
- ▶ Identificar outros membros da família com risco aumentado para determinadas neoplasias
- ▶ Embasar futuras decisões reprodutivas dos genitores
- ▶ Fornecer uma explicação para o desenvolvimento da doença naquele paciente

Sinais de alerta para uma possível síndrome de predisposição ao câncer

- Tumor raro ou sabidamente associado a uma síndrome de câncer hereditário
- História pessoal de dois ou mais tumores ou de lesões bilaterais, que podem ocorrer simultaneamente ou em momentos diferentes
- Diagnóstico em idade mais precoce em relação à média de idade para a neoplasia em questão
- Identificação de uma mutação somática (análise do tecido tumoral) que possa sugerir origem germinativa
- Reações adversas ou complicações relacionadas ao tratamento oncológico mais intensas que o esperado
- Presença de anomalias congênitas ou outras doenças crônicas em crianças com câncer
- Presença de tumores benignos ou cistos sabidamente associados a síndromes de predisposição ao câncer
- Histórico familiar (mesmo tipo de câncer ou tumores relacionados ou outras neoplasias da infância ou, ainda, dois ou mais familiares com diagnóstico de doença maligna antes dos 45 anos)
- Presença de mutação conhecida em gene associado a síndromes de predisposição ao câncer na família

A melhor maneira de confirmar esses casos é usar testes genéticos. Se a história ou o exame físico forem altamente sugestivos de uma determinada síndrome, a análise do gene específico associado ao fenótipo pode ser realizada. Já para os demais casos com sobreposição de fenótipos, a preferência recai sobre os painéis multigenes devido a seu melhor custo-benefício e à sua eficiência diante de um amplo diagnóstico diferencial.

Dada a complexidade da indicação do teste, da interpretação dos resultados e do

Tumores que indicam necessidade de avaliação para síndrome de predisposição ao câncer quando ocorrem na infância

■ Carcinoma adrenocortical	■ Tumor rabdoide teratoide atípico	■ Carcinoma de células basais
■ Rabdomioma cardíaco	■ Gangliocitoma cerebelar	■ Carcinoma de plexo coroide
■ Câncer de cólon	■ Nefroma cístico	■ Tumor desmoide
■ Tumores de saco endolinfático	■ Ependimoma	■ Tumor estromal gastrointestinal
■ Hemangioblastoma	■ Hepatoblastoma	■ Carcinoma hepatocelular
■ Tumor de células da granulosa juvenil	■ Leucemia mielomonocítica juvenil	■ Leucemia linfoblástica aguda hipodiploide
■ Tumor maligno da bainha do nervo periférico	■ Carcinoma medular da tireoide	■ Meduloblastoma
■ Melanoma	■ Neurofibroma	■ Glioma óptico
■ Tumor de células de Sertoli-Leydig	■ Tumor das células das ilhotas pancreáticas	■ Paraganglioma/feocromocitoma
■ Blastoma pulmonar	■ Blastoma hipofisário	■ Pineoblastoma
■ Carcinoma de células renais	■ Retinoblastoma	■ Tumor rabdoide
■ Sarcoma (ossos ou partes moles)	■ Schwannoma	■ Astrocitoma subependimário de células gigantes
■ Tumor de Wilms (sobretudo se bilateral)		

Adaptado de: *Pediatr Ann.* 2018; 47(5): e204-e216.

seguimento do paciente, recomenda-se que o exame seja sempre solicitado em conjunto com um geneticista para o adequado aconselhamento genético. O conhecimento do espectro tumoral associado a cada gene é fundamental para a condução do caso. Para muitas síndromes de predisposição ao câncer, há *guidelines* disponíveis com orientações de manejo, rastreamento e redução de risco.

A conduta para com o paciente pode variar desde exame físico periódico e rastreamento com exames laboratoriais e de imagem até indicação de cirurgias redutoras de risco. Já diante da confirmação de uma neoplasia, a identificação de uma variante genética patogênica pode auxiliar a escolha do tratamento, além de fornecer dados sobre toxicidade e resistência às terapias medicamentosas e respaldar intervenções cirúrgicas mais extensas.

O Fleury realiza o painel genético para síndromes de predisposição ao câncer na infância, que, por meio do sequenciamento de nova geração (NGS) com validação para análise de variações em número de cópias (CNV), avalia 42 genes associados à predisposição a doenças malignas, incluindo os de alta e moderada penetrância, com riscos relativos associados bem definidos e *guidelines* de manejo bem estabelecidos.

Teste gratuito em familiares

O Fleury faz a pesquisa de mutação pontual conhecida, excepcionalmente de forma gratuita*, para até quatro familiares de primeiro grau de um paciente que tenha realizado, no laboratório, o painel genético para síndromes de predisposição ao câncer na infância e obtido resultado positivo para identificação de variante patogênica ou provavelmente patogênica. A mesma alteração é pesquisada nos familiares elegíveis. A metodologia usada para essa pesquisa é a amplificação da região de interesse, seguida por sequenciamento Sanger.

*Para mais informações sobre os testes elegíveis para a pesquisa de mutação pontual conhecida ou CNV familiar, entre em contato com a equipe do Fleury Genômica.

Ficha técnica

Painel genético para síndromes de predisposição ao câncer na infância

Método: NGS (com análise de CNV por NGS)

Genes analisados: *ALK*, *APC* (inclui promotor), *BAP1*, *BMPR1A* (inclui promotor), *CDC73*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN1C*, *CEBPA*, *DICER1*, *EXT1*, *EXT2*, *FH*, *GATA2*, *LZTR1*, *MAX*, *MEN1*, *NF1*, *NF2*, *PHOX2B*, *PRKAR1A*, *PTCH1*, *PTCH2*, *PTEN* (inclui promotor), *RB1*, *RET*, *RUNX1*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SMAD4*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *STK11*, *SUFU*, *TMEM127*, *TP53* (inclui promotor), *TSC1*, *TSC2*, *VHL* e *WT1*

Amostra: sangue periférico/saliva*/swab de bochecha*

Prazo de resultado: Até 20 dias

*Amostras disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

Referências

- Coury SA et al. Recognizing and managing children with a pediatric cancer predisposition syndrome: a guide for the pediatrician. *Pediatr Ann.* 2018; 47 (5): e204-e216.
- Kratz CP et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*; 2021; 5: 142-54.
- Rossini L et al. Diagnostic strategies and algorithms for investigating cancer predisposition syndromes in children presenting with malignancy. *Cancers (Basel)*; 2022 Jul 31; 14(15): 3741.



CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Daniele Paixão Pereira
daniele.ppereira@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

genética

Painel genético para portadores de doenças autossômicas recessivas auxilia a tomada de decisões reprodutivas bem embasadas

Existem mais de 5.000 doenças para as quais a etiologia genética já foi elucidada, um número que cresce continuamente. Como muitas dessas condições têm padrão de herança autossômico recessivo ou ligado ao X, além de serem individualmente raras, a maioria dos pacientes afetados não apresenta história familiar evidente específica para uma doença dessa natureza. Contudo, seus genitores, exceto nos casos de mutação *de novo*, são portadores da alteração heterozigótica.

Quase sempre as pessoas desconhecem seu risco reprodutivo para enfermidades de etiologia genética passíveis de transmissão ao conceito. Mas se ambos os membros de um casal forem portadores heterozigóticos de um gene alterado para uma mesma condição autossômica recessiva, há 25% de chance, em cada gestação, de concepção de uma criança afetada. Sabe-se que aproximadamente 1-2% dos casais não consanguíneos se enquadram nesse cenário e que o risco aumenta consideravelmente nos consanguíneos.

O painel genético para portadores de doenças recessivas e ligadas ao X é um teste de triagem usado para identificar, por meio de sequenciamento de nova geração (NGS), indivíduos com risco de gerar uma criança com determinadas condições genéticas com tais padrões de herança.

Uma vez que a sociedade moderna global é formada basicamente por famílias multiétnicas, o exame abrange uma ampla gama de doenças prevalentes nas mais diversas populações e inclui, sobretudo, quadros que causam impacto significativo na vida do indivíduo afetado ou para os quais já existem intervenções capazes de alterar o desfecho clínico quando feitas precocemente.

O teste pode ser oferecido a todos os casais que planejam engravidar, independentemente da história familiar de cada um, e deve levar em consideração os desejos e os valores pessoais dos genitores. Os resultados, que requerem criteriosa interpretação, são individuais e possibilitam decisões reprodutivas bem embasadas.

Vale ressaltar que existem muitas doenças não contempladas pelo painel e que, mesmo diante da ausência de identificação de variantes patogênicas para uma mesma condição no casal, o risco de prole acometida por alguma enfermidade ainda existe. Dessa forma, tanto antes quanto após o teste, o aconselhamento genético é fundamental.

Principais objetivos dos testes genéticos pré-concepção para avaliação de portadores de doenças recessivas

- ▶ Identificar indivíduos com risco de transmitir uma doença hereditária autossômica recessiva à prole
- ▶ Fornecer aconselhamento reprodutivo bem embasado
- ▶ Garantir autonomia de decisão reprodutiva, que inclui planejamento pré-concepção, fertilização *in vitro*, teste genético pré-implantação, diagnóstico pré-natal e assistência direcionada na gestação e no período neonatal

Ficha técnica

Painel genético para portadores de doenças recessivas e ligadas ao X

Método: NGS das regiões codificantes e adjacentes aos éxons de 330 genes. O ensaio permite a identificação de variantes de nucleotídeo único (SNV) e pequenas inserções e deleções (indel), bem como variações no número de cópias (CNV) que compreendam três ou mais éxons dos genes estudados.

Genes analisados: AAAS, ABCB11, ABCC6, ABCC8, ABCD1, ACADM, ACADS, ACADSB, ACADVL, ACAT1, ACOX1, ADA, ADAMTS2, ADAR, ADGRG1 (GPR56), AGA, AGL, AGPS, AGXT, AIRE, ALDH3A2, ALDH7A1, ALDOB, ALG6, ALPL, AMT, AP1S1, AP3B1, AR, ARSA, ARSB, ASL, ASNS, ASPA, ASS1, ATM, ATP13A2, ATP6V1B1, ATP7B, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, BCKDHA, BCKDHB, BCS1L, BLM, BSND, BTB, CANT1, CAPN3, CBS, CDH23, CEP290, CERKL, CFTR, CHAT, CHM, CHRNE, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CLRN1, CNGA3, CNGB3, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL7A1, COLQ, CPT1A, CPT2, CRB1, CRPPA (ISPD), CTNS, CTSD, CTSF, CTSK, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP1B1, CYP21A2, CYP27A1, CYP27B1, DBT, DCLRE1C, DHCR7, DHDDS, DKC1, DLD, DMD, DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAJC5, DOK7, DPYD, DYSF, EDA, EDAR, EMD, ERCC2, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EXOSC3, EYS, F11, F8, F9, FAH, FAM161A, FANCA, FANCC, FANCG, FH, FKRP, FKTN, G6PC, G6PD, GAA, GALT, GALE, GALK1, GALNT3, GALT, GAMT, GBA, GBE1, GCDH, GCSH, GDF5, GFPT1, GJB1, GJB2, GJB6, GLA, GLB1, GLDC, GNE, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GNS, GORAB, GRHPR, GRN, GUCY2D, HADH, HADHA, HADHB, HAX1, HBA1, HBA2, HBB, HEPACAM, HEXA, HEXB, HGD, HGSNAT, HJV (HFE2), HLCS, HMGCL, HOGA1, HPRT1, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HSD17B3, HSD17B4, HSD3B2, IDS, IDUA, IKBKAP, IL2RG, IVD, KCNJ11, KCTD7, L1CAM, LAMA3, LAMB3, LAMC2, LARGE1 (LARGE), LCA5, LHCGR, LIFR, LIPA, LIPH, LOXHD1, LPL, LRPPRC, LYST, MAN2B1, MCCC1, MCCC2, MCOLN1, MED17, MEFV, MFSDB, MKKS, MKS1, MLC1, MMAA, MMAB, MMADHC, MPI, MPL, MPV17, MRE11A, MTHFR, MTM1, MTPP, MUT, MYO7A, NAGLU, NAGS, NBN, NDUFAF6, NEB, NPC1, NPC2, NPHS1, NPHS2, NR2E3, NTRK1, OPA3, OTC, PAH, PCCA, PCCB, PCDH15, PDHA1, PDHB, PEPD, PET100, PEX1, PEX10, PEX12, PEX2, PEX26, PEX6, PEX7, PFKM, PHGDH, PKHD1, PMM2, POLG, POMGNT1, POMT1, POMT2, PPT1, PRPS1, PSAP, PUS1, PYGL, PYGM, RAB23, RAG1, RAG2, RAPSIN, RARS2, RDH12, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RPE65, RS1, RTEL1, SACS, SAMD9, SAMHD1, SBDS, SEPSecs, SERPINA1, SGCA, SGCB, SGCG, SGSH, SLC12A3, SLC12A6, SLC17A5, SLC22A5, SLC25A15, SLC26A2, SLC26A4, SLC35A3, SLC37A4, SLC39A4, SLC4A11, SLC6A8, SMPD1, ST3GAL5, STAR, STS, SUMF1, TAT, TCIRG1, TECPR2, TFR2, TGM1, TH, TMEM216, TPP1, TREX1, TRIM37, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TTC8, TTN, TTPA, UBR1, UGT1A1, USH1C, USH2A, VPS13A, VPS53, VRK1, XPA, XPC e ZFYVE26

Amostra: sangue periférico ou saliva/swab (kit de coleta)*

Prazo de resultado: 30 dias corridos

*Disponível apenas pela plataforma Fleury Genômica

Painel genético para portadores de doenças recessivas e ligadas ao X expandido

Apresenta as mesmas características do painel anterior, porém inclui a avaliação dos 330 genes por NGS e, adicionalmente, analisa os genes *SMN1* e *SMN2* por MLPA (amplificação multiplex de sondas dependente de ligação) para o estabelecimento do número de cópias do éxon 7, assim como o gene *FMR1* por meio de análise de fragmentos.



CONSULTORIA MÉDICA

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

imunologia

Pesquisa de anticorpos antidrogas: mais um aliado na monitoração de drogas terapêuticas

Os medicamentos biológicos, obtidos por procedimentos biotecnológicos, consistem em moléculas complexas de alto peso molecular, detentores de elevada capacidade imunogênica.

Os anticorpos monoclonais pertencem a esse grupo de fármacos que atualmente servem para tratar diversas doenças. Uma classe deles é formada pelos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF-alfa), um dos mediadores do processo inflamatório em doenças autoimunes e inflamatórias crônicas como artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ou retocolite ulcerativa, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas. O infliximabe é um exemplo de anti-TNF e configura um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino.

Apesar da mudança positiva que essas drogas conferiram ao cenário de muitas doenças autoimunes, existem casos de perda de resposta aos anti-TNF, condição denominada falha secundária da eficácia terapêutica. Uma das causas desse fenômeno está justamente nos anticorpos contra o imunobiológico anti-TNF – os chamados anticorpos antidrogas, presentes em até 53% dos indivíduos que utilizam infliximabe.

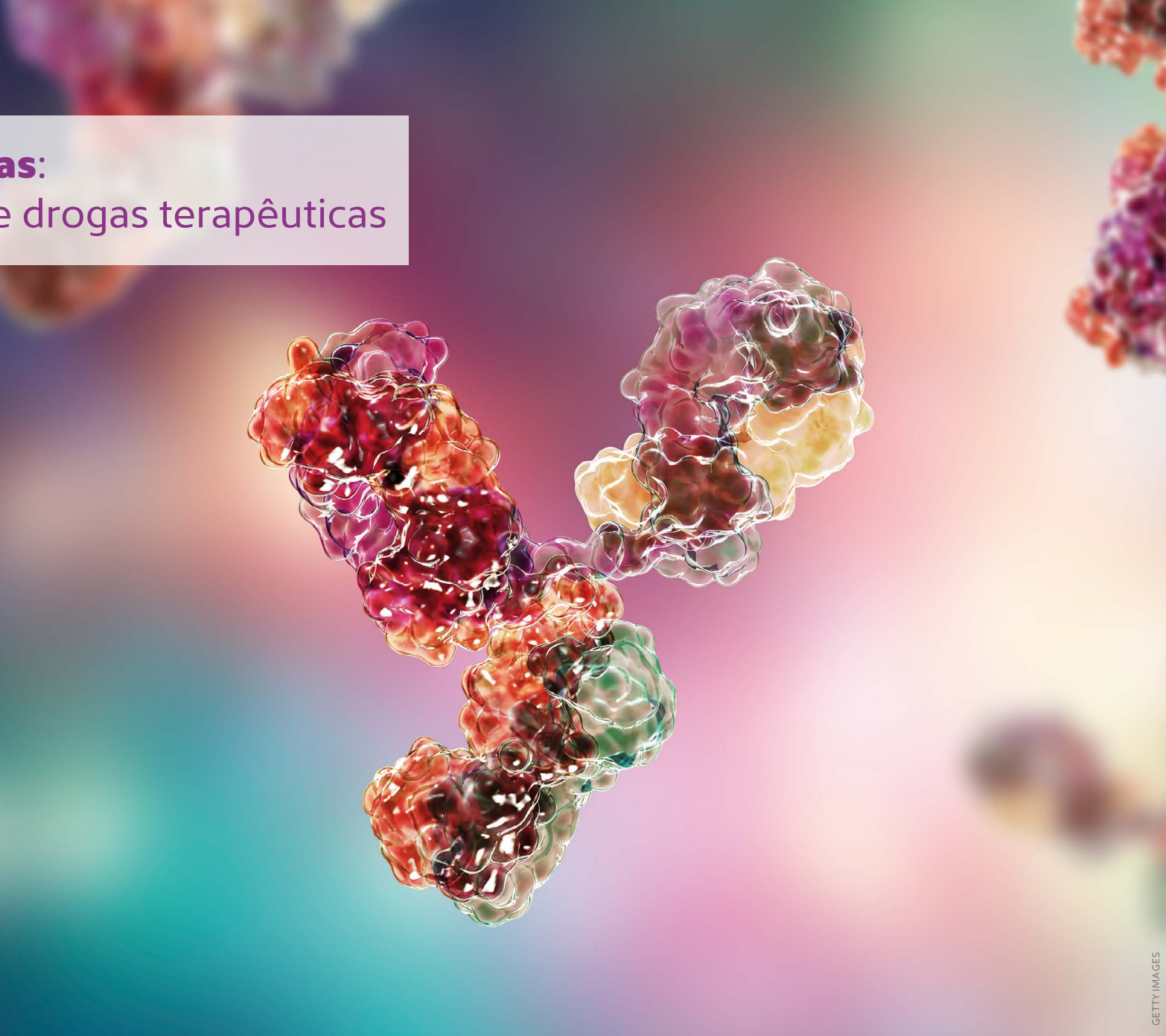
A geração de anticorpos contra os imunobiológicos ocorre porque o sistema de defesa naturalmente produz anticorpos contra proteínas externas. Os anticorpos antidrogas podem ser neutralizantes, quando atuam no sítio de ligação do anticorpo monoclonal (“droga”), e também não neutralizantes, quando sua presença não compromete o mecanismo de ação do imunobiológico. Contudo, mesmo os não neutralizantes conseguem alterar a eficácia do medicamento devido à formação de imunocomplexos, que podem ser depurados pelo sistema macrofágico, diminuindo sua meia-vida.

Dessa maneira, a quantificação da concentração sérica do infliximabe e dos anticorpos anti-infliximabe, na vigência de perda secundária de resposta à terapia, auxilia o clínico na decisão terapêutica para as doenças inflamatórias para as quais o fármaco está indicado. Com os resultados, o médico pode tomar a decisão de elevar a dose, quando o nível sérico é baixo, mas não há presença de anticorpos, ou proceder à troca da medicação, quando, além de níveis baixos, são detectados anticorpos antidrogas.

O impacto das informações fornecidas por tais exames é relevante no manejo desses pacientes. Maiores níveis de droga no nadir (imediatamente próximo à infusão subsequente) indicam um melhor efeito terapêutico, mas aumentam a chance de reações adversas. Por outro lado, níveis menores da droga no nadir, associados à presença de anticorpos anti-infliximabe, apontam falha terapêutica secundária aos anticorpos, abrindo perspectivas para substituir a medicação.

O ensaio utilizado pelo Fleury para a realização do exame foi validado para mensurar anticorpos contra o infliximabe original de marca e também para os biossimilares do fármaco.

Convém lembrar que a determinação da concentração sérica de infliximabe deve ser feita no nadir. Por outro lado, é possível proceder à pesquisa dos anticorpos anti-infliximabe a qualquer momento do ciclo infusional.



Indicações para a quantificação do infliximabe e de possíveis anticorpos bloqueadores

- ▶ Perda secundária de resposta ao longo da terapia
- ▶ Reações infusionais (hipersensibilidade ou de autoimunidade)
- ▶ Falha terapêutica primária ou reintrodução do medicamento após descontinuação.

Ficha técnica

	Concentração sérica de infliximabe	Pesquisa de anticorpo anti-infliximabe
Jejum	→ Quatro horas	→ Quatro horas
Cuidados na coleta	→ Deve ser feita o mais próximo possível da próxima dose, no máximo 72h antes	→ Nas 48h que precedem a coleta, o paciente não deve ingerir complexos vitamínicos ou dietas que contenham biotina (vitamina B7)
Amostra	→ Sangue	→ Sangue
Método	→ Imunoensaio de fluxo lateral	→ Ensaio de imunoadsorção enzimática (Elisa)
Valor de referência	→ Nível sérico satisfatório: ≥3 µg/mL	→ Inferior a 10 AU

Entenda o monitoramento de drogas terapêuticas

Conhecido pela sigla TDM, do inglês, *therapeutic drug monitoring*, o monitoramento de drogas terapêuticas avalia a adesão ao tratamento e diagnostica o subtratamento e a falha terapêutica. Envolve ainda a interpretação clínica do resultado, o que requer conhecimento de farmacocinética, tempo de amostragem, histórico medicamentoso e quadro clínico do paciente.

As concentrações obtidas pelos exames precisam ser interpretadas no contexto individual. Assim, antes de proceder a quaisquer ajustes, é importante considerar se a amostra foi coletada no dia correto em relação à última dose (representando o nadir do nível sérico) e se o paciente aderiu exatamente à prescrição.



CONSULTORIA MÉDICA

Dr. Luís Eduardo Coelho Andrade
luis.andrade@grupofleury.com.br
Dra. Márcia Wehba Esteves Cavichio
marcia.cavichio@grupofleury.com.br
Dr. Sandro Felix Perazzio
sandro.fperazzio@grupofleury.com.br

nefrologia

Paciente com litíase renal? Pode ser genética!

Condição relevante, dada sua morbidade, a litíase renal afeta em torno de 15% dos homens e 5% das mulheres até os 50 anos, sendo que metade desses indivíduos apresentará mais de um episódio na vida.

O cálculo nas vias urinárias geralmente decorre de um desequilíbrio na concentração de substâncias litogênicas, como o cálcio ou o oxalato, em relação àquelas que inibem sua formação, a exemplo do citrato ou do magnésio, o que leva à precipitação dos cristais e à sua agregação. De fato, a nefrolitíase frequentemente se associa com alterações metabólicas que incluem hipercalcúria, hiperoxalúria, hipocitratúria, hiperuricosúria, cistinúria, baixo volume urinário e defeitos de acidificação da urina.

A etiologia da litíase renal e das anormalidades metabólicas relacionadas é considerada multifatorial e abrange tanto aspectos genéticos como ambientais. Apesar da dificuldade de esclarecer os fatores genéticos envolvidos na maioria das pessoas com o quadro, uma vez que existe a possibilidade de alterações poligênicas, um número relevante de pacientes pode apresentar condições monogênicas, que, portanto, devem ser lembradas.

Segundo estudos realizados nos últimos anos, mais de 15% dos indivíduos afetados que procuraram um especialista em doença renal e cerca de 30% dos casos recorrentes de nefrolitíase abaixo de 25 anos tinham alteração monogênica.

Composição do cálculo vs. genética

De forma geral, os cálculos que se formam nos rins compõem-se com maior frequência de oxalato de cálcio (65%), ácido úrico (15%), fosfato de cálcio (10%), fosfato de amônia e magnésio (10%) e cistina (1%), embora tal composição varie de acordo com a localização geográfica estudada.

As condições monogênicas associadas à nefrolitíase podem ser classificadas em doenças associadas a cálculos que contêm cálcio (radiopacos) e aquelas associadas a cálculos sem cálcio (radiolúcidos ou pobremente radiopacos). A tabela ao lado expõe as principais condições de cada grupo e os genes mais comumente implicados em cada uma.

A avaliação com um médico geneticista é fundamental em pacientes de alto risco para doença hereditária, a exemplo de crianças ou adultos jovens com litíase recorrente, indivíduos afetados com história familiar relevante ou filhos de pais consanguíneos. O diagnóstico preciso da etiologia genética, diante de um quadro monogênico, impacta o manejo do paciente, possibilitando tratamento e orientações direcionadas, bem como triagem adequada para outras manifestações que podem estar ligadas à nefrolitíase.

O Fleury incluiu, em seu portfólio de exames, o painel genético para nefrolitíase, que, por meio do sequenciamento de nova geração (NSG), analisa 46 genes com associação estabelecida à condição.

Algumas doenças monogênicas associadas à nefrolitíase e os principais genes envolvidos	
Com cálculos com cálcio na composição	Genes envolvidos
Hipercalcúria idiopática	ADCY10 VDR
Hipocalcemia autossômica dominante	GNA11
Síndrome de Bartter	SLC12A1 KCNJ1 CLCNKB BSND CASR CLCN5
Doença de Dent	CLCN5 OCRL
Acidose tubular renal distal	SLC4A1 ATP6V1B1 ATP6VOA4 CA2 FOXI1
Raquitismo hereditário hipofosfatêmico com hipercalcúria	SLC34A3 SLC34A1
Hipomagnesemia familiar com hipercalcúria e nefrocalcinose	CLDN16 CLDN19
Hipercalcemia infantil	CYP24A1 SLC34A1
Hiperoxalúria primária	AGXT GRHPR HOGA1 SLC26A1
Com cálculos sem cálcio na composição	Genes envolvidos
Cistinúria	SLC3A1 SLC7A9
Hiperuricosúria hereditária	HPRT1 PRPS1 SLC22A12 SLC2A9
Xantinúria hereditária	XDH MOCOS MOCS1 MOCS2 GPHN
Deficiência de adenina fosforribosil transferase	APRT



Ficha técnica

Painel genético para nefrolitíase

Método: sequenciamento completo (NGS) de todas as regiões codificantes e regiões flankedoras adjacentes aos éxons de 46 genes. O ensaio permite a identificação de variantes de nucleotídeo único (SNV) e pequenas inserções e deleções (indel), bem como variações no número de cópias (CNV) que compreendam três ou mais éxons dos genes estudados.

Genes analisados: ADCY10, AGXT, ALPL, APRT, ATP6VOA4, ATP6V1B1, ATP7B, BSND, CA2, CASR, CLCN5, CLCNKA, CLCNKB, CLDN16, CLDN19, CLPB, CYP24A1, FAM20A, FOXI1, GNA11, GPHN, GRHPR, HNF4A, HOGA1, HPRT1, KCNJ1, MAGED2, MOCOS, MOCS1, MOCS2, OCRL, PEX6, PRPS1, SLC12A1, SLC22A12, SLC26A1, SLC2A9, SLC34A1, SLC34A3, SLC3A1, SLC4A1, SLC7A9, SLC9A3R1, UMOD, VDR e XDH

Análises adicionais: o painel também avalia quatro variantes genéticas localizadas em região não codificante: c.940-11G>A e c.239-4023A>G do gene OCRL (NM_000276) e c.-173_-159delGGTGGCCGAGACCGC e c.3061-12T>A do gene ATP7B (NM_000053)

Amostra: sangue periférico/saliva*/swab de bochecha*

Prazo de resultado: em até 30 dias

*Os exames em saliva e swab de bochecha estão disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica, mediante contato prévio para envio de kit de coleta.

Referências

- Howles AS et al. Genetics of kidney stone disease. *Nat Rev Urol.* 2020 Jul; 17(7): 407-421.
- Daga A et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 2018 Jan; 93(1): 204-213.



CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Caroline Olivati
caroline.olivati@grupofleury.com.br
Dr. Gustavo Marquezani Spolador
gustavo.spolador@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antonio da R. Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

Vacina nonavalente contra o HPV aumenta a proteção contra tipos virais de alto risco oncogênico

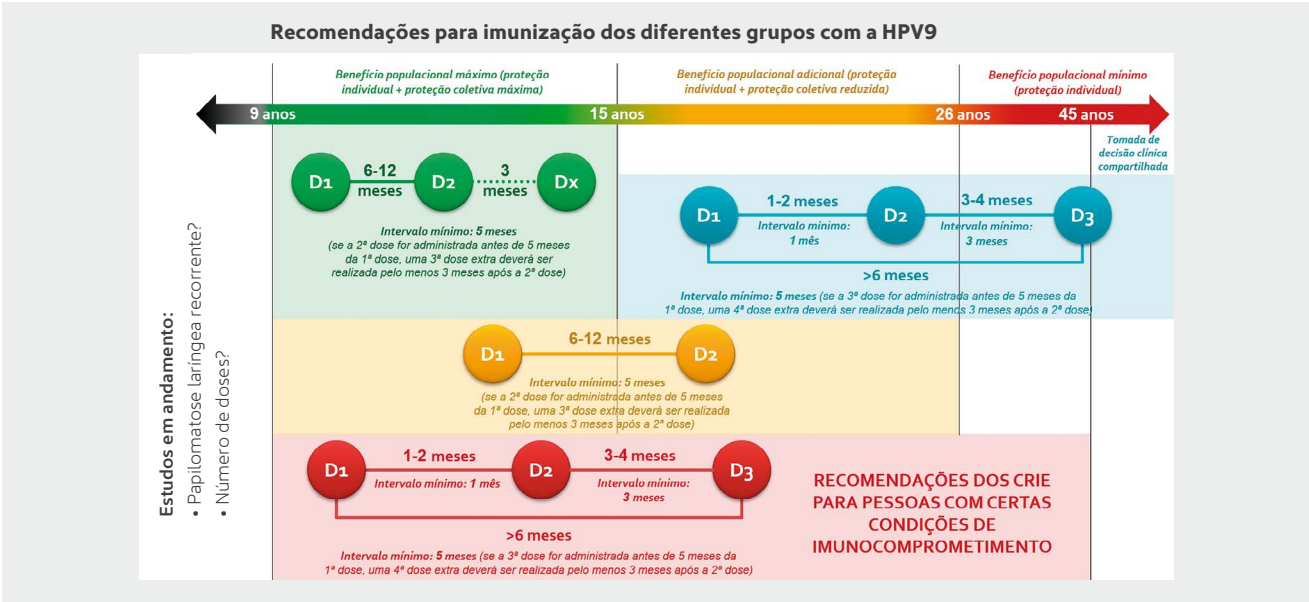
A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) atinge homens e mulheres e é quase sempre transmitida pela via sexual. Entre os mais de 100 tipos de vírus existentes, o 6 e o 11 são considerados de baixo risco oncogênico e respondem por cerca de 90% dos casos de verrugas anogenitais. Já os de alto risco oncogênico associam-se com o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo do útero, vagina, vulva, ânus, pênis e orofaringe.

Dentre os tipos de alto risco, o 16 e o 18 estão por trás da maior parte dos casos de câncer de colo do útero (cerca de 70%), enquanto os genótipos 31, 33, 45, 52 e 58 podem também causar lesões pré-cancerígenas e câncer e correspondem a 10-20% do ônus remanescente.

A vacina é uma das principais estratégias de prevenção da infecção e das lesões que o vírus ocasiona e deve ser aplicada, preferencialmente, antes do início da atividade sexual para alcançar eficácia máxima. No Brasil, o imunizante quadrivalente contra o HPV (HPV4), que contém os tipos virais 6, 11, 16 e 18, foi licenciado em 2006 e passou a integrar o calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014. A segunda geração do imunizante, a nonavalente (HPV9), contém os quatro tipos presentes na HPV4 e outros cinco tipos adicionais de alto risco oncogênico (31, 33, 45, 52 e 58), aumentando substancialmente a proteção contra o câncer anogenital.

A HPV9 foi aprovada pelo FDA norte-americano em 2014 e pela Anvisa em 2017, mas se tornou disponível para aplicação

no território brasileiro apenas em março de 2023. Destaca-se que, até o momento, somente a HPV4 é contemplada no PNI, para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos, e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), para pacientes de ambos sexos até os 45 anos de idade com imunossupressão, HIV/aids, transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea e neoplasias.



Desenvolvido por Daniel Jarovsky a partir de: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Dec 16;65(49):1405-1408; MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Aug 16;68(32):698-702.

Como fica o calendário de vacinação com a HPV9?

Para a Sociedade Brasileira de Imunização (SBIm), a HPV9 é preferível à HPV4, sempre que possível. O imunizante está indicado para meninos, meninas, homens e mulheres de 9 a 45 anos de idade, com esquema semelhante ao da HPV4, de acordo com a faixa etária:

- ▶ De 9 a 14 anos: duas doses (0-6 meses);
- ▶ De 15 a 45 anos: três doses (0-2-6 meses).

Qual a recomendação aos pacientes anteriormente vacinados?

Para quem já recebeu o esquema completo ou incompleto da HPV4 ou da bivalente (hoje indisponível no Brasil), recomenda-se a revacinação com a HPV9 para que se obtenha proteção adequada contra os cinco genótipos adicionais. Segue a descrição das regras:

Para pacientes com a vacinação anterior incompleta com a HPV4

- ▶ Entre 9 e 14 anos, com apenas uma dose aplicada de HPV4, deve-se esperar o intervalo de seis meses para iniciar o esquema de duas doses de HPV9.
- ▶ Entre 15 e 45 anos, deve-se aguardar dois meses da primeira dose de HPV4 ou três meses da segunda dose para iniciar o esquema de três doses de HPV9.

Para pacientes com a vacinação anterior completa com a HPV4

- ▶ Em qualquer faixa etária, deve-se esperar o intervalo de um ano após a última dose recebida de HPV4 para iniciar o esquema de duas doses de HPV9, entre 9 e 14 anos, ou de três doses, dos 15 aos 45 anos.

Para pacientes com imunossupressão

- ▶ Da mesma forma que ocorre com a HPV4, os pacientes com imunossupressão devem receber três doses da HPV9, a partir de 9 anos de idade, seguindo o esquema de 0-2-6 meses.

Quais as vantagens da HPV9 em relação à HPV4?

Os estudos realizados com a HPV9 mostram um aumento da proteção contra os vírus de alto risco oncogênico de cerca de 75% para cerca de 90%. Para a prevenção de verrugas anogenitais, a eficácia é a mesma quando comparamos a HPV4 e a HPV9.

Índices de proteção com as vacinas HPV4 e HPV9		
Sítio da neoplasia	HPV4	HPV9
• Colo do útero	70%	90%
• Vulva	70-75%	85-90%
• Vagina	65%	80-85%
• Ânus	85-90%	90-95%
• Pênis	75-80%	85%
• Orofaringe	85%	>90%

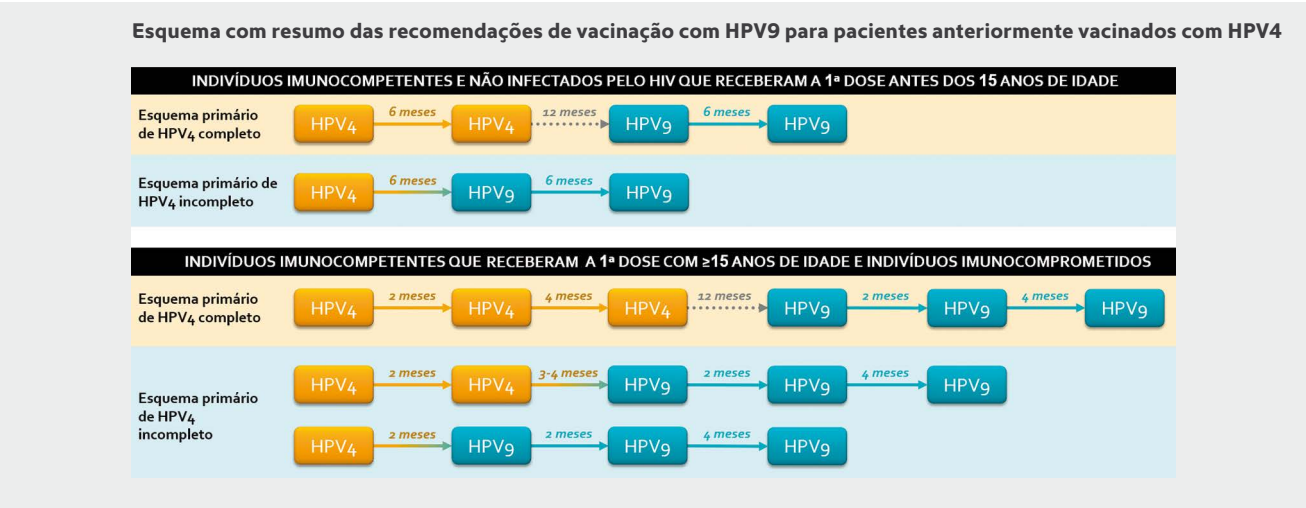
Adaptado de: Levi M. SBIm – Nota técnica 15/3/2023. Atualização das vacinas HPV em uso no Brasil: introdução da nonavalente (HPV9). Disponível em: <https://sbim.org.br/noticias/1781-nota-tecnica-sbim-atualizacao-das-vacinas-hpv-chegada-da-nonavalente-hpv9-ao-brasil>.

Referências

- Bula vigente de Gardasil
- <https://sbim.org.br/informes-e-notas-tecnicas/sbim>
- J Natl Cancer Instit. 2015;107(6):djv086
- BC Centre for Disease Control (BCCDC)



CONSULTORIA MÉDICA
Dr. Daniel Jarovsky
daniel.jarovsky@grupofleury.com.br
Dra. Janete Kamikawa
janete.kamikawa@grupofleury.com.br



Desenvolvido por Daniel Jarovsky a partir de: <https://sbim.org.br/informes-e-notas-tecnicas/sbim>; J Natl Cancer Instit. 2015;107(6):djv086; BC Centre for Disease Control (BCCDC).

Transtorno do sono agitado: uma nova entidade clínica na infância?

Antes tida como sintoma de outros quadros, a condição foi descrita recentemente como singular e deve ser confirmada por videopolissonografia

Da infância até a adolescência, o sono tem papel fundamental na manutenção da plasticidade cerebral que acompanha o neurodesenvolvimento, interferindo ainda na imunidade, nas funções cardiovasculares e no crescimento.

Apesar disso, os transtornos do sono têm alta prevalência na população infantojuvenil, tanto que se estima que pelo menos 25% das crianças sejam afetadas por essas condições em algum momento da infância.

Desde a década de 1970, há menções sobre o sono agitado na literatura científica como uma queixa frequente na prática pediátrica, embora isso costumasse ser descrito historicamente como um sintoma de outras enfermidades.

O tema foi ganhando interesse e, em 2018, trabalhos considerando o “transtorno do sono agitado” (tradução de *restless sleep disorder*) como uma condição singular começaram a emergir, culminando, em 2020, na publicação do “Consenso para critérios diagnósticos de um novo transtorno do sono em pediatria: o transtorno do sono agitado”.

O artigo, elaborado por especialistas em Medicina do Sono a partir de extensa revisão da literatura e revisado pelo Comitê Executivo do Grupo Internacional de Estudo da Síndrome das Pernas Inquietas, concluiu que existem evidências suficientes para a classificação do quadro como uma nova entidade clínica que não se enquadra em outros

diagnósticos e compromete de modo significativo o sono e o desempenho diurno dos indivíduos acometidos.

A partir do consenso, o transtorno do sono agitado deve ser co-diagnosticado em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos na presença de critérios clínicos específicos, obtidos sobretudo a partir da história médica e confirmados pela videopolissonografia, que configura exame necessário para a identificação adequada da condição.

Os estudos sobre o tema têm trazido novas perspectivas para um quadro pediátrico que parece frequente. Espera-se que pesquisas e diretrizes adicionais auxiliem, em um futuro próximo, a definir as melhores formas de tratamento para a condição. Por enquanto, há oito critérios essenciais que precisam estar presentes para orientar o diagnóstico.

Critérios para o diagnóstico do sono agitado em crianças e adolescentes

1. Queixa de sono agitado ou inquieto relatada pelo próprio paciente ou pelos pais/cuidadores. Outras formas de descrição também são usadas para relatar o sono agitado, indicando que a criança se movimenta por toda a cama ou evidenciando o estado da cama quando a criança acorda.
2. Presença de movimentação excessiva durante o sono, que envolve os grandes grupos musculares – o corpo inteiro ou os quatro membros. Destacam-se os movimentos visíveis, que podem ser caracterizados como reposicionamento frequente, bagunça na roupa de cama ou até mesmo queda.
3. Ocorrência dos movimentos durante o sono ou quando a criança está adormecendo, de modo a demonstrar que se trata de um transtorno do sono. Movimentos ou agitação da criança enquanto acordada não devem ser levados em consideração.
4. Documentação do quadro por meio da videopolissonografia, que registra um índice total de cinco ou mais grandes movimentos corporais por hora de sono. Além de detectar e quantificar objetivamente os movimentos, o exame os diferencia daqueles relacionados a eventos respiratórios, crises epilépticas, síndrome das pernas inquietas, movimentos periódicos dos membros, tremor hipnagógico dos pés, ativação muscular alternante das pernas ou transtorno de comportamento do sono REM.
5. Ocorrência dos sintomas pelo menos três vezes por semana. Contudo, como a síndrome do sono agitado é tipicamente descrita como uma condição presente em todas as noites, a videopolissonografia de apenas uma noite costuma ser suficiente para o correto diagnóstico.
6. Presença do sono agitado por um período mínimo de três meses. A duração da condição é um critério importante, uma vez que se relaciona à cronicidade, excluindo quadros associados a eventos transitórios, como processos infecciosos.
7. Prejuízo significativo no comportamento, no aprendizado, no desempenho escolar e na habilidade social por conta de sonolência diurna, irritabilidade, fadiga, alterações de humor, impulsividade e falta de concentração, entre outras manifestações.
8. Impossibilidade de explicar a condição por outros transtornos do sono, como apneia obstrutiva do sono, síndrome das pernas inquietas, movimentos periódicos dos membros, insônia ou outros aspectos, a exemplo de doenças psiquiátricas e neurológicas, fatores ambientais ou efeito fisiológico de alguma substância.

Convém adicionar que outras duas características que não são necessárias para o diagnóstico do transtorno do sono agitado ainda podem auxiliar a confirmação do quadro: a ocorrência dos movimentos geralmente ao longo de toda a noite, tanto no sono não REM quanto no REM, e a ausência de atraso para o início do sono.





GETTY IMAGES

>

Apneia obstrutiva do sono: um dos principais diagnósticos diferenciais do sono agitado na infância

Com uma prevalência de 2% a 4%, que vem aumentando, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em crianças é uma condição grave, caracterizada por eventos recorrentes de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono, que comprometem a ventilação normal e levam à agitação, à dessaturação de oxigênio apesar do esforço respiratório e ao despertar.

Na infância, a SAOS está associada a uma fisiopatologia multifatorial, sendo a causa mais comum a hipertrofia das adenoides e das amígdalas, o que faz o quadro ser mais frequente entre 2 e 8 anos de idade. Outros fatores como obesidade e exposição à fumaça de cigarro são considerados de risco, além de condições como anormalidades craniofaciais, trissomia do cromossomo 21 e doenças neuromusculares, que aumentam a prevalência da síndrome.

Devido à alta morbidade da SAOS, que se relaciona com alterações neurocomportamentais, cardiovasculares, piora da qualidade de vida da criança e da família e aumento das visitas a serviços de saúde, o diagnóstico precoce e corre-

to do quadro é fundamental. Nesse contexto, a Academia Americana de Pediatria recomenda que seja feita uma triagem para SAOS, baseada na história clínica e no exame físico, em toda consulta pediátrica de rotina.

Os principais sinais que sugerem a investigação incluem queixas de roncos e dificuldade para respirar ao dormir, sono agitado e pausas respiratórias ou despertares frequentes, além das manifestações diurnas como sonolência excessiva, agressividade, hiperatividade, impulsividade, déficit de atenção e prejuízo das funções executivas, do aprendizado ou da linguagem. Ao exame físico, podem ser evidentes sinais como obstrução nasal, respiração oral, hipertrofia das amígdalas, fácies adenoidiana e distúrbios secundários a síndromes genéticas.

Diante da suspeita, a avaliação com especialista é sempre importante, assim como a realização da polissonografia, o padrão-ouro para o diagnóstico e a determinação da gravidade da SAOS. De acordo com o caso, pode haver necessidade de outros exames.

Sono agitado e movimentos dos membros? Pensar em síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma condição sensorio-motora que, apesar de mais frequente em adultos acima dos 40 anos, atinge cerca de 2% a 4% da população pediátrica, sobretudo adolescentes.

As crianças com parentes de primeiro grau com a síndrome e com doença renal crônica parecem ter maior risco de desenvolver o quadro e de 12% a 35% daquelas com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade apresentam SPI.

Como principal sintoma relatado está a sensação desconfortável nos membros inferiores ao ficar parado ou deitado, que provoca uma necessidade incontrolável de movimentar as pernas para obtenção de alívio.

Uma vez que frequentemente piora à noite ou ao repouso, a SPI causa dificuldade para iniciar e manter o sono, embora possa também ocorrer durante o dia, em períodos em que a criança fica sentada ou inativa por tempo prolongado.

O diagnóstico é clínico, baseado na história médica, e deve levar em consideração determinados critérios.

- Critérios diagnósticos para a síndrome de pernas inquietas em crianças**
- Necessidade ou urgência de movimentar as pernas, decorrente de uma sensação incômoda ou desconfortável
 - Presença ou piora dos sintomas exclusivamente durante o repouso ou a inatividade, com a criança sentada ou deitada
 - Alívio parcial ou total dos sintomas obtido com o movimento
 - Ocorrência das manifestações majoritariamente durante a noite
 - Prejuízo do sono ou do desempenho diurno pelos sintomas
 - Ausência de explicação das manifestações clínicas por outras doenças ou condições
 - Necessidade de descrição do quadro pela criança

A polissonografia infantil no Fleury

Recurso diagnóstico não invasivo, a polissonografia tem grande utilidade na investigação de diversos distúrbios do sono em adultos e crianças.

No Fleury Kids, o exame é sempre acompanhado por vídeo e pode ser feito a partir dos 6 anos de idade na Unidade República do Líbano I, que conta com equipe especializada e estrutura completa para esse tipo de avaliação.

Ao longo de uma noite, a polissonografia monitora os seguintes parâmetros fisiológicos:

- ▶ Atividade elétrica cerebral pelo eletroencefalograma
- ▶ Atividade cardíaca pelo eletrocardiograma
- ▶ Respiração, movimentos respiratórios toracoabdominais e gases sanguíneos
- ▶ Movimentação ocular por eletro-oculograma
- ▶ Movimentação dos membros
- ▶ Movimentação da musculatura submentoniana

Referências

- DelRosso LM, Ferri R, Allen RP, Bruni O, Garcia-Borreguero D, Kotagal S, Owens JA, Peirano P, Simakajornboon N, Picchietti DL; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Consensus diagnostic criteria for a newly defined pediatric sleep disorder: restless sleep disorder (RSD). *Sleep Med.* 2020 Nov; 75: 335-340.
- Deshpande P, Salcedo B, Haq C. Common Sleep Disorders in Children. *Am Fam Physician.* 2022 Feb 1; 105(2): 168-176.
- Bitners AC, Arens R. Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung.* 2020 Apr;198(2):257-270.
- Blog Sono e Medicina. Dra. Rosana Cardoso Alves. Disponível em <https://sonoemedicina.com.br/>. Acessado em fevereiro/2023.

 **CONSULTORIA MÉDICA**
Dra. Rosana S. Cardoso Alves
rosana.alves@grupofleury.com.br



GETTY IMAGES

Diagnóstico molecular de anemias hemolíticas

Testes genéticos ajudam o clínico na indicação de esplenectomia

O CASO

Paciente do sexo masculino, 19 anos, apresentava anemia com microcitose, hipocromia e reticulocitose desde a infância. Os testes hematológicos trouxeram os dados contidos na tabela abaixo.

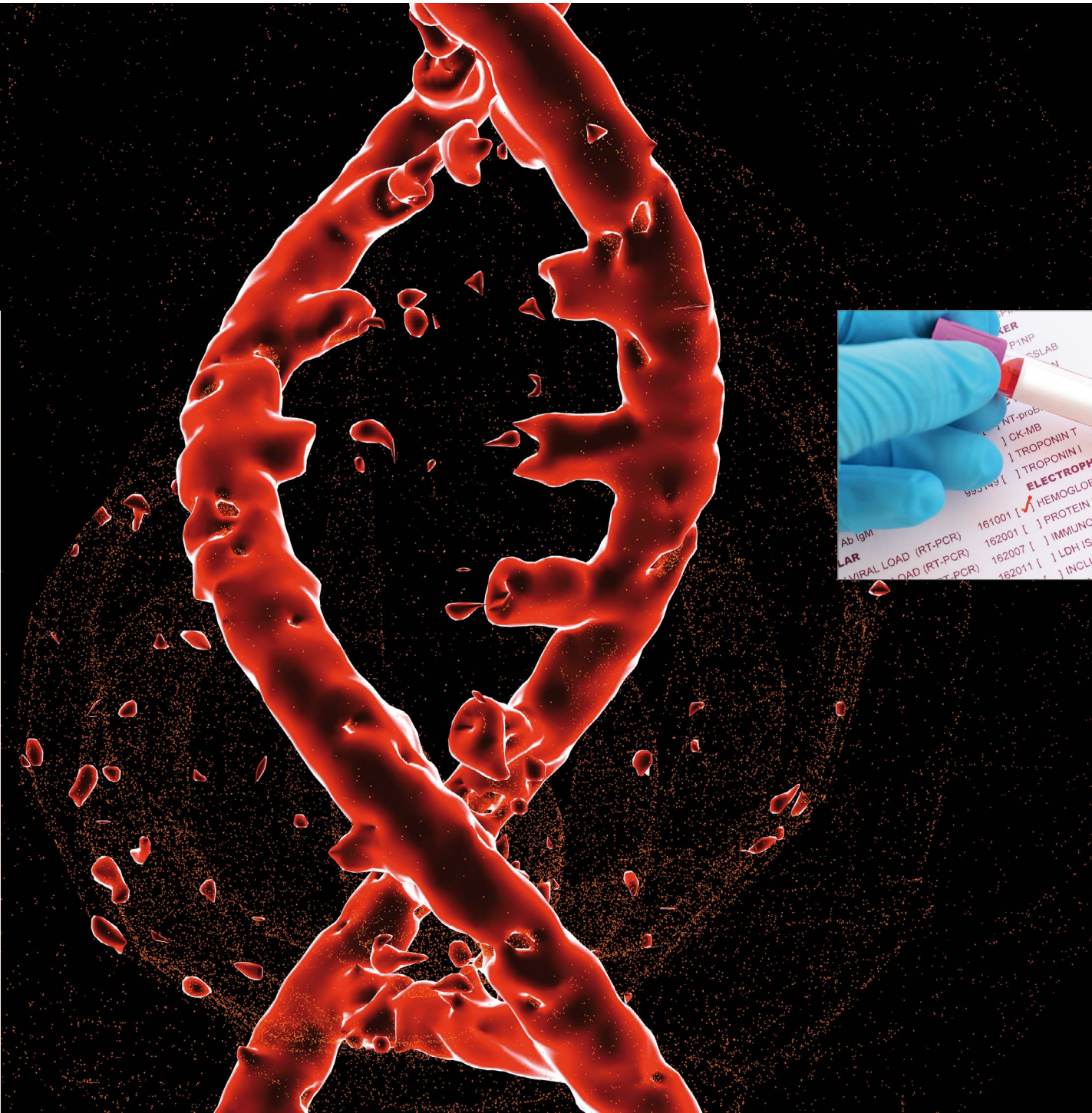
A avaliação prévia dos pais revelou que a mãe era portadora de betatalassemia (BT) *minor* e o pai, de possível esferocitose hereditária (EH).

A curva de resistência globular, que poderia contribuir para o diagnóstico de EH, foi inconclusiva (exame indisponível). Ao longo da vida, o paciente não havia tido necessidade de receber transfusão de sangue temporária ou contínua, mas apresentara aumento progressivo do baço. A única complicação tinha sido o desenvolvimento de colecistopatia crônica calculosa.

Nesse cenário, surgiu o questionamento se, no mesmo tempo da realização da colecistectomia, estaria indicada também a esplenectomia, uma vez que portadores de EH têm uma maior tendência de se beneficiar desse procedimento.

Resultados dos testes hematológicos realizados

Parâmetro	Valor	Valor de referência
Hemoglobina	9,9 g/dL	13,3 – 16,5 g/dL
Hematócrito	32,7%	39,2 – 49,0%
Hemoglobina corpuscular média	18,2 pg	27,7 – 32,7 pg
Volume corpuscular médio	60,1 fL	81,7 – 95,3 fL
Concentração de hemoglobina corpuscular média	30,3 g/dL	32,4 – 36,0 g/dL
Coeficiente de variação do volume eritrocitário (RDW)	22,7%	11,8 – 14,1%
Contagem de reticulócitos	171.900/mm³	30.000 – 100.000/mm³



DISCUSSÃO

Principais características

Talassemias

As talassemias são deficiências genéticas, de herança autossômica recessiva, da síntese de cadeias alfa ou beta de globinas que formam a hemoglobina. A gravidade da doença depende do número de *loci* envolvidos.

Na alfatalassemia (AT), quatro *loci* determinam a produção da cadeia de alfa globina. Quando existe apenas um *locus* afetado, a AT é mínima e não ocorre alteração no hemograma. Se há dois *loci*, a AT é *minor*, com microcitose e anemia documentadas, porém sem necessidade de transfusão. Já com o acometimento de três *loci*, formam-se tetrâmeros de betaglobina (hemoglobina H) e a anemia e a microcitose se mostram mais intensas, mas, da mesma forma, geralmente sem dependência transfusional. Não há compatibilidade com a vida quando são quatro os *loci* acometidos.

Na BT, a manifestação clínica varia conforme o excesso de alfa globinas não pareadas com beta globinas. Nesse caso, a condição é classificada em dependente de transfusão, não dependente de transfusão e *minor*. A primeira se caracteriza por anemia intensa, possível eritropoese extramedular e sobrecarga de ferro devido às transfusões. Entre suas causas estão defeitos genéticos que geram deficiências parciais e completas de produção de betaglobinas e associação desses defeitos com outras hemoglobinopatias, como a C ou a E.

Por sua vez, a BT não dependente de transfusão não provoca complicações, embora possa haver necessidade de transfusão diante de fatores desencadeantes, como infecções ou gravidez.

Na BT *minor*, por fim, ocorre apenas anemia discreta e microcitose intensa, porém sem causar repercussão clínica.

Esferocitose hereditária

A EH caracteriza-se por redução da produção de proteínas, que gera deficiência de associação entre o citoesqueleto e a membrana das hemácias, as quais, consequentemente, perdem membrana por microvesiculação e adquirem o aspecto de esferócitos. Cerca de 75% das variantes de EH têm transmissão autossômica dominante, bastando, portanto, um alelo com mutação para ocasionar a doença.

O quadro clínico é heterogêneo e inclui anemia, microcitose, reticulocitose e esplenomegalia. Infecções, outras doenças que geram esplenomegalia (como a mononucleose), deficiências nutricionais (ferro, folato e vitamina B12) e gestação desencadeiam piora da anemia. Ao longo da vida, a hemólise pode progredir e gerar anemia sintomática. A esplenectomia é um procedimento que quase sempre elimina a hemólise em casos moderados e a corrige parcialmente em casos graves de EH.

>> Diagnóstico

Testes hematológicos

Os achados clínicos de icterícia e esplenomegalia e os achados laboratoriais de microcitose, anemia, reticulocitose e quadro hemolítico podem ser similares entre as anemias hemolíticas hereditárias. A morfologia das hemácias usualmente contribui para a investigação suspeita, mas as doenças causam quadros morfológicos semelhantes, o que dificulta a conclusão diagnóstica. Para diferenciá-las, a curva de resistência globular pode ajudar. Entretanto, o teste tem baixas sensibilidade e especificidade para identificar as várias formas de EH. Além disso, outras condições alteram o exame, como anemia hemolítica autoimune, reações hemolíticas transfusionais e outros defeitos enzimáticos, a exemplo de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e hemoglobinas instáveis. Outros testes úteis no diagnóstico de EH, tais como a ectacitometria com gradiente osmótico e a eosina-5-maleimida associada à citometria de fluxo, estão indisponíveis na rotina laboratorial.

A seu turno, as BT podem ser evidenciadas pela eletroforese de hemoglobina, observando-se a redução da proporção de hemoglobina A1 (composta de duas globinas alfa e duas beta) e aumento da A2 (composta de quatro globinas alfa). A proporção de hemoglobina fetal também pode se elevar.



Alterações genéticas conhecidas que causam BT e EH

Genes, tipos, proteínas e herança relacionados à esferocitose hereditária

Gene	Tipo de EH	Proteína envolvida	Herança
ANK1	1	Anquirina	AD/AR
EPB42	5	Proteína 4.2	AR
SLC4A1	4	Banda 3	AD
SPTA1	3	Alfaespectrina	AR
SPTB	2	Betaespectrina	AD

Doenças relacionadas ao gene da betatalassemia

Gene	Doença	Herança
HBB	Anemia com corpúsculos de Heinz	AD
	Anemia falciforme	AR
	Delta-betatalassemia	AD
	Eritrocitose 6	AD
	Meta-hemoglobinemia tipo beta	AD
	Persistência hereditária de hemoglobina fetal	AD
	Talassemia beta	Variada
	Talassemia beta dominante com corpos de inclusão	AD
AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva		

Contribuição da genética

O teste genético para buscar as mutações responsáveis por essas doenças é uma ferramenta que pode auxiliar o diagnóstico das anemias hemolíticas hereditárias, especialmente quando há suspeita de associação entre elas, e contribuir para o aconselhamento genético familiar. Pacientes com algumas condições, como a EH, podem se beneficiar da esplenectomia como medida terapêutica.

O painel genético realizado pelo Fleury é um teste que avalia 44 genes associados às anemias hemolíticas e que, portanto, pode ser útil para o diagnóstico da BT e da EH, além de outras condições:

- Acantocitose
- Acidose tubular renal distal com hemólise
- Anemia com corpúsculos de Heinz
- Anemia diseritropoética congênita
- Anemia diseritropoética congênita tipo II
- Anemia diseritropoética congênita tipo III
- Anemia diseritropoética congênita tipo IV
- Anemia falciforme
- Anemia hemolítica Rh-negativa
- Betatalassemia
- Criodrocitose
- Deficiência de G6PD
- Deficiência de glicose-fosfato isomerase
- Deficiência de glutathione
- Deficiência de glutathione peroxidase
- Deficiência de hexoquinase
- Deficiência de HMOX1
- Deficiência de P5NT (pirimidina 5' nucleotidase)
- Deficiência de PFK (doença de estoque de glicogênio VII/ doença de Tarui)
- Deficiência de PGK1
- Deficiência de PK
- Deficiência de TPI
- Delta-betatalassemia
- Eliptocitose
- Eritrocitose 6
- Esferocitose hereditária
- Estomatocitose
- Estomatocitose hereditária desidratada
- Estomatocitose hiperidratada
- Hemoglobina Lepore
- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Meta-hemoglobinemia tipo beta
- Meta-hemoglobinemia tipos I e III
- Ovalocitose asiática
- Persistência hereditária de hemoglobina fetal
- Piropoiquilocitose
- Síndrome de Crigler-Najjar tipos I e II
- Síndrome de Gilbert
- Síndrome de McLeod com ou sem doença granulomatosa
- Trombocitopenia ligada ao X com talassemia

CONCLUSÃO

O hematologista-assistente solicitou o painel molecular de anemias hemolíticas na tentativa de identificar associação entre alterações genéticas especialmente relacionadas à BT e à EH. O exame detectou uma variante patogênica em heterozigose no gene *HBB*, provavelmente herdada da mãe, a qual gerou o fenótipo de BT não dependente de transfusão. A pesquisa das mutações relacionadas à EH foi negativa, o que sugeriu que o paciente não tinha associação de BT e EH.

A esplenectomia pode ser apropriada entre os portadores de talassemias (especialmente BT) quando há anemia grave e persistente, demandando transfusões, retardo de crescimento, outras citopenias (neutrófilos <1.000/mcL ou trombocitopenia <10.000/mcL) ou esplenomegalia que causa saciedade gástrica e infarto esplênico ou, ainda, trombose de veia esplênica.

Uma vez que essas condições estavam ausentes no paciente do caso avaliado, os riscos do procedimento – a exemplo de tromboembolismo venoso e infecções graves – seriam maiores que os benefícios. A recomendação do hematologista foi prosseguir apenas com a colestectomia, sem indicação de esplenectomia.

Ficha técnica

Painel genético para anemias hemolíticas

Método: sequenciamento de nova geração (NGS)

Genes analisados: *ABCB6, ABCG5, ABCG8, AK1, ALDOA, ANK1, ATP11C, CD59, CDAN1, CDIN1 (C15orf41), CYB5R3, EPB41, EPB42, G6PD, GATA1, GCLC, GPI, GPX1, GSR, GSS, GYPC, HBB, HBD, HK1, HMOX1, KCNN4, KIF23, KLF1, NT5C3A, PFKM, PGK1, PIEZO1, PIGA, PKLR, RHAG, SEC23B, SLC4A1, SPTA1, SPTB, TPI1, UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7 e XK*

Amostra: sangue periférico/saliva*/swab de bochecha*

Prazo do resultado: em até 30 dias

*Disponíveis apenas na plataforma Fleury Genômica

CONSULTORIA MÉDICA

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

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

Dr. Rogerio Pastore Bassitt
rogerio.bassitt@grupofleury.com.br

Redução de risco cardiovascular

A prevenção de eventos depende do controle glicêmico e de lipídes, sobretudo nos pacientes mais propensos e assintomáticos

A doença isquêmica do coração e o acidente vascular cerebral (AVC) são considerados as principais causas de mortalidade no mundo. No Brasil, cerca de 300 mil indivíduos por ano sofrem infarto agudo do miocárdio (IAM), ocorrendo óbito em 30% desses casos. Estima-se que, até 2040, haverá aumento de até 250% de tais eventos no País. Para mudar esse cenário, é imperativo lançar mão de estratégias de prevenção, controlando os níveis de colesterol e glicose da população.

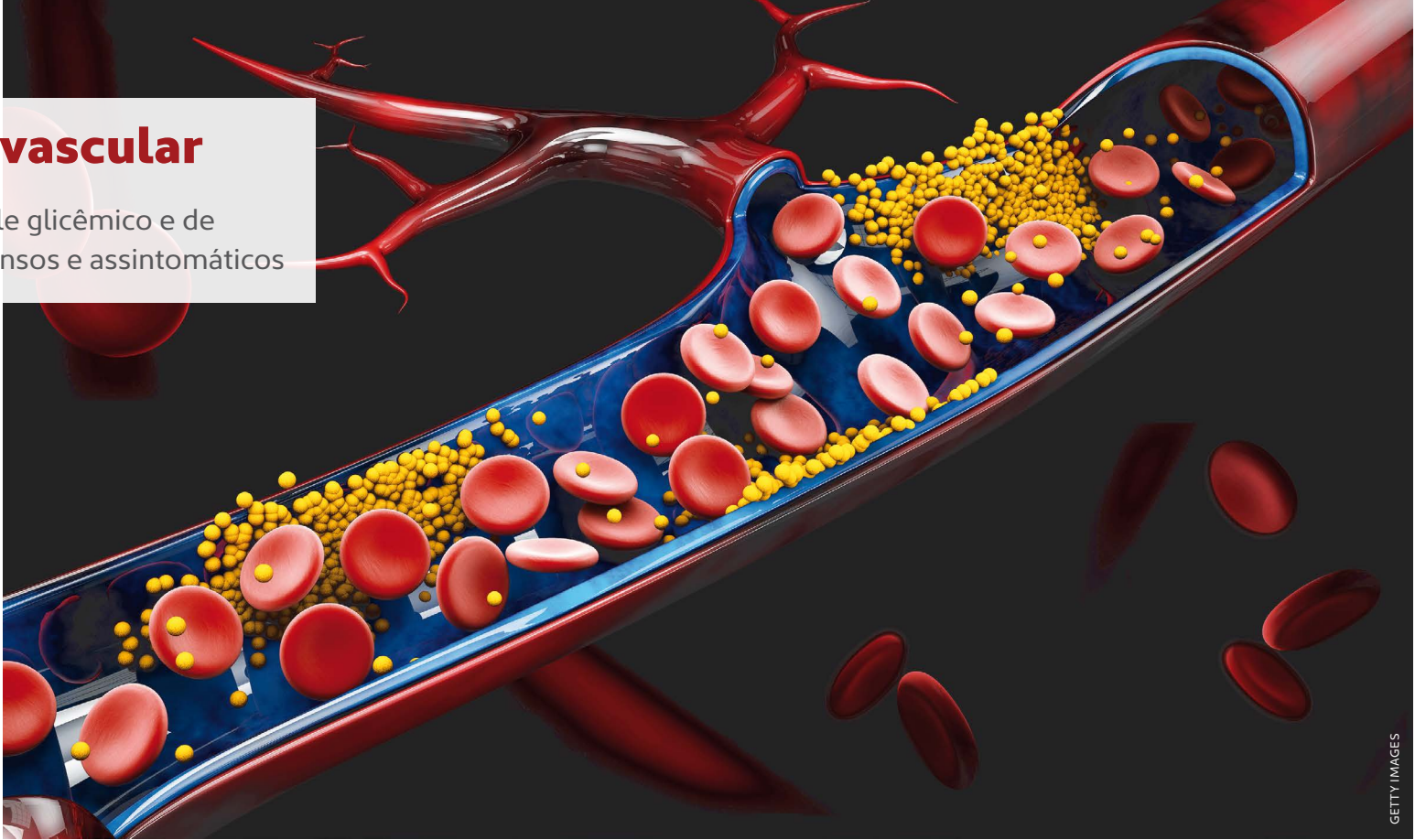
As alterações patológicas do processo aterosclerótico se desenvolvem já na primeira infância, porém raramente se observam placas ateroscleróticas macroscópicas antes da segunda ou terceira décadas de vida, exceto nos portadores de dislipidemia hereditária. Embora a aterosclerose seja uma doença sistêmica que afeta vários territórios arteriais, as placas se distribuem focalmente na árvore coronariana e em diferentes estágios de desenvolvimento, não obstante a mesma exposição aos fatores de risco.

Apesar disso, sabe-se que a identificação precoce e a intervenção sobre os chamados fatores de risco para a doença cardiovascular (DCV) podem modificar favoravelmente o curso da afecção. Por outro lado, um evento coronariano agudo pode ser a primeira manifestação da doença isquêmica cardíaca em, pelo menos, metade dos indivíduos, sendo muitas vezes fatal. Dessa maneira, um dos grandes desafios da prevenção cardiovascular é identificar indivíduos vulneráveis, assintomáticos, antes de um evento acontecer.

Alguns escores já consagrados, avaliados em coortes de 35 a 70 anos de idade, são amplamente usados para estimar o risco de eventos cardiovasculares, como os de Framingham e de Reynolds, bem como o escore de risco global (ERG). A determinação do grau de risco permite fazer um planejamento diagnóstico e terapêutico.

Na avaliação inicial de pacientes assintomáticos, a estratégia é utilizar o ERG e, por meio do cálculo do risco baseado nos fatores clássicos, como idade, sexo, pressão arterial, colesterol total (CT) e HDL-colesterol (HDL-c), tabagismo e diabetes mellitus (DM), classificar o indivíduo em determinadas categorias. Esses fatores são inseridos no ERG para calcular o risco em dez anos.

Uma tentativa de minimizar a probabilidade de eventos cardiovasculares é proceder ao rastreamento universal de fatores de risco, notadamente as dislipidemias e o diabetes.



Categorias de risco cardiovascular

■ **Muito alto:** indivíduos com doença aterosclerótica significativa, como manifestação clínica prévia de doença coronariana, cerebrovascular e vascular periférica ou, na ausência de eventos clínicos, obstrução $\geq 50\%$ em qualquer território arterial.

■ **Risco alto:** indivíduos sem eventos clínicos, em prevenção primária, com ERG $>20\%$ em dez anos, portadores de aterosclerose, a forma subclínica, documentada por ultrassonografia de carótidas com placas, por índice tornozelo-braquial $<0,9$, por escore de cálcio arterial coronariano >100 unidades Agatston ou por angiotomografia de coronárias com placas, portadores de aneurisma de aorta abdominal, portadores de doença renal crônica, definida por taxa de filtração glomerular <60 mL/min, e em fase não dialítica, e pacientes com concentrações de LDL-c ≥ 190 mg/dL. Também se consideram de alto risco diabéticos dos tipos 1 ou 2 com estratificadores de risco (ER) ou com doença aterosclerótica subclínica (DASC).

■ **Risco intermediário:** indivíduos com ERG entre 5% e 20%, no sexo masculino, e entre 5% e 10%, no feminino, mesmo se diabéticos, desde que não apresentem os critérios de DASC ou ER listados anteriormente.

■ **Baixo risco:** indivíduos de ambos os sexos com risco em dez anos $<5\%$, calculado pelo ERG.

Rastreamento de dislipidemias

O controle da dislipidemia representa um dos importantes pilares na prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas. A evidência mais atual já demonstrou que o LDL-colesterol (LDL-c) alto, os triglicérides (TG) elevados e o HDL-c baixo predizem risco cardiovascular. Além disso, as diversas diretrizes sugerem a diminuição do LDL-c de acordo com o risco cardiovascular calculado, com reduções maiores sugeridas para pacientes de maior risco, mas ainda não apresentam consenso sobre o benefício da diminuição dos TG na redução de desfechos cardiovasculares. Ainda dentro do âmbito lipídico, destaca-se a lipoproteína (a), ou Lp(a), já comprovadamente associada à probabilidade de diversos desfechos cardiovasculares.

Na prática clínica, deve-se considerar o rastreamento dos níveis lipídicos em idades mais precoces para aumentar o diagnóstico de casos de hipercolesterolemia familiar. Dessa forma, recomenda-se pedir a dosagem de CT e frações em indivíduos acima dos 10 anos de idade e nas crianças acima de 2 anos com sinais como xantomas e arco corneano, histórico familiar de colesterol elevado, DAC prematura (homens <55 anos ou mulheres <65 anos) e/ou fatores de risco como hipertensão arterial, diabetes e obesidade, além de doença aterosclerótica.

A aterosclerose avaliada por imagem pode reduzir imprecisões na quantificação da exposição ao risco, que ocorre em estágios bem precoces. A visualização direta do leito vascular permite identificar indivíduos que, por razões pouco claras, não desenvolvem aterosclerose apesar da vulnerabilidade aparentemente significativa, bem como pacientes que, na ausência de fatores de risco, desenvolvem doença aterosclerótica. O escore de cálcio tem forte correlação com a carga aterosclerótica coronariana total, sendo um marcador independente de risco de doenças cardiovasculares.

Como ocorre a associação de cada lipoproteína com o risco cardiovascular

► **LDL-c:** a evidência de que o colesterol, em particular o LDL-c, contribui para a doença cardiovascular aterosclerótica provém de estudos experimentais, epidemiológicos, genéticos e clínicos randomizados. Mediante particularmente a evidência advinda dos estudos clínicos feitos com estatinas de forma isolada ou em combinação com outros hipolipemiantes, a maioria das diretrizes sugere tanto uma diminuição percentual do LDL-c (maior em indivíduos de maior risco), como também o alcance de metas de LDL-c (mais baixas quanto maior o risco). Abaixo, um resumo das recomendações da última atualização da diretriz brasileira:

Recomendações da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*

	Sem estatina	Com estatina	
Categoria de risco	Redução (%)	Meta de LDL-c (mg/dL)	Meta de não HDL-c (mg/dL)
Muito alto	>50	<50	<80
Alto	>50	<70	<100
Intermediário	30-50	<100	<130
Baixo	>30	<130	<160

*Sociedade Brasileira de Cardiologia

► **Triglicérides:** a hipertrigliceridemia é definida como a medida dos TG ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum. Dados epidemiológicos e genéticos sustentam a associação entre a elevação dos TG plasmáticos (e de remanescentes de colesterol e lipoproteínas ricas em triglicérides) e eventos cardiovasculares, mesmo em indivíduos em uso de estatina. No entanto, o impacto cardiovascular da redução farmacológica dos TG não é um consenso, principalmente após o resultado do estudo Prominent, que não mostrou benefício clínico do pemafibrato, apesar da queda significativa de TG, em pacientes diabéticos hipertrigliceridêmicos que usavam estatina.

>> ► **HDL-c:** o HDL-c baixo é um forte preditor de risco cardiovascular. Embora a maioria dos estudos tenha demonstrado associação inversa entre níveis de HDL-c e desfechos cardiovasculares, estudos mais recentes apontam associação em "U". Já estudos randomizados não evidenciaram benefício clínico de terapias focadas na elevação do HDL-c, abrindo espaço para a discussão sobre a possível relevância de terapias direcionadas à otimização da função do HDL-c.

► **Apo B e não HDL-c:** diferentes estudos já sugeriram a superioridade do não HDL-c e, em particular, da Apo B, em relação ao LDL-c, na predição do risco cardiovascular. No entanto, embora a medida do não HDL-c possa ser complementar à do LDL-c sem custo adicional, ainda não existe consenso sobre a relevância clínica da adição da Apo B. Em geral, as diretrizes referem potencial vantagem em seu uso em pacientes com hipertrigliceridemia.

► **Lp(a):** diversos estudos, incluindo prospectivos e de randomização mendeliana, sugerem fortemente que a Lp(a) esteja associada a aumento de risco de IAM, AVC e estenose aórtica. Ainda se desconhece o impacto da diminuição farmacológica da Lp(a), entretanto estudos clínicos que testam potentes redutores dessa lipoproteína estão em andamento. Por ora, diversas diretrizes sugerem o uso da medida da Lp(a) como um agravante de risco quando elevada (≥50 mg/dL ou ≥100-125 nmol/L).

Parâmetros inflamatórios

A inflamação apresenta-se associada ao processo aterotrombótico em todas as suas fases, desde a aterogênese até a instabilização do ateroma. A utilização de biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) e as citocinas, a exemplo das interleucinas 6 e 18, para prever eventos cardiovasculares e guiar o tratamento já foi uma área muito estudada. Destas, a PCR-us destacou-se como o biomarcador mais amplamente investigado e, apesar de ser um forte preditor de inflamação e de risco cardiovascular, sua medida rotineira não tem sido preconizada devido ao valor limitado da sua adição aos fatores de risco tradicionais.

Assim, a dosagem da PCR-us não deve ser feita na população em geral como forma de determinar o risco cardiovascular, mas parece útil como parte da estratificação de risco em indivíduos de baixo, baixo a moderado, moderado a alto e alto risco. Na prática, recomenda-se pedir duas dosagens separadas num intervalo de duas semanas, utilizando-se a média de ambos os resultados.

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia adotou o valor de PCR-us >0,2 mg/dL como nível de corte para o estabelecimento do risco cardiovascular. Diante de concentração >0,3 mg/dL, convém repetir o exame em duas a quatro semanas.

O marcador não deve ser utilizado para estratificar o risco em pacientes com doença aterosclerótica, diabéticos e indivíduos de alto risco cardiovascular global, embora possa acrescentar informação prognóstica nesse grupo.

Interpretação dos valores de PCR-us	
Valor da PCR-us	Risco de desenvolver doenças cardiovasculares
Persistentemente <0,1 mg/dL (1 mg/L)	→ Baixo
Persistentemente entre 0,1 mg/dL (1 mg/L) e 0,3 mg/dL (3 mg/L)	→ Moderado
Persistentemente >0,3 mg/dL (3 mg/L)	→ Elevado

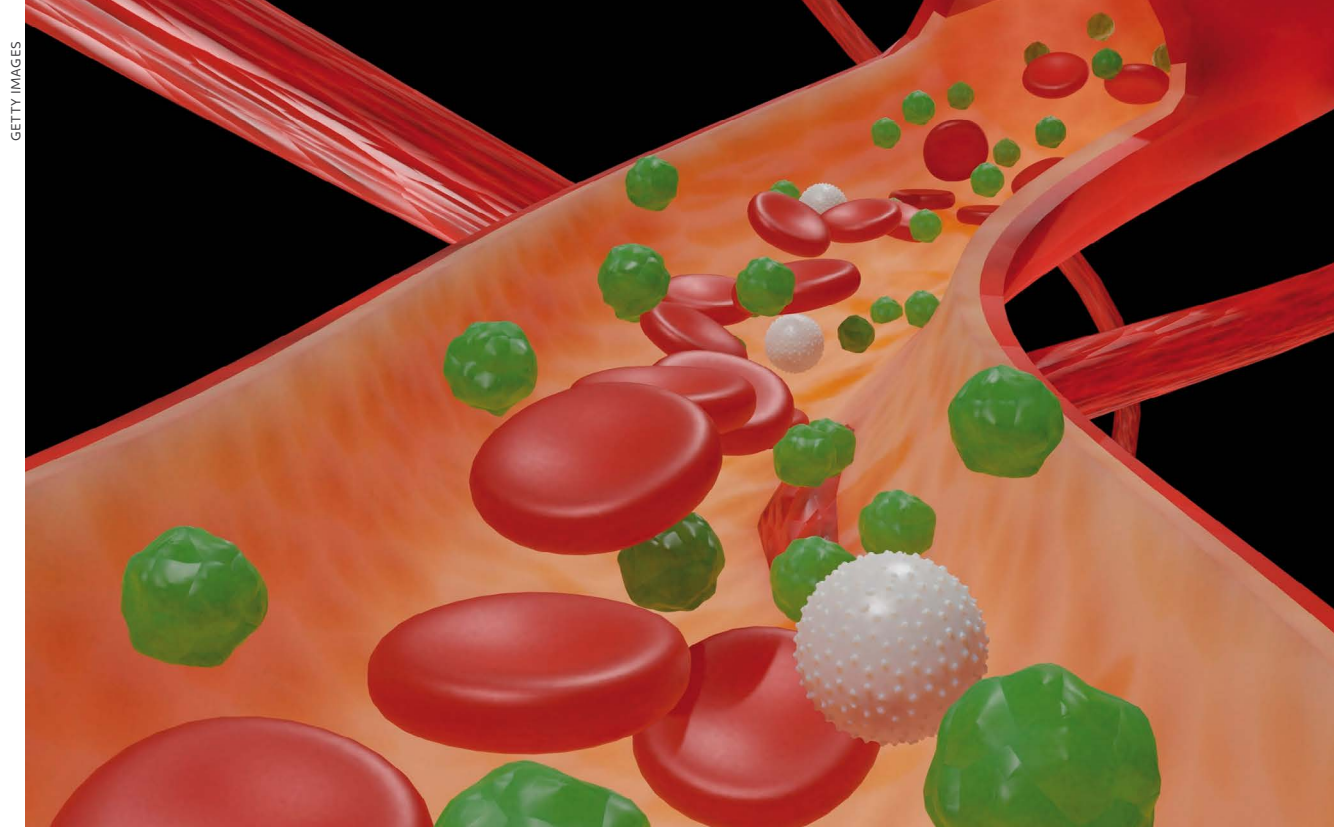
Controle glicêmico

A associação entre DM e DCV é conhecida há cerca de cem anos, mas foi somente em 1974 que se demonstrou de forma prospectiva que o DM era um fator independente de risco cardiovascular em geral e particularmente de doença coronariana em uma população norte-americana.

Para ter uma ideia, a mortalidade em indivíduos com DM é 57% superior à da população geral e 38% de todas as mortes de pessoas que vivem com essa condição são de origem cardiovascular.

Para a redução de desfechos macrovasculares, o prolongamento do estudo UKPDS demonstrou que, para cada 1% de redução na hemoglobina glicada (A1C), há uma diminuição de 14% em eventos como o IAM e de 12% nos AVC fatais e não fatais em pessoas com DM2. Na mesma direção, a análise do prolongamento dos estudos DCCT/EDIC apontou que, em pessoas com DM1, o tratamento intensivo com insulina também reduz desfechos cardiovasculares.

A dosagem de A1C, além de ser ferramenta diagnóstica, serve para acompanhar o controle glicêmico e reflete a média da glicemia das últimas 12 semanas. Níveis de A1C abaixo de 7% estão relacionados a uma significativa queda do surgimento e da progressão de complicações microvasculares da doença. No entanto, a meta de A1C deve ser indivi-



dualizada, a depender da presença de complicações crônicas, risco de hipoglicemia e tempo de DM.

As Sociedades Brasileiras de Endocrinologia e Metabologia e de Diabetes sugerem a realização da dosagem de A1C duas vezes ao ano para todos os pacientes com a doença. Além disso, recomendam que os indivíduos cujo esquema terapêutico sofreu mudança ou que não estejam atingindo os objetivos repitam o exame a cada três meses.

Um resultado de A1C, notadamente em nível acima da meta desejada, nem sempre é facilmente compreendido pelos pacientes em relação à necessidade de um controle mais rígido da glicemia. Assim, incorporou-se o conceito de glicose média estimada. Trata-se de uma equação matemática que transforma o valor de A1C em concentração de glicose, segundo a seguinte fórmula: glicose média estimada (mg/dL) = 28,7 x A1C - 46,7. O valor obtido por esse conceito permite um melhor entendimento do grau de controle dos níveis glicêmicos nos últimos 60-90 dias antes da dosagem da A1C.

Outro analito que pode ser usado para o controle metabólico é o 1,5-anidroglicitol (1,5-AG), cuja concentração sérica é inversamente proporcional à da glicemia. À medida que ocorre aumento da taxa de glicose e consequente elevação da reabsorção tubular desse carboidrato, o 1,5-AG passa a ser menos reabsorvido no túbulo, o que ocasiona a diminuição da sua concentração no sangue. Logo, níveis séricos baixos estão associados a uma glicemia elevada.

Os pacientes que mais se beneficiam da dosagem de 1,5-AG são os que exibem resultados de A1C entre 6% e 8%, nos quais o médico deseja fazer ajustes a cada semana, já que os valores de 1,5-AG refletem a média da glicemia dos

últimos dez dias e têm a capacidade de identificar elevações glicêmicas transitórias, sobretudo pós-prandiais.

A frutossamina, por sua vez, é outro teste indicativo do controle da glicemia, fornecendo uma ideia da média da glicemia das últimas três semanas.

As medidas da glicemia capilar (ponta de dedo) ou intersticial (monitorização contínua) também servem para avaliar o controle glicêmico, sendo especialmente úteis para quem usa insulina. As metas para glicemia capilar variam conforme o tipo e o tempo de DM. Para adultos com DM2, a glicemia pré-prandial desejável pode variar de <80 mg/dL a <130 mg/dL. Já após duas horas da refeição, a glicemia pós-prandial pode oscilar de <160 mg/dL a <180 mg/dL.



CONSULTORIA MÉDICA

Bioquímica Clínica

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

Endocrinologia e Diabetologia

Dr. Pedro Saddy
pedro.saddy@grupofleury.com.br

Cardiologia

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

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

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

Síndrome hemolítico-urêmica atípica

Doença extremamente rara, com incidência de 0,5 caso por milhão de indivíduos por ano, a síndrome hemolítico-urêmica atípica (aSHU) faz parte do grupo das microangiopatias trombóticas (MAT), que abrange condições clínicas caracterizadas por lesão e oclusão de microvasos, provocando isquemia e dano tissular.

Apesar de ser considerada pediátrica, cerca de 40% a 60% dos pacientes acometidos têm mais de 18 anos. As apresentações típicas incluem hemólise intravascular associada à trombocitopenia e também à insuficiência renal, que se traduzem clinicamente por fadiga, palidez, edema, sonolência e hipertensão e, laboratorialmente, por anemia, aumento de reticulócitos, Coombs negativo, DHL e creatinina elevadas, hematúria microscópica e proteinúria. As plaquetas frequentemente caem abaixo de 50.000/mm³, embora haja possibilidade de ficarem normais em alguns indivíduos. Até 25% dos casos cursam com eventos cardiovasculares, neurológicos – a exemplo de convulsões e déficits focais ou difusos – ou gastrointestinais.

Uma vez que a aSHU tem elevada taxa de mortalidade e alto risco de progressão para doença renal terminal, o diagnóstico precoce e correto é de extrema relevância. Um dos pontos mais desafiadores está em sua diferenciação com outras MAT mais comuns, sobretudo a púrpura trombocitopênica trombótica combinada à deficiência de ADAMTS13 e a SHU típica, decorrente de infecções.

Nesse ponto, vale esclarecer que a aSHU pode ser primária, de etiologia genética, ou secundária a infecções, neoplasias, quimioterapia, gravidez, doenças autoimunes e transplante de células-tronco hematopoéticas, entre outras condições. Sua fisiopatologia está relacionada à desregulação da via alternativa do complemento proveniente da elevação de determinados componentes ou de alterações em proteínas reguladoras essenciais dessa via. Variantes patogênicas em genes associados à via alternativa do complemento estão presentes em 50% a 60% dos pacientes, apesar de a ausência da mutação não excluir o diagnóstico.

Diante da suspeita do quadro, a avaliação laboratorial do complemento, incluindo CH50 e AP50, a quantificação de C3, C4, fator H, fator I e MCP e a determinação de anticorpos antifator H, se disponíveis, podem auxiliar a investigação. Já o estudo genético confirma o diagnóstico, tendo implica-

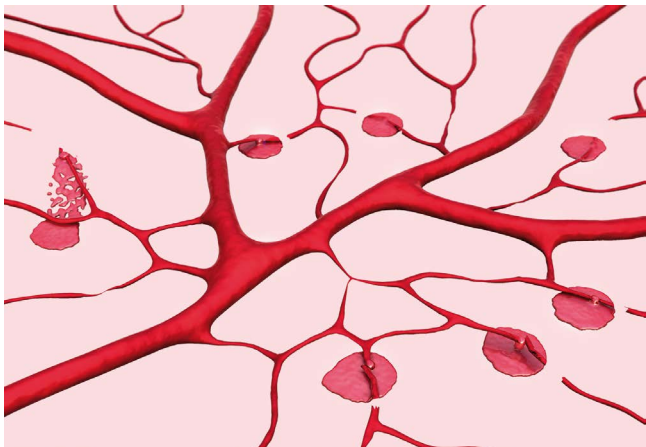
Alguns dos genes associados à aSHU avaliados no painel genético

Gene	Frequência na aSHU	Doença renal terminal após cinco anos	Recorrência	Recorrência após transplante renal
CFH	21% – 25%	70% – 80%	30% – 50%	68% – 90%
CFI	6% – 16%	45% – 60%	10% – 30%	70% – 80%
C3	6% – 9%	45% – 65%	50%	40% – 50%
CFB	1,9% – 4%	70%	70%	88%
CFHRs	4,5% – 35%	30% – 63%	23% – 60%	20%
CD46	5% – 22,8%	10% – 50%	58% – 90%	11% – 20%
THBD	2% – 5%	53% – 60%	23% – 30%	Rara

Adaptado de: Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 (1): 217-225; Med Genet. 2018; 30(4): 400-409.

ções prognósticas e impacto na compreensão do curso natural da doença e no tratamento. O painel genético costuma ser o teste de escolha por analisar os diversos genes potencialmente implicados na aSHU de maneira simultânea.

O tratamento é feito predominantemente com terapia anticomplemento por meio de anticorpo monoclonal, embora outras estratégias possam ser necessárias. Dada a alta taxa de doença renal terminal, muitos pacientes requerem hemodiálise e transplante.



GETTY IMAGES

Ficha técnica

Painel genético para síndrome hemolítico-urêmica atípica

Método: sequenciamento de nova geração

Genes analisados: ADAMTS13, C3, CD46, CD55, CD59, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, INF2, MMACHC, PLG e THBD

Amostra: sangue periférico/saliva*/swab de bochecha*

Resultados: em até 30 dias

*Disponíveis apenas pela plataforma Fleury Genômica

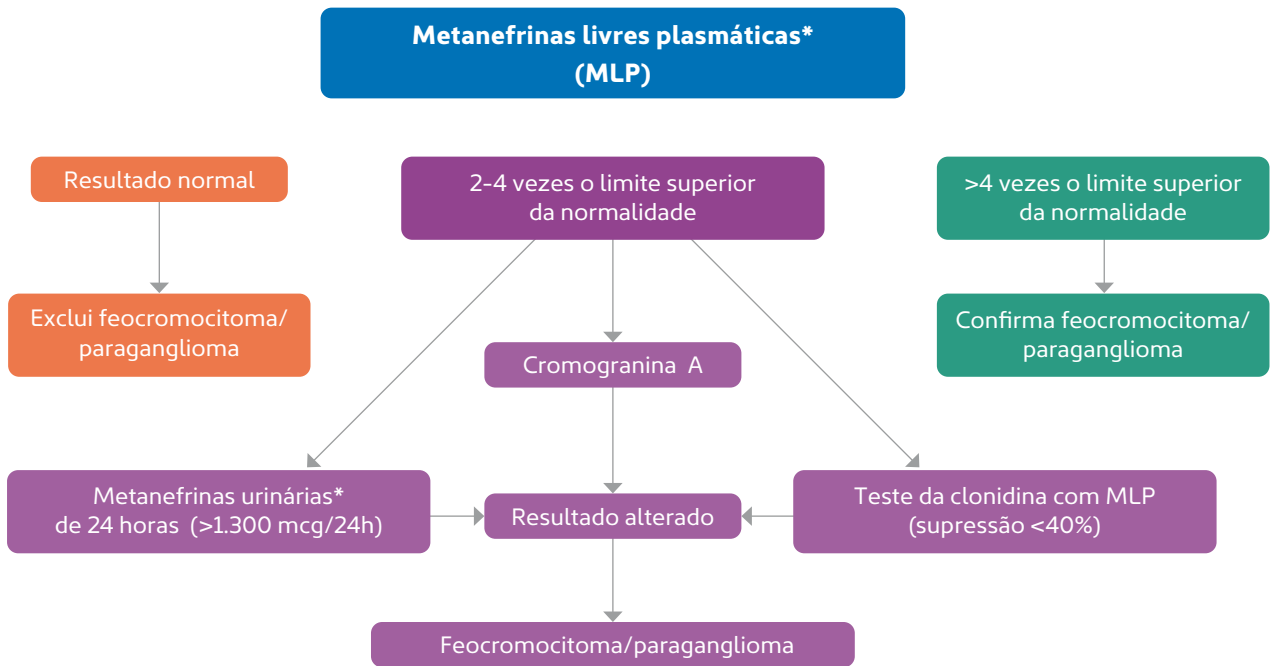


CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Christiane Pereira Gouvea
christiane.gouvea@grupofleury.com.br
Dra. Maria Carolina Tostes Pintão
carolina.pintao@grupofleury.com.br
Dr. Rogerio Pastore Bassitt
rogerio.bassitt@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

Diante de uma suspeita de feocromocitoma ou paraganglioma

Dependendo do resultado, metanefrinas plasmáticas já conseguem confirmar ou afastar o diagnóstico



*Preferencialmente por HPLC com MS em tandem



CONSULTORIA MÉDICA

Endocrinologia

Dr. José G. H. Vieira
jose.vieira@grupofleury.com.br
Dr. Jose Viana Lima Junior
jose.viana@grupofleury.com.br
Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br
Dr. Pedro Saddi
pedro.saddi@grupofleury.com.br
Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br
Dr. Rui M. B. Maciel
rui.maciel@grupofleury.com.br

Resposta do caso de dor pélvica crônica

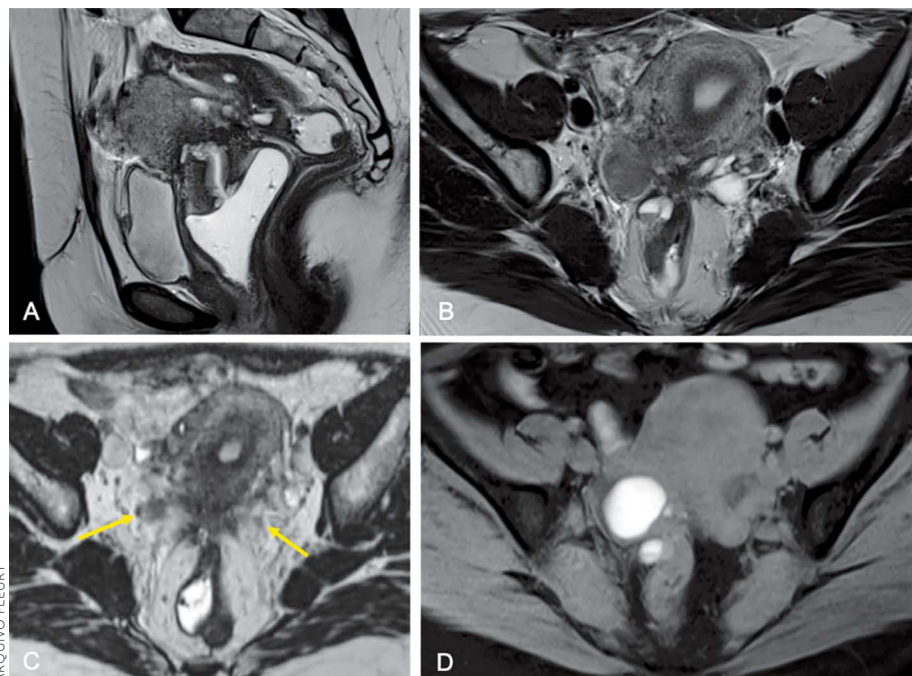
A ultrassonografia transvaginal sem preparo intestinal identificou espessamento hipoeecogênico na topografia do tórus uterino e dos ligamentos uterossacros, associado a processo aderencial com os ovários, que se encontravam medianizados e fixos às manobras de mobilização, e com o retossigmoide. O ovário direito também apresentou lesão cística de conteúdo espesso com aspecto em “vidro fosco”, típico dos endometriomas. Notou-se ainda espessamento hipoeecogênico da parede anterior do reto, igualmente aderido à lesão retrocervical, mesmo no exame sem preparo intestinal. Trata-se, portanto, de imagens bastantes típicas de endometriose.

Acometendo cerca de 10% das mulheres em idade fértil, a endometriose caracteriza-se por dismenorreia, disporeunia e dor pélvica crônica, que podem estar acompanhadas também de subfertilidade. Contudo, 30% das pacientes podem ser oligo ou assintomáticas. O local de acometimento mais frequente é a região do tórus uterino e dos ligamentos uterossacros, seguida por ovários, vagina, reto e bexiga.

A lesão intestinal está presente em 30-70% das pacientes e aumenta a complexidade cirúrgica, além de muitas vezes necessitar de equipe de cirurgia do aparelho digestivo. Por sua vez, as lesões que se estendem lateralmente podem acometer ainda o trajeto dos ureteres e dos nervos hipogástricos, incluindo os ramos dos plexos hipogástricos inferiores.

Dessa forma, o mapeamento pré-cirúrgico mostra-se crucial na definição da equipe e da estratégia laparoscópica a ser adotada, caso a paciente tenha indicação de cirurgia. No caso apresentado, o diagnóstico pré-operatório foi decisivo para a adequada programação cirúrgica.

Tanto a ultrassonografia com preparo intestinal quanto a ressonância magnética têm papel fundamental no mapeamento pré-operatório e possuem sensibilidade e especificidade semelhantes para os sítios de acometimento pélvico mais prevalentes.



A ressonância magnética realizada para confirmação diagnóstica e mapeamento pré-operatório confirma os achados ultrassonográficos e corrobora a hipótese de endometriose profunda no compartimento pélvico médio e posterior. As imagens A, B e C demonstram lesão retrocervical que oblitera o fundo de saco posterior, aderida aos ovários e ao retossigmoide, onde se vê extensa lesão parietal profunda. Nota-se ainda que os ureteres pélvicos apresentam íntimo contato com essas alterações, sobretudo à direita. Em B e C, confirma-se a presença do endometrioma ovariano direito.



CONSULTORIA MÉDICA Imagem da Pelve Feminina

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

Dra. Maria Inês Novis
maria.novis@grupofleury.com.br



Atualização médica para ouvir em qualquer lugar

Com temas atuais e constantemente discutidos pela comunidade médica, o **Fleury Med Podcast** traz sempre novos episódios para lhe oferecer conhecimento médico de qualidade nas mais diversas especialidades.

Programas já gravados

- O papel do embriologista no tratamento dos pacientes com infertilidade
- Eletroneuromiografia na avaliação das doenças do neurônio motor
- Tireoide na infância
- Criopreservação social
- Como a engenharia celular pode ajudar o laboratório clínico (parte I e II)
- Epilepsia na infância
- Malformação fetal
- Anticorpos antidrogas
- O que considerar no diagnóstico de insônia?
- A importância da presença do pediatra nas unidades do Fleury Kids
- Dímeros D
- Testes moleculares para infecções sexualmente transmissíveis
- Apneia do sono
- Vacinação infantil
- Como avaliar o casal infértil
- Gestação gemelar
- O que é reprodução assistida e quando procurar ajuda para engravidar
- Teste pré-natal não invasivo: o método mais sensível para rastrear cromossomopatias

Você encontra esses e outros episódios nas seguintes plataformas:
Spotify | Apple Podcasts | Google Podcasts | Amazon Music | Deezer

fleury medicina e saúde | **Med**
Conhecimento médico de referência

CENTRAL DE ATENDIMENTO PARA MÉDICOS

Canais exclusivos para agendamentos de urgência e encaixes:

Telefone
(11) 3179-0820

WhatsApp
(11) 3179-0822

@fleury.med





fleury medicina
e saúde

www.fleury.com.br