




Gestão estratégica

m **em** medicina laboratorial

nº 04

Janeiro / 2005

Marcadores tumoriais bioquímicos



Substâncias encontradas em tumores, sangue, urina, líquido ou tecidos, os marcadores tumorais são importantes na identificação de neoplasias. Dependendo de suas características, os marcadores podem ser usados para detectar precocemente a recorrência da doença. Em situações controladas, são úteis também na triagem.

Nesta entrevista, o médico patologista clínico e ex-presidente da SBPC/ML, dr. Adagmar Andriolo, explica a importância dos marcadores tumorais bioquímicos e sua utilização pelo laboratório.

Leia a entrevista completa na página 2

Laboratório de apoio e terceirização de exames

Diversos setores da economia têm optado pela terceirização de produtos e serviços como uma forma de melhorar a relação custo/benefício das empresas. Esta é uma prática também adotada pelos laboratórios clínicos, que contratam um laboratório de apoio para realizar determinados exames e procedimentos. A terceirização também pode permitir ao laboratório contratante aumentar as possibilidades de atendimento aos seus clientes. Neste artigo, a farmacêutica-bioquímica e auditora do Palc, Derliane Oliveira, discute a terceirização de exames e o relacionamento com o laboratório de apoio.

Leia o artigo completo na página 5



Foto: Lizimar Dahike

Marcadores tumorais bioquímicos

Previsões realistas indicam que, apesar dos progressos obtidos nas áreas de pesquisa e tratamento, o câncer será uma das mais importantes causas de morte no próximo século. A mortalidade depende do tipo de câncer considerado. Há uma redução significativa, por exemplo, na Doença de Hodgkin e nos cânceres do colo do útero e do estômago. Outros, como câncer de pulmão, melanoma e mieloma múltiplo, têm apresentado elevação significativa.

Excluídas as mortes violentas, os processos neoplásicos são a primeira causa de morte, com 24% dos óbitos, seguida por patologias cardiovasculares, com 22%. As doenças infecciosas somam apenas 5% das mortes ocorridas no período.

A prevenção e a detecção precoce, aliadas a tratamentos cada vez mais efetivos, são os recursos mais poderosos para a redução da morbidade e da mortalidade decorrentes dos processos neoplásicos em geral.

Um câncer diagnosticado em estágios precoces pode ser curado por procedimentos cirúrgicos, que têm o objetivo de remover completamente a massa tumoral. Muitos processos neoplásicos, porém, não produzem manifestações clínicas evidentes nas fases iniciais ou antes que algumas de suas células tenham se deslocado para outros tecidos, caracterizando o fenômeno da metastatização. Nesta entrevista, o médico patologista clínico e presidente da SBPC/ML de 1999 a 2001, Adagmar Andriolo, mostra a importância do uso de marcadores tumorais bioquímicos, substâncias importantes para o diagnóstico precoce, principalmente das recidivas.

Como o sr. define marcador tumoral bioquímico?

Dr. Andriolo

Marcador tumoral é qualquer substância presente no tumor, no sangue ou em outros fluidos biológicos, produzida primariamente por ele ou, secundariamente, pelo paciente, em resposta à presença do tumor. É importante que esta substância possa ser utilizada para diferenciar tecidos normais de neoplásicos e que possa ser caracterizada e/ou quantificada por procedimentos laboratoriais relativamente simples.

Então, a dosagem de marcador tumoral não precisa ser feita apenas no soro?

Dr. Andriolo

Não. Há situações nas quais são possíveis a pesquisa e dosagem de um marcador em outros fluidos biológicos, tais como na urina, no líquido e mesmo em tecidos. Neste caso, em geral, se utiliza procedimento de imunohistoquímica.

Quais são as características de uma substância para que ela possa ser utilizada como marcador tumoral?

Dr. Andriolo

O marcador tumoral perfeito deveria ser altamente específico para um determinado tipo de neoplasia e suficientemente sensível para detectar a presença de pequeno número de células neoplásicas, permitindo o diagnóstico precoce, mesmo em estudos populacionais, de triagem. Ainda de uma forma ideal, o marcador deveria ser produzido apenas pelas células neoplásicas e ser facilmente detectado no sangue ou fluidos biológicos.

Infelizmente, a maioria dos marcadores disponíveis atualmente não preenche essas características, limitando a capacidade potencial de diagnóstico primário do processo neoplásico. Alguns, porém, possuem sensibilidade e especificidade suficientes para que possam ser utilizados no acompanhamento da evolução da doença no paciente previamente diagnosticado e submetido a algum tipo de tratamento.

Quais são as aplicações clínicas da dosagem dos marcadores tumorais?

Dr. Andriolo

De uma forma teórica, podemos dizer que os marcadores tumorais têm as seguintes aplicações clínicas: triagem populacional, diagnóstico diferencial, estadiamento do tumor, estimativa de massa tumoral, indicação de prognóstico, comprovação da efetividade do tratamento, detecção de recorrência, monitorização da terapêutica, radiolocalização e, mais recentemente, imunoterapia.

Mas em qual situação a dosagem da concentração dos marcadores tumorais bioquímicos é mais efetiva?

Dr. Andriolo

Em geral, os marcadores apresentam muito baixas sensibilidade e especificidade para poderem ser utilizados como ferramentas para o diagnóstico primário e para triagem em populações de baixo risco. A maioria deles, porém, pode ser utilizada para a detecção precoce de recorrência da doença. Apenas uns poucos marcadores, como o Antígeno Prostático Específico e o Antígeno Carcinoembrionário, podem, em situações controladas, ser utilizados para triagem.

Como a concentração dos marcadores tumorais pode auxiliar na definição do prognóstico?

Dr. Andriolo

Quase sempre, a concentração do marcador guarda certa relação com o volume da massa tumoral e, desta forma, pode ser um indicador do prognóstico e, também, como um elemento a mais na escolha da terapêutica a ser instituída.

Os marcadores tumorais são utilizados na prática médica há muito tempo?

Dr. Andriolo

O primeiro marcador tumoral descrito foi a Proteína de Bence-Jones, em 1847, ou seja, há quase 160 anos,

quando sua presença na urina passou a ser evidência diagnóstica do mieloma múltiplo. Somente 100 anos depois a natureza química exata desta proteína foi esclarecida pelos trabalhos de Porter e de Edelman e Poulik, pesquisadores que ganharam o prêmio Nobel de Medicina por identificarem a proteína de Bence-Jones como sendo uma cadeia leve de imunoglobulina (Kappa ou Lambda) livre, produzida pelos plasmócitos.

O que é meia vida de um marcador e qual sua importância na avaliação dos pacientes com câncer?

Dr. Andriolo

Uma das características relevantes dos marcadores tumorais que deve ser considerada é seu tempo de permanência em circulação, medido pela meia vida, ou seja, pelo tempo necessário para que sua concentração se reduza à metade, a partir do momento em que a produção é totalmente interrompida. Por exemplo, para a alfa-fetoproteína a meia vida é de cinco dias, para o antígeno prostático específico é de três dias e para a gonadotrofina coriônica varia de 12 a 20 horas. Se, num caso particular, a meia vida observada for significativamente maior do que a esperada, pode-se assumir que o tratamento não foi efetivo o suficiente para remover totalmente a massa tumoral.

O que senhor pode falar a respeito do Antígeno Prostático

Específico (PSA)?

Dr. Andriolo

O PSA foi descrito em 1971 por Hara e col., sendo, posteriormente, caracterizado como uma proteína com 240 aminoácidos, com ação enzimática equivalente às proteases. Inicialmente, considerava-se que fosse específico do tecido prostático, mas, a partir do emprego de metodologias mais sensíveis e da realização de estudos imunohistoquímicos, ficou evidente a presença desta proteína em outros tecidos, tais como glândulas anais, periuretrais, mamárias, salivares, pancreáticas e em demais líquidos corporais além do soro, como leite, líquido amniótico e urina. O PSA existe no soro de duas formas: livre e complexado. No indivíduo normal, cerca de 85% a 90% do PSA total dosável estão complexados com proteínas inibidoras de protease, principalmente alfa-1-antiquimiotripsina. Os 10% a 15% restantes permanecem livres, em circulação. Uma quantidade não mensurável pelos métodos habituais circula complexada à alfa-2-macroglobulina.

É sempre importante dosar ambas as frações do PSA, a livre e a complexada?

Dr. Andriolo

Não. Quando o PSA total estiver abaixo de 2,5 ng/mL ou acima de 12 ng/mL, a relação PSA livre sobre o PSA total não é informativa. O mesmo ocorre nos pacientes que já foram submetidos à prostatectomia radical.

Como estamos em relação ao diagnóstico do câncer da mama?

Dr. Andriolo

**A
concentração
dos
marcadores
pode ser um
indicador de
prognóstico**

Aproximadamente uma em cada oito mulheres terá câncer da mama, o que o torna a neoplasia mais freqüente da mulher. Ainda que sejam conhecidos alguns fatores de risco associados, não há medidas preventivas efetivas. Desta forma, o diagnóstico precoce tanto da doença primária quanto da recidiva e o tratamento adequado são os recursos disponíveis para o controle dessa doença.

Ainda que estejamos falando de marcadores bioquímicos, é importante ressaltar que a mamografia permanece como sendo o melhor método para a detecção precoce, com sensibilidade entre 89% e 95%. Quando a detecção do câncer ocorre por palpação de nódulo, no auto-exame, cerca de 43% das pacientes já apresentam comprometimento de linfonodos. Por ocasião do diagnóstico por mamografia, este contingente cai para cerca de 16%.

No câncer da mama, a elevação do CEA, em geral, se associa com doença metastática, uma vez que a maioria dos casos de doença em estágio inicial ou localizada não apresenta elevação significativa. Assim sendo, o CEA é mais útil na monitoração da eficiência da terapêutica do câncer metastático e como um possível marcador precoce do aparecimento de metástases ósseas e pulmonares.

Até recentemente, o único marcador utilizado para o câncer de mama era o antígeno carcinoembrionário (CEA), mas atualmente se reconhece que o CA 15-3 é mais sensível para o acompanhamento, especialmente naqueles com metástases regionais ou à distância. CA 15-3 é uma proteína de alto peso molecular, expressa por células do carcinoma da mama, mas não é específico, podendo estar elevado em doenças hepáticas e tumores de outros órgãos, como ovário, pulmões, fígado e pâncreas. A sua determinação não se presta para triagem, sendo utilizado na monitoração do tratamento e acompanhamento das pacientes, com a finalidade de detectar precocemente a recidiva. Uma mudança significativa, definida como um aumento superior a 25% na concentração do CA 15-3, se correlaciona com progressão da doença em 80% a 90% dos casos. Sua redução, também nestes níveis, está associada à regressão em 70% a 80% das vezes. Este marcador é encontrado em níveis elevados apenas em cerca de 20% das pacientes com câncer da mama no estágio I. O limite de referência é até 28 U/mL. O CA 27-29 também não tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como teste diagnóstico, tendo sido liberado pelo *Federal Drug and Food Administration* (FDA), dos Estados Unidos, apenas para a detecção de recorrência. Sua indicação fica limitada ao acompanhamento de pacientes com diagnóstico da neoplasia. A maior vantagem é possibilitar a detecção precoce de recorrências, permitindo tempo suficiente para decisões terapêuticas apropriadas, sendo considerado melhor do que o CA 15-3 para esta finalidade.

Para detecção de recorrência de câncer da mama, o CA 27-29 possui sensibilidade de 58% e especificidade de 98%. Os valores preditivos positivo e negativo são, respectivamente, 83% e 93%. O valor de referência é até 38 U/mL.

Todos esses marcadores apresentam boa correspondência com o curso clínico da doença, havendo, em geral, um

paralelo entre a concentração sérica e a atividade da doença.

Os marcadores tumorais bioquímicos estão sempre alterados em pacientes com câncer?

Dr. Andriolo

Não. Nem todos os tumores expressam grandes quantidades desses antígenos, mesmo quando em formas metastáticas e disseminadas, fazendo com que um teste negativo tenha relevância clínica limitada. No caso do câncer de próstata, por exemplo, cerca de 15% dos pacientes com esta doença evoluem sem elevação dos níveis de PSA.

Do ponto de vista laboratorial, há alguma particularidade no controle de qualidade para as dosagens de marcadores tumorais?

Dr. Andriolo

O controle de qualidade para os exames de marcadores tumorais, da mesma forma que para todos os demais procedimentos laboratoriais, deve ser considerado em todas as etapas do processo, iniciando-se pela fase pré-analítica que inclui indicação e solicitação corretas do teste adequado; coleta da amostra do paciente convenientemente preparado; transporte e manuseio da

amostra em condições apropriadas até a área analítica. A fase analítica compreende a escolha do método adequado; realização do ensaio conforme protocolo técnico bem estabelecido e registro de todas as informações pertinentes, até o resultado final.

A fase pós-analítica diz respeito aos eventuais cálculos e transformações dos dados, apresentação do resultado em forma de laudo final. A partir desta fase, deve ser feita a interpretação do resultado, sempre em conjunto com os dados clínicos e demais exames laboratoriais e, só então, definir-se a

conduta.

E sobre os valores de referência, há alguma particularidade?

Dr. Andriolo

Os valores de referência para marcadores tumorais são estabelecidos conforme os procedimentos habituais, utilizando-se amostras populacionais saudáveis e, quando indicado, discriminando-se os grupos controle pelo sexo e pela idade. Em geral, as análises estatísticas para definição dos valores limites se restringem ao cálculo da média e do desvio padrão e, ocasionalmente, da mediana. Assume-se, portanto, uma distribuição gaussiana para os valores, o que pode não corresponder à realidade, principalmente na população de pacientes. Estas características implicam em cuidados adicionais quando da interpretação dos resultados em casos específicos. Para uma correta interpretação dos resultados não basta comparar com os intervalos de referência oferecidos, mas avaliar, principalmente, as variações ao longo do tempo, levando, sempre, em conta, a história e as condições clínicas do paciente.

O controle de qualidade deve ser feito em todas as etapas dos exames

Laboratório de apoio e terceirização de exames

Foto: Roberto Duarte



Derliane Oliveira*

A terceirização é praticada no Brasil há algumas décadas, e veio influenciada por conceitos empresariais anteriormente adotados nos Estados Unidos, durante a 2ª Guerra Mundial.

Em vários segmentos, a terceirização é utilizada como complemento da cadeia produtiva, mas não constitui sua atividade fim. Na área de laboratórios, esse modelo muitas vezes é utilizado para otimizar os prazos de entrega de resultados e melhoria da qualidade dos exames.

Em laboratórios clínicos, a terceirização pode ser considerada mista, porque uma parte do processo é realizada pelo laboratório contratante (atendimento ao cliente, coleta de amostras, emissão de laudos etc), enquanto o laboratório contratado efetua a análise das amostras e seu armazenamento.

Nos Estados Unidos, esse processo se consolidou como técnica de administração empresarial a partir da década de 50, com o desenvolvimento acelerado da indústria.

No Brasil, foi introduzido pelas montadoras de automóveis. Atualmente, é difícil imaginar um empreendimento industrial ou comercial sem ramificações ou que não tenha parte de seus produtos ou serviços realizada por terceiros. A terceirização está se consolidando em todos os segmentos, independente do tamanho e complexidade da empresa e de suas qualificações.

Do ponto de vista jurídico, a terceirização e suas diretrizes estão definidas nas leis 6.019, de 3 de janeiro de 1974, e 7.102, de 20 de julho de 1983.

Em relação à qualidade em laboratórios clínicos, podem ser consultados BPLC, NBR-ABNT 14500, portarias das Vigilâncias Sanitárias e programas de certificação da qualidade como o Palc, da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, que reconhecem a terceirização para os serviços laboratoriais e estabelecem requisitos mínimos para que este recurso seja selecionado e monitorado.

É extremamente importante que a direção do laboratório ou seu representante legal participe ativamente da seleção dos laboratórios de apoio contratados. A sistemática de seleção destes laboratórios devem estar descritas claramente e devem ser estabelecidos critérios mínimos que justifiquem esta contratação.

Há necessidade de monitoramento de desempenho através de avaliações periódicas com o uso de indicadores relevantes para o laboratório, verificando, assim, a qualificação dos serviços prestados.

Muitos são os exemplos de Indicadores de desempenho e cada laboratório deve estabelecê-los de forma compatível com seus processos e com os objetivos a serem alcançados. Dentre eles podemos citar: Índice de pontualidade de entrega de resultados, correlacionando o número de resultados atrasados com o número total de exames enviados; Índice de qualidade dos resultados, correlacionando os resultados incompatíveis e o número total de resultados liberados pelo laboratório de apoio; Índice de manutenção de certificações anteriores ou conquista de novas certificações; Índice de percentual de preços, comparando com os preços de outros laboratórios que prestam o mesmo serviço; Índice de agilidade

nas respostas e facilidades de comunicação, através da avaliação do Serviço de Atendimento ao Cliente, entre outros.

Esses indicadores devem ser medidos por um período previamente estabelecido e servem como ferramenta importante para a tomada de ações corretivas e/ou preventivas no processo de terceirização dos serviços.

Terceirizar pode ser estratégico quando os exames realizados por um laboratório de apoio são mais viáveis em relação à qualidade e ao custo, se comparados ao laboratório solicitante. A seleção de produtos ou serviços a serem terceirizados depende da necessidade de cada laboratório. Pode ser adotada para os exames com pequeno número de amostras, exames que requerem grande número de controles para atender a protocolos da qualidade, exames de média ou alta complexidade que exijam investimentos em construção de áreas específicas, equipamentos e qualificação de pessoal que não justificam os altos custos e exames com relação custo/benefício cuja terceirização possa aumentar o número de exames oferecidos ao cliente, ampliando suas possibilidades de atendimento às expectativas do cliente.

A escolha do laboratório vai exigir, além dos indicadores da qualidade, uma logística que atenda itens quanto à localização e prazo de entrega dos resultados para que os contratos previamente feitos com o cliente possam ser cumpridos em sua totalidade.

Outro aspecto importante é a logística de transporte do material biológico, de forma que as amostras se mantenham viáveis até o momento da análise. Este processo deve seguir as recomendações da ONU, IATA e Ministério dos Transportes além do que determinam as vigilâncias locais. No Brasil, o transporte de substâncias infectantes é considerado como transporte de produtos perigosos, desde que se enquadrem na Portaria nº204/97, que corresponde à 7ª Edição das Recomendações da ONU, editadas em 1991. Existem exigências relativas à

embalagem, que deve atender aquelas previstas no item II 2.3 da mesma Portaria. O não cumprimento dos protocolos de acondicionamento e transporte pode comprometer a qualidade da amostra e, conseqüentemente, a qualidade do resultado de sua análise. O laboratório de apoio deve informar ao laboratório solicitante quando receber amostras não-conformes e somente deverá proceder a sua análise após anuência documentada por parte do laboratório solicitante dos serviços. Neste caso, os laudos do laboratório de apoio e do laboratório solicitante devem mostrar claramente que o exame foi processado em amostra não-conforme, inferindo limitações na consideração do valor preditivo daquela análise.

É extremamente necessário e seguro que o laboratório de apoio forneça um manual de orientações quanto à coleta, preservação e transporte da amostra para garantia da confiabilidade dos resultados. Muitos laboratórios possuem normas e procedimentos adequados para esses processos de logística e apoio, contando com equipes altamente capacitadas e periodicamente treinadas.

No entanto, o laboratório deve informar ao seu cliente, sempre que solicitado, quando um exame for encaminhado a outra instituição para processamento. Além disso, é necessário criar um sistema de arquivamento de laudos do laboratório de apoio para garantir rastreabilidade por cinco anos.

É importante mantermos nossa responsabilidade civil no que se refere à preservação das propriedades das amostras e a integridade do meio ambiente e dos seres humanos. Dessa forma, se for praticada com critério e responsabilidade em toda a amplitude que o processo exige, a terceirização de exames pode se constituir em uma relação de parceria entre o cliente final, o laboratório solicitante e o laboratório de apoio.

*Farmacêutica-bioquímica e auditora do Palc

Gestão Estratégica em Medicina Laboratorial

Jornal eletrônico da SBPC/ML
Periodicidade mensal

Rua Dois de Dezembro, 78
Salas 909 e 910
CEP 22220-040 - Rio de Janeiro - RJ
Tel. (21) 2558-1024
Fax (21) 2205-3386
assessoria.imprensa@sbpc.org.br
<http://www.sbpc.org.br>

Presidente Biênio 2004/2005

Ulysses Moraes de Oliveira

Diretor de Comunicação

Alvaro Rodrigues Martins

Criação, Arte e Diagramação

Design To Ltda
Valéria Monteiro

Jornalista Responsável

Roberto Duarte
Reg.Prof. MTb 14987

Estagiária de Jornalismo

Joana Algebaile