

revista médica

ano 13 | edição 2 | outubro 2025

**Leia também
nesta edição:**

dermatologia
endocrinologia
gastroenterologia
hematologia
imunizações
infecologia
neurologia

A polivalente colonoscopia

Em meio ao crescimento do número de casos de câncer colorretal em pessoas cada vez mais jovens, exame tem papel preponderante na **prevenção secundária da doença**



Fleury Centro de Pesquisas Clínicas

Inovação e ciência a serviço da saúde

O Fleury acaba de estruturar um **Centro de Pesquisas Clínicas** para realizar estudos clínicos, epidemiológicos, de mundo real e retrospectivos, voltados a empresas do setor de saúde que buscam evidências robustas para desenvolvimento de produtos, estratégias de acesso ao mercado e tomada de decisão regulatória.

O **Fleury Centro de Pesquisas Clínicas** está disponível para parcerias estratégicas com empresas nacionais e internacionais, em projetos que envolvam pesquisa clínica, geração de dados e inovação em saúde.

Diferenciais:

- ▶ Comitê de ética próprio
- ▶ Agilidade regulatória
- ▶ Apoio laboratorial e de imagens dentro da unidade
- ▶ Base clínica qualificada
- ▶ Atuação nacional

Serviços oferecidos:

- Recrutamento e seleção de participantes
- Condução de protocolos clínicos
- Monitoramento e acompanhamento de pacientes
- Coleta de dados clínicos
- Gestão de dados e análises estatísticas

Áreas de atuação:

- Cardiologia
- Doenças Imunomediadas
- Endocrinologia
- Neurologia
- Urologia
- Vacinas



Acesse o QR code e saiba mais:
<https://pesquisasclinicas.fleury.com.br>

fleury medicina
e saúde

**Centro de
Pesquisas Clínicas**

A prevenção como estratégia

Algumas doenças apresentam altas chances de cura ou de controle quando flagradas na fase assintomática. Por outro lado, se descobertas quando os sintomas já se instalaram, o prognóstico pode estar comprometido, como ocorre com o câncer colorretal.

Terceiro tipo de tumor maligno mais prevalente no Brasil, com estimativa de cerca de 45.000 novos casos para o triênio 2023-2025, o câncer colorretal tem afetado adultos cada vez mais jovens, como a cantora Preta Gil, que morreu em julho passado em decorrência da doença, aos 50 anos de idade.

É claro que a Medicina ainda não consegue prever com exatidão quem vai evoluir de maneira desfavorável e quem vai entrar em remissão. Há fatores de risco importantes e há também a herança genética. Mas o rastreamento colonoscópico, feito em intervalos variáveis conforme a importância dos achados, pode alterar radicalmente o prognóstico. A detecção precoce de pólipos, bem como sua remoção, pode reduzir o risco de progressão para câncer em mais de 70% casos, além de diminuir o risco de morte na metade dos casos.

Nesta edição da revista, nossos especialistas mostram, a partir de um caso clínico bastante singular, a expressiva contribuição da colonoscopia no rastreamento e na ressecção das lesões pré-malignas e malignas em estágio precoce, quando ainda são passíveis de tratamento curativo. Ademais, apresentam as técnicas utilizadas durante o exame e explicam quando existe indicação cirúrgica de remoção.

Já que o assunto é prevenção, trazemos também conteúdos muito oportunos sobre benefícios da vacinação pouco comentados num tempo em que essa estratégia tão eficiente tem sido colocada à prova. Um deles vem de três estudos que atestam, por mecanismos diferentes, a associação da imunização contra o herpes-zóster e a redução de diagnósticos de demência. O outro aborda, de maneira bem prática, a necessidade de verificar o estado vacinal de pessoas que vivem com diabetes, já que a doença causa uma série de disfunções no sistema imunológico desse grupo, tornando-o mais vulnerável a infecções e a evoluções desfavoráveis.

Não perca ainda todas as novidades em exames e serviços que apresentamos nesta oportunidade, em especial para a detecção de doenças infecciosas e neurológicas, entre outras.

Faça uma ótima leitura!

Forte abraço,

Dr. Edgar Gil Rizzatti

Presidente de Unidade de Negócios –
Médico, Técnico e Novos Elos



ARQUIVO FLEURY

EXPEDIENTE

ano 13 | edição 2 | outubro 2025

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. Carolina Santos Lázari

Dra. Fernanda Aimée Nobre

Dr. Frederico Augusto Gurgel Pinheiro

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

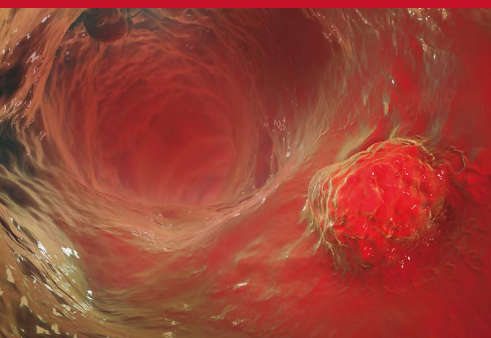
Sergio Brito

IMPRESSÃO

HRosa

TIRAGEM

8.500 exemplares



SCHUTTERSTOCK

Reprodução gráfica de uma neoplasia de cólon visualizada pela colonoscopia.

nesta edição

MURAL

Estudo relata associação entre variante no gene *CEBPA* e leucemia mieloide aguda familiar

8

PRÁTICA CLÍNICA

Novo painel genético pode ajudar a seguir pacientes com doença hepática esteatótica

9

PRÁTICA CLÍNICA

Leishmaniose agora também pode ser detectada por PCR em tempo real

14

PRÁTICA CLÍNICA

Conheça todos os painéis moleculares para doenças infecciosas disponíveis no Fleury

15

PRÁTICA CLÍNICA

Neurografia por ressonância magnética fornece informações dos nervos da face e do pescoço

19

CAPA

Rastreo do câncer colorretal com colonoscopia permite diagnóstico e tratamento precoces

20

CONSULTORIA MÉDICA

Presença de macro-TSH pode resultar no mesmo padrão laboratorial do hipotireoidismo subclínico

25

ROTEIRO DIAGNÓSTICO

O passo a passo para reconhecer e classificar a doença de von Willebrand

28

ATUALIZAÇÃO

Por que há recomendação de revisar o estado vacinal de pessoas que vivem com diabetes

32

Alguns dos nossos médicos que participaram desta edição:



PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Aurélio Pimenta Dutra,
consultor médico
em Neurologia



MURAL

Dra. Maria de Lourdes Chauffaille,
consultora médica
em Hematologia e Citogenética



PRÁTICA CLÍNICA

Dra. Carolina Santos Lázari,
consultora médica
em Infectologia



PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Matias Chiarastelli Salomão,
consultor médico
em Microbiologia e Infectologia



PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Celso Granato,
consultor médico
em Infectologia



PRÁTICA CLÍNICA

Dra. Paola Cappellano Daher,
consultora médica
em Microbiologia e Infectologia



ROTEIRO DIAGNÓSTICO

Dra. Christiane Pereira Gouvea,
consultora médica em Hemostasia



PRÁTICA CLÍNICA

Dra. Priscilla Tashiro,
consultora médica
em Ultrassonografia Dermatológica



MURAL | ATUALIZAÇÃO

Dr. Daniel Jarovsky,
consultor médico
em Imunizações



CAPA

Dra. Regina Rie Imada,
consultora médica
em Colonoscopia



DOENÇAS RARAS

Dr. Leandro Tavares Lucato,
consultor médico
em Neuroimagem



CAPA

Dr. Rodrigo A. Rodrigues,
consultor médico
em Colonoscopia



PRÁTICA CLÍNICA

Dr. Lucas Roberto Lelis B. de Oliveira,
consultor médico
em Neuroimagem



CONSULTORIA MÉDICA RESPONDE

Dra. Rosa Paula Mello Biscolla,
consultora médica
em Endocrinologia



Imunizações

Estudos recém-publicados mostram relação causal entre **vacinação contra herpes-zóster** e **redução de diagnósticos de demência**

Dois estudos publicados no mês de abril deste ano, nas revistas *Nature* e *JAMA*, e um terceiro, publicado em julho, na revista *npj Vaccines*, apontaram uma possível relação causal entre a imunização contra o herpes-zóster (HZ) e a redução de casos de demência. O achado vai além dos dados de trabalhos anteriores, que estabeleciam apenas uma associação e não uma relação de causa e efeito entre o imunizante e a condição.

As duas primeiras pesquisas se valeram de estratégias semelhantes de saúde pública, realizadas pelo País de Gales (*Nature*) e pela Austrália (*JAMA*), que implementaram, em 2013 e em 2016, respectivamente, programas de vacinação contra o HZ com o uso da data de nascimento de cada sujeito como critério para elegibilidade à imunização.

O País de Gales, em 1º de setembro de 2013, considerou elegíveis para a vacinação contra o HZ, por um período de, pelo menos, um ano, todos os indivíduos nascidos em 2 de setembro de 1933 ou a partir dessa data, tendo excluído os nascidos anteriormente. De forma similar, a Austrália implantou a imunização gratuita contra o vírus em 1º de novembro de 2016 para pessoas nascidas em 2 de novembro de 1936 ou após essa data, enquanto as nascidas previamente ficaram inelegíveis de forma permanente.

Com dados de registros eletrônicos de saúde de larga escala, os dois estudos compararam adultos que nasceram imediatamente antes da data estabelecida para elegibilidade à vacinação com aqueles que nasceram imediatamente depois. Uma vez que não se espera que pessoas com apenas algumas semanas de diferença de idade divirjam de modo sistemático, a abordagem de ambas as pesquisas estabilizou as potenciais variáveis de confusão entre os grupos.

A pesquisa feita com a população do País de Gales observou que os adultos elegíveis nascidos logo após o limite preconizado tinham uma probabilidade 47,2 pontos percentuais maior de ser vacinados do que os nascidos logo antes. Já a efetuada na Austrália estimou que adultos nascidos uma semana após a data-limite da elegibilidade tinham uma probabilidade 16,4 pontos percentuais maior de receber a vacina em comparação aos nascidos apenas uma semana antes.

A partir de um desenho de regressão descontínua, esses estudos revelaram, de forma inédita, que a elegibilidade à vacinação diminuiu significativamente a probabilidade de um novo diagnóstico de demência durante um período de seguimento de sete anos, no estudo publicado na *Nature*, e de 7,4 anos, no publicado no *JAMA*.

O que os trabalhos descobriram

Nature

- ▶ Elegibilidade à vacinação reduziu a probabilidade de um novo diagnóstico de demência em sete anos

JAMA

- ▶ Elegibilidade à vacinação reduziu a probabilidade de um novo diagnóstico de demência em 7,4 anos

npj Vaccines

- ▶ Diminuição do risco de diagnóstico de demência por 18 meses

A vacina contra o HZ não afetou a ocorrência de quaisquer outras causas comuns de morbidade ou mortalidade nem aumentou a adesão a outros imunizantes ou a medidas de saúde preventivas.

Os autores sugeriram alguns possíveis mecanismos que podem ser atribuídos à redução dos casos de demência por meio da vacinação contra o HZ. Diante da existência de neuroinflamação, tanto a diminuição das reativações virais subclínicas e clínicas quanto um efeito imunológico independente do agente patogênico estariam por trás desse benefício indireto.

Deve-se sublinhar que os trabalhos publicados na *Nature* e no *JAMA* envolveram a vacina atenuada contra o HZ (Zostavax®) – descontinuada no Brasil desde 2022 – e não incluíram o imunizante inativado recombinante (Shingrix®). Dada a significativa diferença na natureza desses dois produtos e em seus efeitos protetores contra a infecção pelo HZ e a neuralgia pós-herpética, os achados desses estudos não necessariamente podem ser extrapolados para pessoas que receberam a vacina recombinante.

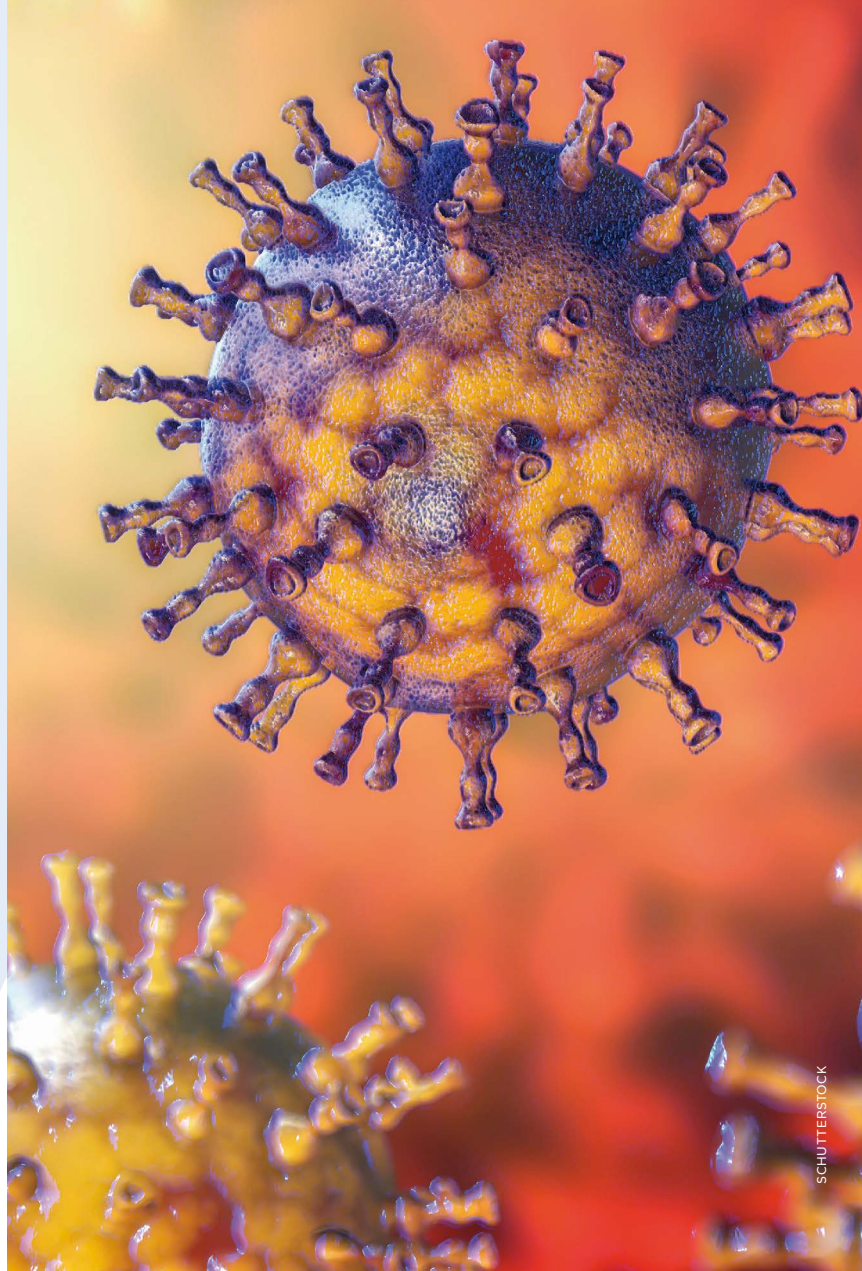
Queda do risco de diagnóstico de demência

O estudo publicado na *npj Vaccines*, por sua vez, observou que as vacinas com adjuvante AS01 contra o HZ e o vírus sincicial respiratório (VSR), individualmente ou combinadas, comparadas com o imunizante antigripe, associaram-se à diminuição do risco de diagnóstico de demência por 18 meses em indivíduos norte-americanos.

Nesse cenário, não foi observada nenhuma diferença entre as duas vacinas, o que levou os autores a considerarem, diferentemente dos dois estudos mencionados anteriormente, que o efeito neuroprotetor contra a demência poderia advir de mecanismos não relacionados à prevenção da doença pelo antígeno vacinal, mas, sim, do próprio AS01, ao modular vias imunológicas específicas que podem atenuar a deposição de placa amiloide.

A pesquisa norte-americana ressaltou que a ausência de diagnóstico de demência não significa estar livre da doença, visto que pode haver atrasos no diagnóstico. No entanto, se a demora for semelhante entre as coortes, a diferença no tempo livre de doença seguirá a diferença no tempo livre de diagnóstico.

Apesar dessas considerações, trata-se de resultados promissores e intrigantes, que merecem ser estudados em outros grupos populacionais e faixas etárias.



Vale a pena se aprofundar

As informações detalhadas de cada estudo, assim como suas limitações, podem ser acessadas nos artigos completos:

■ <https://www.nature.com/articles/s41586-025-08800-x>

■ ■ <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2833335>

■ ■ ■ <https://www.nature.com/articles/s41541-025-01172-3>



■



■ ■



■ ■ ■

Leucemia mieloide aguda familiar

Exoma identifica **nova variante patogênica germinativa** no gene *CEBPA*, associado à doença

Um artigo brasileiro recente, publicado na revista *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, que contou com a participação de Maria de Lourdes Chauffaille, consultora médica do Fleury em Hematologia e Citogenética, e Maria Carolina Tostes Pintão, consultora médica em Hemostasia, relata um caso raro de leucemia mieloide aguda (LMA) familiar associada a uma nova variante patogênica germinativa no gene *CEBPA* em uma menina de 6 anos de idade.

Mutações no *CEBPA*, localizado na região cromossômica 19q13.1, estão presentes em 5% a 15% dos pacientes com LMA e podem ser de três tipos: 1) mutação única, em um alelo; 2) mutação dupla, formada por uma N-terminal e por uma no domínio bZIP; e 3) mutação homozigótica decorrente da perda de heterozigose.

A menina apresentou um quadro de febre persistente, palidez, fraqueza e petéquias com duração de um mês, além de hemograma com anemia, neutropenia, trombocitopenia e 21% de blastos. A análise citomorfológica e imunofenotípica por citometria de fluxo da medula óssea revelou 57% de blastos, com expressão CD7 e CD56, que, muitas vezes, se associam com mutações no gene *CEBPA*. Ademais, havia cinco parentes do lado materno, na história familiar, com diagnóstico de LMA entre 4 e 18 anos de idade.

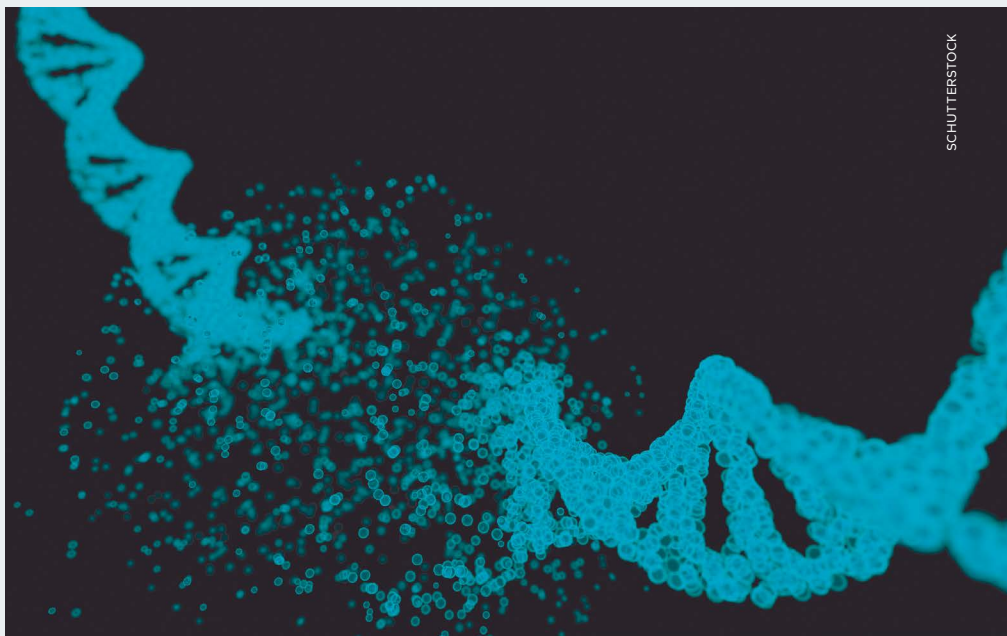
O sequenciamento completo do exoma, realizado em amostra sanguínea, apontou duas variantes no gene *CEBPA* não descritas nos bancos de dados genômicos e de variantes, como gnomAD, dbSNP e ClinVar: uma variante patogênica germinativa em NM_004364.4:c.354_355dup.p.Val119Alafs*42, com variação de frequência alélica de 45%, e uma variante somática, provavelmente patogênica, em NM_004364.4:c.934_936dup.p.Gln312dup, com variação de frequência alélica de 38%, ambas em heterozigose. A pesquisa dessas alterações em amostras de saliva da mãe, de dois tios e da irmã, realizada por sequenciamento Sanger, identificou somente a variante germinativa c.354_355dup (p.Val119Alafs*42), em heterozigose.

O caso ficou categorizado como LMA familiar *CEBPA*-associada, conforme os critérios da Organização Mundial da Saúde, e LMA com mutação germinativa no gene *CEBPA*, concordante com os critérios da Classificação de Consenso Internacional.

A paciente foi tratada de acordo com o protocolo do Grupo de Estudo de LMA na Infância, tendo alcançado a remissão completa, que, inclusive, se mantém no seguimento pós-tratamento, o qual já completa dois anos.

Os autores destacam a necessidade de reconhecer as mutações germinativas na LMA, principalmente em pacientes jovens, mesmo que não apresentem outras manifestações sintomáticas. A presença de forte história familiar de neoplasias hematológicas também deve levantar a suspeita para essas condições.

Em adição, a descrição da nova variante patogênica no gene *CEBPA* contribui para o conhecimento do espectro genético dessa doença, fato importante para auxiliar os especialistas nos diferentes aspectos relacionados ao tratamento, como a escolha do doador de medula óssea e o regime para o transplante, bem como o aconselhamento genético em longo prazo.



SCHUTTERSTOCK

Referência

Gava F, Catto LFB, Valera E, Reis MBF, Pintão MCT, Chauffaille ML, et al. Familiar acute myeloid leucemia due to a novel germline *CEBPA* pathogenic variant – a case report. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46(S6):S417–S420.

Marcadores genéticos para **doença hepática esteatótica** podem contribuir para um manejo personalizado em casos selecionados

A prevalência crescente da doença hepática esteatótica (DHE) em todo o mundo e sua ascensão como causa de transplante hepático e hepatocarcinoma levaram pesquisadores a avaliar causas associadas a desfechos desfavoráveis nesses pacientes. A presença de diabetes e a coparticipação do álcool como fatores facilitadores de evolução para fibrose avançada e cirrose configuram-se como aspectos conhecidos e detectáveis clinicamente.

Entretanto, fatores genéticos têm sido crescentemente estudados para essa avaliação. Sabe-se que há genes que predis põem os indivíduos à esteatose e à sua progressão, inclusive com importância para uma eventual avaliação de pessoas magras (*lean MASH*), mas também para a identificação de indivíduos com maior risco de evolução para cirrose e hepatocarcinoma. Tais pacientes se beneficiariam de um acompanhamento e de um tratamento baseados nesse conhecimento.

Ainda não há diretrizes para submeter pessoas com DHE a uma pesquisa genética, assim como não está indicado o rastreamento populacional da doença até o momento. Contudo, o conjunto de elementos formado por grau de fibrose basal à elastografia, presença de fatores de risco para evolução mais rápida de DHE, contexto clí-

nico, idade acima 40 anos, sexo masculino e história de parentes de primeiro grau com fibrose avançada pode ser considerado de forma individualizada para novas abordagens, incluindo o uso de testes genômicos.

O fato é que a presença de alelos desfavoráveis (ou protetores) pode contribuir para a monitorização personalizada e o manejo de pacientes selecionados. Dessa forma, o Fleury desenvolveu um painel genético com três genes associados à DHE, o qual utiliza a metodologia de sequenciamento de nova geração (NGS).



Consultoria médica Gastroenterologia

Dra. Patrícia Marinho Costa de Oliveira
patricia.oliveira@grupofleury.com.br

Dra. Márcia Wehba Esteves Cavichio
marcia.cavichio@grupofleury.com.br

Dra. Soraia Tahan
soraia.tahan@grupofleury.com.br

Genética

Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratella
wagner.baratella@grupofleury.com.br

Conheça o painel genético para avaliação de progressão de risco da doença hepática esteatótica

Gene	Variantes associadas à DHE	Efeito da variante	Implicações prognósticas
PNPLA3	rs578409 C>G	Aumento de triglicérides nos hepatócitos	Maior risco de esteatose, fibrose e hepatocarcinoma (mesmo em não cirróticos)
MBOAT7	Rs641738 C>T	Alteração de fosfolípidos da membrana celular, favorecendo esteatose	Maior risco de esteatose, fibrose e hepatocarcinoma Possível associação com progressão da doença hepática alcoólica Efeito sinérgico com PNPLA3
HSD17B13	Rs72613567 T>TA	Perda de atividade de proteína associada a acúmulo de lípidos no hepatócito	Menor risco de esteatose, fibrose e hepatocarcinoma Atenuação de efeitos deletérios dos outros marcadores

Ultrassonografia favorece o diagnóstico de condições que afetam a unha e suas estruturas

A ultrassonografia do aparelho ungueal permite a avaliação detalhada da unha, incluindo as placas, o leito e a matriz ungueal. O método também possibilita a análise da inserção do tendão extensor dos dedos e da articulação interfalangeana distal. Dessa forma, constitui uma ferramenta valiosa para o diagnóstico preciso de diversas condições que afetam a unha e suas estruturas adjacentes.

Para a realização do exame, o médico operador utiliza um transdutor linear de alta frequência, que fornece uma visualização detalhada da região. Além disso, pode complementar o estudo com o Doppler de amplitude (Power Doppler) para avaliar a atividade inflamatória e vascular local.

Na prática, o uso do exame permite uma abordagem mais eficaz no tratamento de doenças ungueais, contribuindo para um melhor cuidado da saúde dermatológica e ortopédica.

No dia do exame, vale lembrar que o paciente precisa apenas remover esmaltes ou qualquer produto aplicado sobre as unhas e, se possível, apresentar estudos anteriores para comparação.

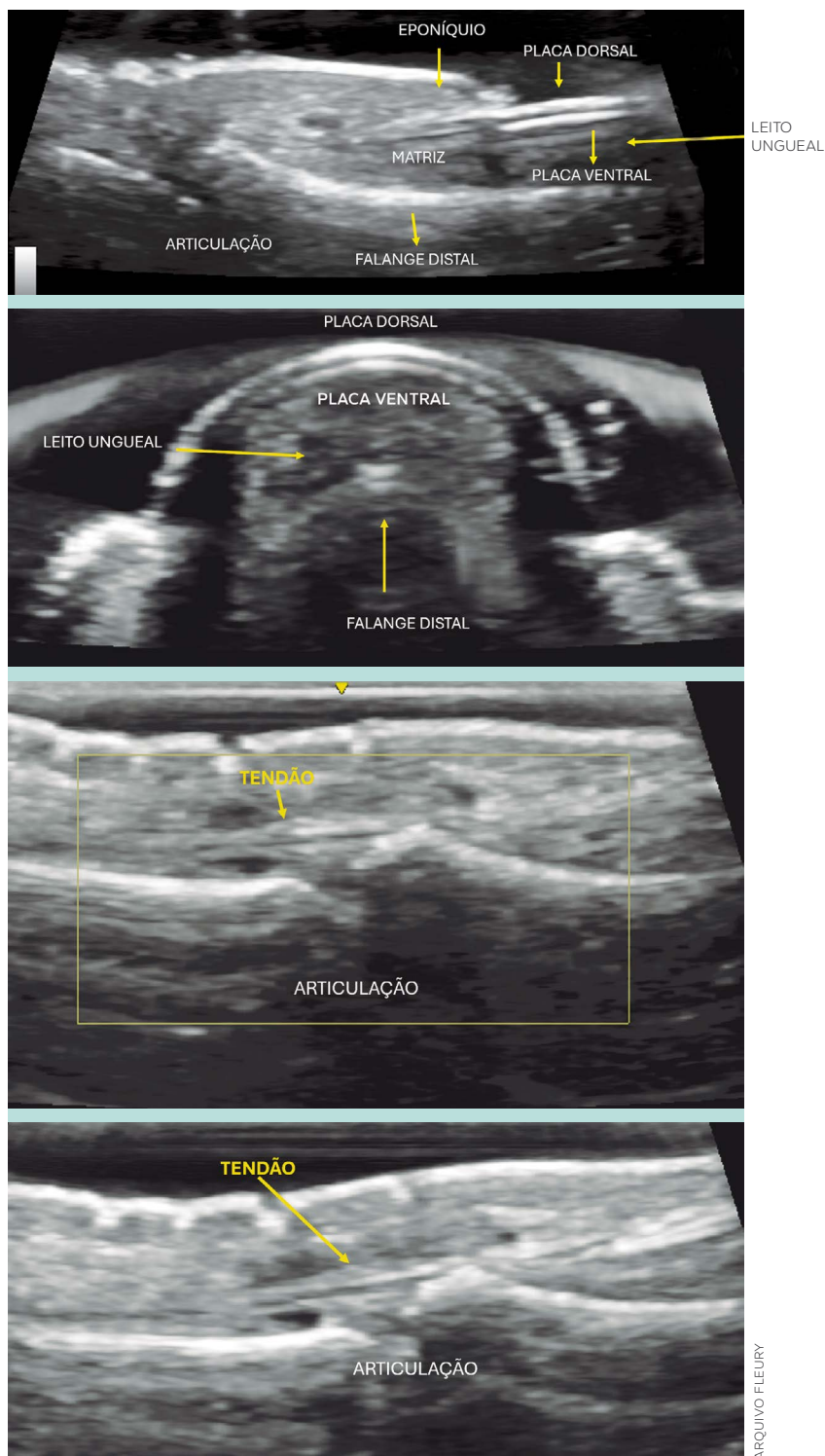
Conheça as indicações da US do aparelho ungueal

- ▶ Infecções e inflamações, tais como paroníquia crônica, psoríase ungueal e retroníquia
- ▶ Lesões traumáticas: avaliação de fraturas ou danos na matriz ungueal, assim como de hematoma e abscesso subungueais
- ▶ Doenças articulares: identificação de alterações relacionadas a artrite e outras condições inflamatórias
- ▶ Tumores e cistos: investigação de massas anormais na região ungueal



CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Priscilla Tashiro
priscilla.tashiro@grupofleury.com.br



Imagens ultrassonográficas mostram unha sem alterações.

imunizações

Nirsevimabe ajuda a prevenir a infecção e complicações causadas pelo VSR em lactentes

O vírus sincicial respiratório (VSR) está entre os principais causadores de infecções agudas do trato respiratório superior e inferior em lactentes. Altamente infeccioso, o agente é transmitido por gotículas respiratórias e capaz de causar doenças respiratórias potencialmente graves em bebês, crianças pequenas e idosos.

Em todo o mundo, estima-se que esse vírus responda por mais de 60% das infecções respiratórias em lactentes. O patógeno costuma ser particularmente agressivo em crianças prematuras e em lactentes portadores de pneumopatia crônica e cardiopatias congênitas, assim como em outras condições de comprometimento imunológico. No entanto, mais de 80% dos pacientes pediátricos internados em terapia intensiva em decorrência do VSR são crianças saudáveis e nascidas a termo.

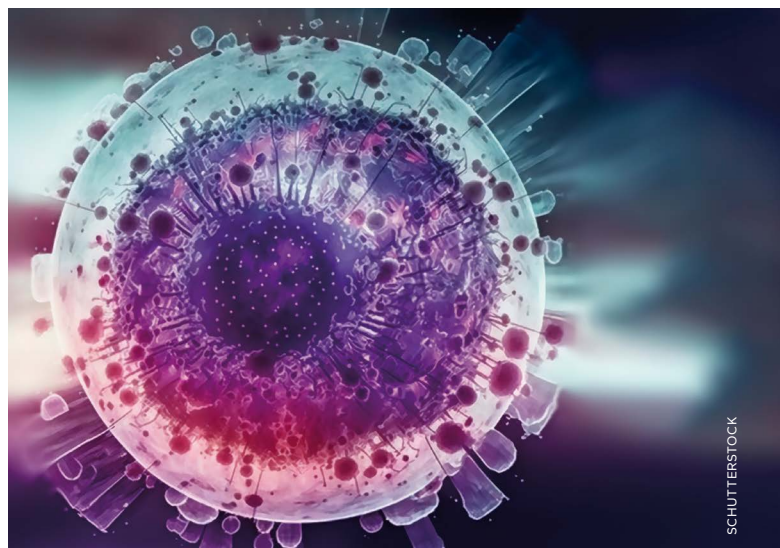
A boa notícia é que existem estratégias para minimizar essas ocorrências, como o anticorpo monoclonal nirsevimabe (Beyfortus®), já disponível no Fleury. O produto bloqueia a replicação do VSR e previne o desenvolvimento de doença grave nos seis meses seguintes ao seu uso.

Estudos clínicos iniciais descreveram uma eficácia do produto de 70% a 75% para doença grave associada ao agente. Entretanto, dados recentes, provenientes de experiência de vida real, demonstram uma efetividade ainda maior, que atingiu cerca de 80-90% nos seis meses após sua administração.

O nirsevimabe é aplicado em dose única por via intramuscular profunda. Bebês menores de 8 meses precisam de uma dose de 50 mg, se pesarem menos de 5 kg, e de 100 mg, se pesarem 5 kg ou mais. Entre 8 e 23 meses de idade, a dose preconizada é de 100 mg, até 10 kg, e de 200 mg, com 10 kg ou mais, desde que a criança não tenha comorbidades nem risco para doença grave. Se, contudo, houver risco de infecção grave nessa faixa etária, recomenda-se a dose de 200 mg, independentemente do peso.

A única contraindicação absoluta ao nirsevimabe é a história de evento alérgico grave (anafilaxia) após dose anterior ou depois da utilização de outros anticorpos monoclonais da classe IgG1.

Além dos estudos clínicos que avaliaram o perfil de segurança do produto em milhares de participantes, o nirsevimabe já é utilizado há cerca de dois anos no Hemisfério Norte e no Chile, sem que tenha havido preocupações quanto à sua segurança desde então. Eventos adversos incomuns incluíram erupção cutânea, reações locais e febre dentro de sete dias após a aplicação.



SCHUTTERSTOCK

Conheça as indicações do nirsevimabe em lactentes

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) recomendam a administração do produto em todas as crianças abaixo de 8 meses que passarão pela sazonalidade do VSR, em especial se a mãe não tiver sido vacinada contra o vírus, assim como naquelas até 24 meses de idade que permaneçam vulneráveis à doença grave causada pelo agente, em sua segunda temporada. Esse grupo abrange portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica, fibrose cística, doenças neuromusculares, anomalias congênitas das vias aéreas, imunocomprometimento e síndrome de Down, mas não se restringe a tais casos. A administração do nirsevimabe em bebês menores de 8 meses cujas mães receberam a vacina contra o VSR na gestação, assim como em crianças com mais de 8 meses e sem comorbidades, pode ser considerada pelo pediatra de acordo com a situação epidemiológica e o risco individual, caso o profissional entenda que há benefícios. O produto pode ser aplicado em qualquer mês do ano, inclusive simultaneamente com outros imunizantes de rotina, se necessário.



CONSULTORIA MÉDICA

Dr. Daniel Jarovsky
daniel.jarovsky@grupofleury.com.br

Teste molecular identifica mutações de resistência em *Mycoplasma genitalium*

O *Mycoplasma genitalium* configura-se como um patógeno de transmissão sexual obrigatória e responde por diferentes manifestações em homens e mulheres. Estima-se que sua prevalência na população geral alcance entre 1% e 3%. No sexo masculino, a infecção tem sido associada à uretrite não gonocócica sintomática e assintomática, bem como à uretrite persistente e recidivante. Nas mulheres, por sua vez, a infecção costuma se mostrar frequentemente assintomática e pode causar cervicite, doença inflamatória pélvica, parto prematuro, abortamento espontâneo e infertilidade.

O manejo de pacientes com suspeita de infecção por *M. genitalium* costuma ser desafiador por algumas razões. Esse microrganismo não exhibe crescimento nas culturas de rotina, de modo que os métodos biomoleculares, como a PCR, são sempre recomendados para sua detecção.

Em relação ao tratamento, há possibilidade de o *M. genitalium* ser resistente aos macrolídeos (azitromicina), cenário apontado por alguns autores como decorrente do amplo uso empírico dessa medicação em dose única, o que pode possibilitar seleção de cepas mais resistentes. Outra questão relevante para o clínico está na ausência de parede celular formada por peptidoglicanos nesse agente, uma característica que torna ineficazes os antibióticos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), cujo alvo é justamente a biossíntese de parede celular. Por fim, a resistência às quinolonas, especialmente à moxifloxacina, embora menos prevalente que a resistência à azitromicina, dificulta ainda mais a escolha de um esquema terapêutico que funcione.

Os índices de resistência aos macrolídeos chegam a ser superiores a 50% em muitas regiões e os que envolvem as quinolonas também vêm aumentando, o que faz do tratamento para esses pacientes uma preocupação em todo o mundo. Em quase todos os casos, porém, a resistência antimicrobiana do *M. genitalium* resulta de mutações do DNA que podem ser detectadas pelas técnicas moleculares.

Mutações de resistência

Recentemente, o Fleury pôs em rotina não somente a detecção desse patógeno por PCR, mas também a pesquisa molecular de mutações de resistência aos antimicrobianos, especificamente nos genes 23S



rRNA e parC, que conferem resistência aos macrolídeos (azitromicina) e às quinolonas (moxifloxacina), respectivamente. Realizado por meio de sequenciamento por eletroforese capilar (método Sanger), o exame tem sido altamente recomendado nas infecções por *M. genitalium* após falha terapêutica ou recorrência, porém igualmente pode ser usado para direcionar a terapia inicial, sobretudo nos casos com sintomatologia recorrente e que já tenham recebido tratamentos empíricos em episódios anteriores.

Atualmente, a pesquisa molecular de genes relacionados à resistência bacteriana é preconizada pela literatura especializada no intuito de instituir o tratamento antimicrobiano direcionado e mitigar o desenvolvimento de resistência (*resistance-guided therapy*). As taxas de cura com esse tipo de abordagem superam os 90%.

Destaca-se que o teste para a detecção de resistência do *M. genitalium* só pode ser feito em amostras previamente positivas para o agente, não havendo possibilidade de realizar o exame em pessoas com resultado prévio negativo ou não detectado.



SCHUTTERSTOCK

E quanto ao diagnóstico laboratorial do *M. hominis*?

A transmissão do *M. hominis* não obrigatoriamente ocorre pela relação sexual, como se dá com o *M. genitalium*, de modo que o patógeno pode ser detectado em sítios não estéreis do trato genital, como colo uterino e vagina, em pacientes assintomáticas.

A cultura quantitativa é melhor do que o teste molecular para tais casos por conseguir diferenciar colonização de infecção – a presença de carga bacteriana superior a 10^4 unidades trocadoras de cor/mL corresponde a um alto valor preditivo positivo para a infecção.

A PCR pode ser reservada para amostras clínicas coletadas de sítios estéreis, em pacientes de ambos os sexos, ou quando há cultura negativa em pacientes sintomáticas, desde que excluídas outras causas infecciosas.

Ficha técnica



Deteção de resistência em *Mycoplasma genitalium*

Método: sequenciamento por eletroforese capilar (método Sanger) das principais regiões envolvidas com a resistência dos genes 23S rRNA (A2058G/A2058C/A2058T/A2059G/A2059C/A2059T) e parC (A247C/A247T/G248A/G248T/G259C/G259T/G259A)

Amostras: urina de primeiro jato, raspado vaginal, raspado endocervical, raspado cervicovaginal, raspado anal e raspado de orofaringe

Valor de referência: ausência de mutações de resistência

Prazo de resultados: em até sete dias úteis



CONSULTORIA MÉDICA

Ginecologia e Biologia Molecular

Dr. Gustavo Arantes Rosa Maciel
gustavo.maciell@grupofleury.com.br

Dr. Ismael D. Cotrim Guerreiro da Silva
ismael.silva@grupofleury.com.br

Infectologia

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

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

Infectologia e Microbiologia

Dr. Matias Chiarastelli Salomão
matias.salomao@grupofleury.com.br

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

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR 2021;70(4):80-82.
- Durukan D. et al. Resistance-guided antimicrobial therapy using doxycycline-moxifloxacin and doxycycline – 2.5 g azithromycin for the treatment of *Mycoplasma genitalium* infection: efficacy and tolerability. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1461-1468.

infectologia

Fleury põe em rotina teste molecular para **leishmaniose**

A leishmaniose é um importante problema de saúde pública no Brasil, motivo pelo qual o Ministério da Saúde lançou, no ano passado, painéis que monitoram a situação epidemiológica dos dois tipos principais da doença no País: a leishmaniose visceral e a leishmaniose tegumentar.

Em 2023, o Brasil registrou cerca de 14 mil casos de leishmaniose tegumentar. Os Estados da Região Norte, como Pará e Amazonas, são os mais afetados, com elevada incidência da infecção. A leishmaniose visceral, além de ser a forma mais grave e potencialmente fatal, apresentou uma média de 2.600 casos notificados por ano na última década, com uma tendência de estabilização, porém com surtos localizados, em especial no Norte e Nordeste.

O Brasil está entre os países com maior ocorrência da doença, sendo responsável por 97% dos casos nas Américas.

Além de realizar a pesquisa direta do parasita e a sorologia, o Fleury incorporou recentemente à sua rotina o teste molecular para leishmaniose por PCR em tempo real, que é altamente específico e mais sensível que exames clássicos para a investigação da doença. Contudo, quando feito em sangue periférico, depende do nível de parasitemia do paciente. Portanto, em tais situações, pode ser negativo mesmo em indivíduos com diagnóstico parasitológico confirmado, por exemplo, na medula óssea.



Vale lembrar que o exame consegue detectar todas as espécies de *Leishmania* de interesse médico, embora não seja capaz de diferenciá-las.

A PCR em tempo real para *Leishmania* está indicada para o diagnóstico de leishmaniose tegumentar em amostras de tecido obtidas a partir de lesões clínicas e/ou histologicamente sugestivas da doença, mas com pesquisa negativa do parasita, como ocorre em casos de leishmaniose mucosa de longa evolução. Pode ainda ser empregada na pesquisa de leishmaniose visceral em amostras de sangue periférico ou medula óssea, oferecendo maior valor preditivo negativo do que as pesquisas diretas.

Características da leishmaniose

	Visceral	Tegumentar
Agente causal	<i>Leishmania infantum</i>	<i>L. amazonensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i>
Transmissão	Picada de flebotomíneos (mosquito-palha), que se infectam ao picar animais infectados, como o cachorro, o principal reservatório da doença em áreas urbanas	Picada de flebotomíneos infectados
Manifestações clínicas	■ Febre de longa duração ■ Hepato e esplenomegalia ■ Perda de peso ■ Fraqueza ■ Anemia	Lesões cutâneas e mucosas (úlceras)
Prevenção	■ Combate aos flebotomíneos (limpeza de quintais) ■ Controle de animais de estimação	■ Combate aos flebotomíneos ■ Uso de repelentes e roupas protetoras

Ficha técnica



Teste molecular para *Leishmania*

Método: PCR em tempo real

Amostras: sangue periférico, aspirado de medula óssea ou biópsia de lesões

Prazo de resultados: em até 11 dias



CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Carolina S. Lázari
carolina.lazari@grupofleury.com.br

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

Dr. Matias Chiarastelli Salomão
matias.salomao@grupofleury.com.br

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

Painéis moleculares identificam a etiologia de diferentes doenças infecciosas

Vários agentes patogênicos podem ocasionar síndromes infecciosas que apresentam sinais e sintomas semelhantes, dificultando o diagnóstico etiológico específico e a adoção de uma terapêutica mais apropriada. Embora ainda sejam amplamente utilizados, os testes diagnósticos tradicionais geralmente demandam mais tempo para a liberação dos resultados e, muitas vezes, exigem a solicitação de múltiplos exames para diferentes agentes, o que pode atrasar o início do tratamento adequado.

Nesse contexto, destaca-se a abordagem diagnóstica sindrômica, que consiste na investigação simultânea de múltiplos patógenos com base em um quadro clínico comum (ou síndrome), como febre, diarreia ou infecção respiratória, por meio de painéis moleculares que possibilitam um rápido e acurado diagnóstico etiológico, auxiliando a decisão terapêutica, além de reduzirem o uso empírico de antibióticos e promoverem um manejo clínico mais racional e eficaz.

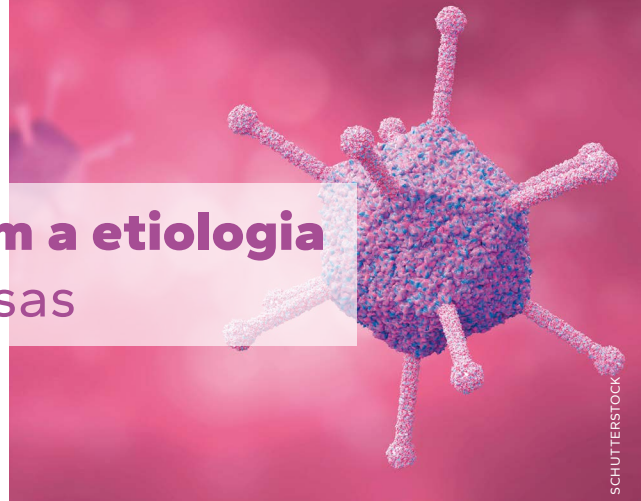
Esses painéis configuram ferramentas com grande potencial para fundamentar a conduta médica, sobretudo em casos graves e complicados, já que ajudam a definir, de forma mais assertiva, a implementação ou não de terapias antimicrobianas ou antivirais específicas, assim como o período de duração do tratamento. Para completar, podem ter importante impacto na evolução clínica, permitindo uma melhor estimativa prognóstica e a adoção rápida de medidas eficazes de controle de infecções.

Processamento rápido

Utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real multiplex, que apresenta elevadas sensibilidade e especificidade, o Fleury realiza cinco diferentes painéis moleculares para o diagnóstico etiológico de infecções respiratórias, gastrointestinais, articulares e do sistema nervoso central.

Recentemente incorporado pelo Fleury em sua rotina, o painel para infecções articulares detecta 31 patógenos (15 bactérias gram-positivas, 14 bactérias gram-negativas, *Candida* spp. e *Candida albicans*), além de identificar oito genes de resistência aos antimicrobianos. Dada a rapidez da liberação do resultado, o exame ajuda a esclarecer o quadro e adotar a conduta com celeridade, especialmente em casos de artrite séptica e infecções articulares protéticas, que são potenciais causadoras de incapacidade, de impactos negativos à qualidade de vida e de aumento do risco da mortalidade. O ensaio, porém, não detecta *Staphylococcus epidermidis* e *Cutibacterium acnes*, que podem estar presentes em infecções precoces relacionadas a próteses.

Para o diagnóstico etiológico das meningites e encefalites, o painel molecular disponível no Fleury detecta 15 agentes, entre bactérias, vírus e fungos, e utiliza tecnologia que permite rápido processamento, com liberação em até um dia útil, em suas unidades de atendimento, ou em menos tempo, nos hospitais parceiros que oferecem o exame. Convém lembrar que, em fevereiro deste ano, a Agência Nacional de



Saúde Suplementar (ANS) inclusive regulamentou a cobertura obrigatória desse exame pelos planos de saúde.

Quanto às infecções respiratórias, o painel molecular para vírus e bactérias do trato respiratório alto tem utilidade para a detecção qualitativa e a identificação de bactérias atípicas e vírus, incluindo o Sars-CoV-2. Já o painel molecular para pneumonias se aplica ao diagnóstico etiológico das infecções graves do trato respiratório inferior, tanto comunitárias quanto nosocomiais. O exame fornece resultados semiquantitativos para a maioria das bactérias, utilizando, para tanto, o número de cópias do alvo genômico detectado, categorizado em faixas que variam entre $10E^4$ e $10E^7$. Embora a correspondência com as unidades formadoras de colônia (UFC/mL) empregadas para a quantificação bacteriana na cultura não seja direta, esses parâmetros são úteis para interpretar os resultados, sobretudo no sentido de diferenciar colonização de infecção. Para as bactérias atípicas e vírus, por sua vez, a detecção é qualitativa. O painel para pneumonias também pesquisa genes relacionados à resistência aos antimicrobianos. Por outro lado, não detecta o Sars-CoV-2. Vale ponderar que os achados desse teste devem ser sempre confirmados por cultura quantitativa e antibiograma.

Já para a diarreia infecciosa, ou gastroenterite – considerada, mundialmente, uma das principais causas de óbito em crianças com menos de 5 anos de idade –, o painel molecular consegue reconhecer os principais patógenos envolvidos nesses casos, tendo três particularidades que o diferenciam dos demais recursos usados para diagnosticar tais quadros: liberação rápida do resultado, pesquisa simultânea de 22 patógenos, dos quais 13 bactérias, cinco vírus e quatro protozoários, e disponibilidade 24 horas por dia nas unidades hospitalares.



Painéis moleculares disponíveis para a investigação de doenças infecciosas

Painel molecular para pneumonias

Patógenos pesquisados

Bactérias

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complexo
- *Enterobacter cloacae* complexo
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae* grupo
- *Moraxella catarrhalis*
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*

Bactérias atípicas (qualitativo)

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*

Vírus

- Adenovírus
- Coronavírus (229E, HKU1, NL63, OC43)
- Enterovírus/rinovírus
- Influenza A
- Influenza B
- Metapneumovírus humano
- Parainfluenza
- Vírus sincicial respiratório

Pesquisa de genes de resistência

- Carbapenemases (IMP, KPC, NDM, OXA-48-like, VIM)
- ESBL (CTX-M)
- Resistência à meticilina: *mecA/C* e MREJ (MRSA)

Sensibilidade e especificidade analíticas

- Sensibilidade:
 - Bactérias (exceto *Klebsiella aerogenes*): de 90,9% a 100%
 - *Klebsiella aerogenes*: de 75% a 85,7%
 - Bactérias atípicas: de 87,5% a 100%
 - Vírus: de 76,5% a 100%
- Especificidade:
 - Bactérias (exceto *Klebsiella aerogenes*): de 88,9% a 99,5%
 - *Klebsiella aerogenes*: de 98,9% a 99,2%
 - Bactérias atípicas: 100%
 - Vírus: de 98,2% a 99,8%

Amostras

- Lavado broncoalveolar
- Minilavado broncoalveolar
- Lavado brônquico
- Aspirado brônquico
- Aspirado traqueal, secreção traqueal ou escarro

Painel molecular para infecções articulares

Patógenos pesquisados

Bactérias gram-positivas

- *Anaerococcus prevotii/vaginalis*
- *Clostridium perfringens*
- *Cutibacterium avidum/granulosum*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Finegoldia magna*
- *Parvimonas micra*
- *Peptoniphilus*
- *Peptostreptococcus anaerobius*
- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Streptococcus* spp.
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*

Bactérias gram-negativas

- *Bacteroides fragilis*
- *Citrobacter*
- *Enterobacter cloacae* complexo
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Kingella kingae*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae* grupo
- *Morganella morganii*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Salmonella* spp.
- *Serratia marcescens*

Leveduras

- *Candida* spp.
- *Candida albicans*

Pesquisa de genes de resistência antimicrobiana

- Carbapenemases (IMP, KPC, NDM, OXA-48-like, VIM)
- ESBL (CTX-M)
- Resistência à meticilina: *mecA/C* e MREJ (MRSA)
- Resistência à vancomicina: *vanA/B*

Sensibilidade e especificidade analíticas

- Sensibilidade: 91,7%
- Especificidade: 99,8%

Amostra

- Líquido sinovial obtido por punção articular

Prazo de resultados: em até um dia útil (incluindo sábados)

Painel molecular para vírus e bactérias do trato respiratório	Painel molecular para diarreias infecciosas	Painel molecular para meningites e encefalites
Patógenos pesquisados Bactérias atípicas ■ <i>Bordetella parapertussis</i> ■ <i>Bordetella pertussis</i> ■ <i>Chlamydia pneumoniae</i> ■ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Vírus ■ Adenovírus ■ Coronavírus (229E, HKU1, NL63, OC43) ■ Enterovírus/rinovírus ■ Influenza A (subtipos H1, H1-2009 e H3) ■ Influenza B ■ Metapneumovírus humano ■ Parainfluenza tipos 1, 2, 3 e 4 ■ Sars-CoV-2 ■ Vírus sincicial respiratório Sensibilidade e especificidade analíticas ■ Sensibilidade (geral): 97,1% ■ Especificidade (geral): 99,3% Sars-CoV: ■ Sensibilidade: 98,4% ■ Especificidade: 98,9% Amostras ■ Raspado de nasofaringe (preferencial) • Outras: ■ Raspado nasal ■ Lavado ou aspirado de nasofaringe ■ Raspado de orofaringe ■ Secreção traqueal ■ Lavado brônquico/broncoalveolar	Patógenos pesquisados Bactérias ■ <i>Campylobacter</i> (<i>C. jejuni</i>, <i>C. coli</i> e <i>C. upsaliensis</i>) ■ <i>Clostridioides difficile</i> (<i>Clostridium difficile</i>) ■ <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa (EAEC) ■ <i>Escherichia coli</i> enteropatogênica clássica (EPEC) ■ <i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica (ETEC) ■ <i>Escherichia coli</i> O157 ■ <i>Escherichia coli</i> produtora de toxina Shiga (STEC) ■ <i>Plesiomonas shigelloides</i> ■ <i>Salmonella</i> sp. ■ <i>Shigella/E. coli</i> enteroinvasora (EIEC) ■ <i>Vibrio</i> (<i>V. parahaemolyticus</i> e <i>V. vulnificus</i>) ■ <i>Vibrio cholerae</i> ■ <i>Yersinia enterocolitica</i> Vírus ■ Adenovírus F 40/41 ■ Astrovírus ■ Norovírus GI/GII ■ Rotavírus A ■ Sapovírus (I, II, IV e V) Outros agentes ■ <i>Cryptosporidium</i> sp. ■ <i>Cyclospora cayentanensis</i> ■ <i>Entamoeba histolytica</i> ■ <i>Giardia lamblia</i> Sensibilidade e especificidade analíticas ■ Bactérias patogênicas: ≥95,8% ■ Norovírus e rotavírus: ≥94,7% ■ Protozoários: ≥98,9% Amostra ■ Fezes	Patógenos pesquisados Bactérias ■ <i>Escherichia coli</i> K1 ■ <i>Haemophilus influenzae</i> ■ <i>Listeria monocytogenes</i> ■ <i>Neisseria meningitidis</i> ■ <i>Streptococcus agalactiae</i> ■ <i>Streptococcus pneumoniae</i> Vírus ■ Citomegalovírus ■ Enterovírus ■ Herpes-vírus simples tipo 1 ■ Herpes-vírus simples tipo 2 ■ Herpes-vírus humano tipo 6 ■ Parecovírus humano ■ Varicela-zóster Fungos ■ <i>Cryptococcus gattii</i> ■ <i>Cryptococcus neoformans</i> Sensibilidade e especificidade analíticas ■ Sensibilidade: 94,2% ■ Especificidade: 99,8% Amostra ■ Líquor

Prazo de resultados: em até um dia útil (incluindo sábados)

E se a infecção for por mais de um agente?

Devido à alta sensibilidade do método molecular, existe a possibilidade de codetecção, ou seja, da identificação de mais de um agente infeccioso na mesma amostra, especialmente em materiais provenientes de sítios não estéreis. Esse resultado não corresponde, necessariamente, à atividade infecciosa de todos os patógenos no mesmo momento. Pode se tratar, por exemplo, de excreção prolongada de ácidos nucleicos de episódios anteriores de infecção ou colonização. Mais um motivo para que o resultado de todos os painéis moleculares seja interpretado conjuntamente com os dados clínicos e epidemiológicos do paciente.



CONSULTORIA MÉDICA

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

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

Dr. Matias Chiarastelli Salomão
matias.salomao@grupofleury.com.br

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

Neurofilamentos de cadeia leve: novo biomarcador para doenças neurológicas

Principais proteínas estruturais que compõem o citoesqueleto neural, os neurofilamentos são essenciais para a estabilidade do axônio, possibilitando seu crescimento radial e garantindo a transmissão dos impulsos elétricos. A classificação dessas estruturas em cadeias leves, médias e pesadas varia de acordo com seu peso molecular.

Sob condições fisiológicas normais, ocorre a liberação de pequenas quantidades de neurofilamentos dos axônios para o fluido intersticial cerebral, para o líquido cefalorraquidiano (LCR) e, através da barreira hematoencefálica, para o sangue. Apesar de aumentar com o envelhecimento, esse processo é intensificado quando há danos ou degeneração neuronal.

Os neurofilamentos de cadeia leve (Nf-L) têm, como característica, a alta solubilidade e, portanto, maior capacidade de passar para o sangue. Ainda assim, sua concentração nessa matriz biológica é cerca de 50 vezes menor do que no LCR.

Até alguns anos atrás, esse aspecto restringia o estudo dos Nf-L, visto que os métodos de detecção não conseguiam mensurar quantidades tão pequenas. Atualmente, porém, o advento de técnicas ultrasensíveis, a exemplo da quimioluminescência, transpôs tal limitação, tornando os Nf-L um potencial biomarcador para a avaliação não invasiva de diversas condições neurológicas.

Aplicabilidade clínica em evolução

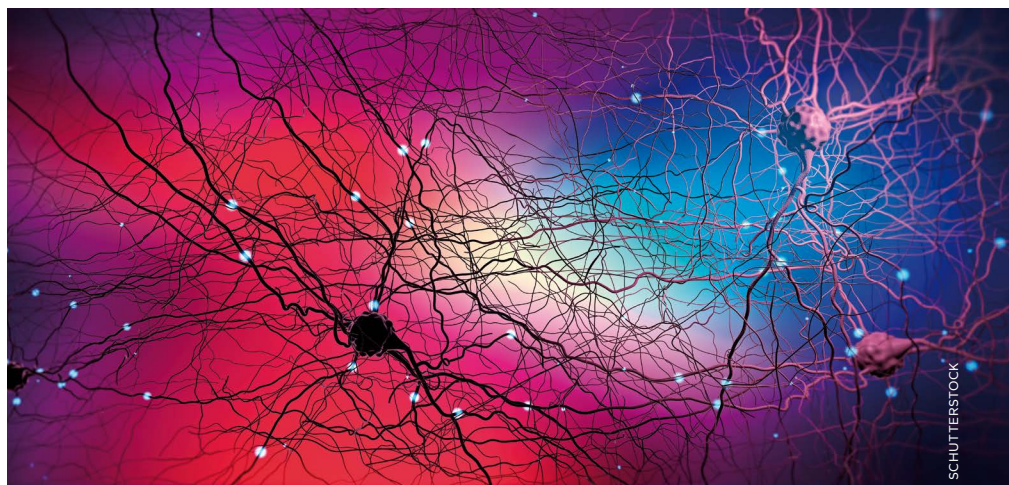
É importante assinalar que os Nf-L não são específicos para uma determinada doença e se elevam na circulação em diferentes quadros que cursam com dano axonal ou neurodegeneração, a exemplo de esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington e demências, incluindo

doença de Alzheimer e frontotemporal, entre outras enfermidades. Ademais, situações agudas como traumatismo cranioencefálico e acidente vascular cerebral podem elevar a concentração do biomarcador nos dias subsequentes ao evento. Dessa forma, o uso dos Nf-L como recurso diagnóstico deve ser complementado com outros exames.

Em contrapartida, os Nf-L podem ser úteis para o diagnóstico diferencial de algumas condições. Um exemplo é a demência frontotemporal, que pode cursar com manifestações que se confundem com um transtorno psiquiátrico primário – nesse cenário, esperam-se níveis mais elevados do marcador no quadro demencial.

Além das finalidades diagnósticas, os Nf-L têm sido cada vez mais estudados como indicadores prognósticos e para a avaliação de eficácia terapêutica. A análise no sangue possibilita seguimento longitudinal com dosagens subsequentes do marcador. Pesquisas vêm mostrando, por exemplo, que, em pacientes com esclerose múltipla, uma elevação na concentração sérica dos Nf-L pode prever recaída, assim como a resposta ao tratamento se associa à sua redução.

Vale ponderar, contudo, que a interpretação dos resultados nas diferentes situações deve ser cautelosa e sempre embasada pelo contexto clínico. Uma vez que os níveis dos Nf-L no sangue aumentam com o envelhecimento, é preciso considerar a faixa etária na interpretação dos resultados. Além disso, comorbidades como insuficiência renal, diabetes mellitus e lesões cardiovasculares podem interferir nesses valores e igualmente têm de ser levadas em conta.



Ficha técnica

Dosagem de neurofilamentos de cadeia leve

Método: quimioluminescência

Amostra: sangue periférico

Resultados: em até 35 dias corridos



CONSULTORIA MÉDICA

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

Dr. Caio Vinicius de Meira G. Simioni
caio.simioni@grupofleury.com.br

Neurografia por RM fornece detalhes dos nervos periféricos da face e do pescoço

A neurografia por ressonância magnética (RM) é uma técnica de imagem avançada que visualiza detalhadamente os nervos periféricos, atuando de forma complementar à avaliação clínica e a outros exames, como a eletroneuromiografia (ENMG).

Na prática, o método constitui-se em uma sequência específica de RM que gera imagens de alta resolução, usando técnicas que suprimem o sinal de tecidos adjacentes, como gordura, vasos e músculos. Isso permite a visualização direta dos nervos periféricos, com detalhes anatômicos não obtidos por ENMG ou pela RM convencional, e a consequente detecção de alterações patológicas nessas estruturas.

A sequência possibilita localizar precisamente lesões neurais, como compressões, amputações e tumores, contribuindo tanto para o estreitamento dos diagnósticos diferenciais quanto para a eventual confirmação de uma afecção de nervo periférico, como a diferenciação entre compressão nervosa e neurite. Portanto, tem utilidade em pacientes com quadros inconclusivos após ENMG ou RM convencional.

Comparada a outras modalidades, a neurografia por RM obtém informações anatômicas que a ENMG não oferece e pode ser feita a qualquer momento após o início dos sintomas. Embora a ultrassonografia tenha aplicação para o estudo de nervos superficiais, a neurografia é superior para nervos profundos e/ou delgados, como aqueles da face e pescoço.

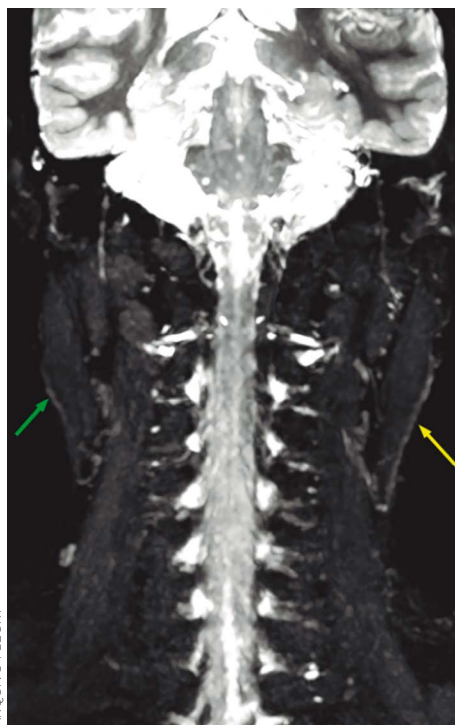
O fato é que o método representa um avanço na imagem de nervos periféricos por fornecer, de forma não invasiva, detalhes anatômicos e patológicos essenciais para o diagnóstico e a localização de lesões, visando a otimizar o manejo de pacientes e favorecer uma melhor orientação terapêutica.

Aplicações da neurografia por RM

- ▶ Cabeça e pescoço: neuropatias cranianas, como do trigêmeo, facial e occipital maior, principalmente relacionadas à dor facial/cervical
- ▶ Plexo braquial: plexopatias traumáticas, síndromes compressivas (desfiladeiro torácico), neoplásicas e inflamatórias, a exemplo da síndrome de Parsonage-Turner
- ▶ Plexo lombossacro: radiculopatia/plexopatia com RM da coluna lombossacra inconclusiva, trauma, tumores, ciatalgia não discogênica (síndrome do piriforme) ou outras compressões neurais

Principais lesões e achados do método

- ▶ Neuropatias traumáticas: lesões por estiramento, laceração e contusão, avaliadas por meio da continuidade ou descontinuidade neural
- ▶ Compressões/aprisionamentos: síndromes tunelares (desfiladeiro torácico, piriforme)
- ▶ Tumores de bainha neural: como schwannomas e neurofibromas
- ▶ Processos inflamatórios: polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, síndrome de Parsonage-Turner e neurites, entre outros



Paciente com antecedente de ritidoplastia (*lifting* facial), que evoluiu com prurido crônico na região periauricular esquerda. A sequência de neurografia no plano coronal demonstra espessamento e hipersinal mais pronunciado em T2 do nervo auricular magno esquerdo (*seta amarela*), quando comparado ao lado direito normal (*seta verde*), sem evidência de descontinuidades do nervo, sugerindo neurite à esquerda.



CONSULTORIA MÉDICA

Dr. Carlos Jorge da Silva
carlos.silva@grupofleury.com.br

Dr. Diego Cardoso Fragoso
diego.fragoso@grupofleury.com.br

Dr. Lucas Roberto Lelis B. de Oliveira
lucas.oliveoliveira@grupofleury.com.br

Além de detectar lesões precursoras e tumores, o exame permite sua ressecção segura

Papel da colonoscopia no câncer colorretal

O CASO

Paciente do sexo masculino, 67 anos, assintomático, realizou colonoscopia ambulatorial pela primeira vez. Negava antecedente familiar de neoplasia colorretal, assim como dor abdominal, sangramento ou alteração do ritmo intestinal.

O exame identificou 11 lesões com morfologias diversas, que variavam de plano-elevadas, passando pelo padrão de espreadamento lateral, ou LST, do inglês *laterally spreading tumor*, até sésseis, com tamanhos de 0,2 a 6,0 cm (*figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6*).

Durante a avaliação colonoscópica, 10 dos 11 pólipos foram removidos sem intercorrências (*figuras 7 e 8*), com exceção do LST.

Homogêneo, com superfície granular, extensão de cerca de 6,0 cm e localizado em cólon descendente (*figuras 4, 5 e 6*), o LST precisou ser ressecado posteriormente em ambiente hospitalar por meio de uma técnica denominada *Endoscopic Submucosal Dissection* (ESD).

Tida como uma evolução da polipectomia e da mucosectomia, a ESD é considerada hoje uma cirurgia minimamente invasiva para a ressecção em monobloco, evitando a retirada de lesões fragmentadas (*piecemeal*), que compromete a avaliação histológica e eleva a chance de recidiva para 55%^(1,2).

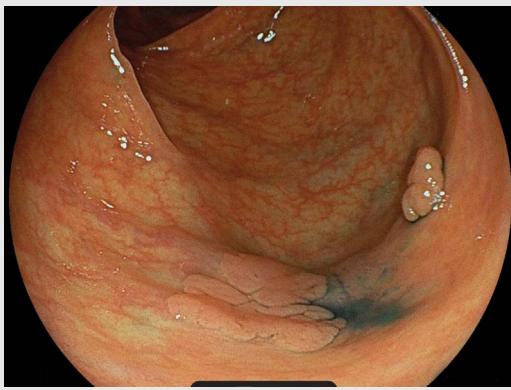


Figura 1. Pólipos com diferentes morfologias: LST e sésil.



Figura 2. Pólipo sésil com cromoscopia digital BLI, sigla, em inglês, de *blue light imaging*.

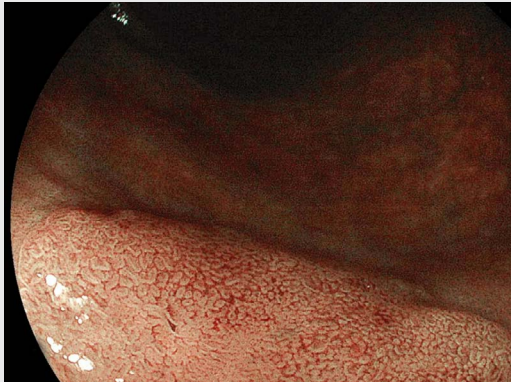


Figura 3. LST com superfície não granular.

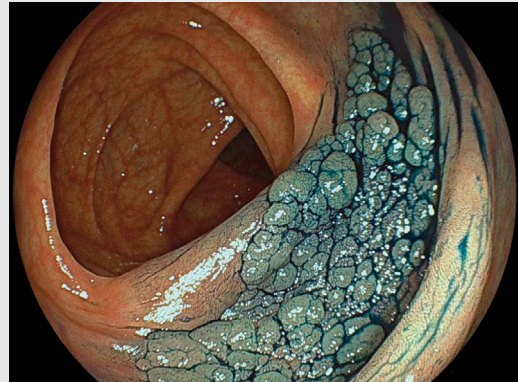


Figura 4. LST com superfície granular homogênea, com cromoscopia com índigo carmim.

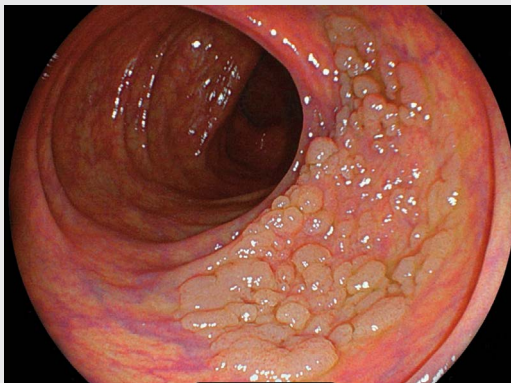


Figura 5. LST com superfície granular homogênea, com cromoscopia digital LCI, sigla de *linked color imaging*.

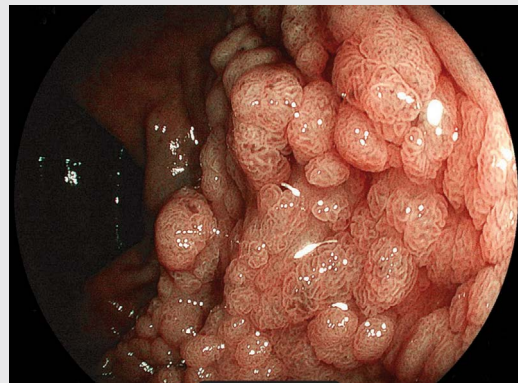


Figura 6. LST com superfície granular homogênea, com cromoscopia digital BLI e magnificação de imagem.

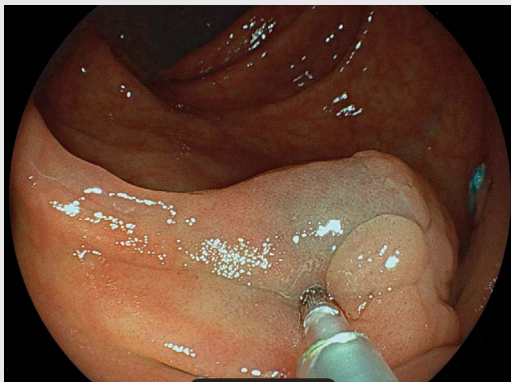


Figura 7. Mucosectomia com injeção de solução salina.

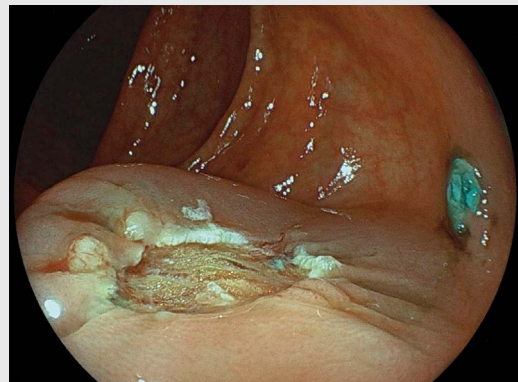


Figura 8. Leito pós-ressecção de mucosectomia.

Sobre o câncer colorretal

Terceiro tipo de tumor maligno mais prevalente no Brasil, com estimativa de cerca de 45.000 novos casos para o triênio 2023-2025, o câncer colorretal (CCR) ocorre mais na Região Sudeste, tanto em homens quanto em mulheres⁽³⁾, e deve aumentar de incidência em 1,6 vez até 2030⁽⁴⁾.

Na fase inicial da doença, a sobrevida em cinco anos chega a 91%, mas esse percentual cai para 14% nos casos metastáticos⁽⁵⁾, quando passa a representar a segunda maior causa de morte no mundo⁽⁶⁾.

Alguns fatores de risco justificam o início precoce do tumor, como obesidade, diabetes e tabagismo, que envolvem cerca de 10% dos casos esporádicos de CCR. Nessa população, as lesões estão localizadas principalmente em cólon distal e reto. Também contribuem os fatores hereditários, como histórico familiar de CCR e a polipose adenomatosa familiar,

além de condições crônicas como a doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa).

Na maioria dos casos, considera-se que o CCR se desenvolve a partir de pólipos benignos – adenoma ou lesão serrilhada séssil – em pacientes assintomáticos. Assim, a detecção precoce dessas lesões, seguida de sua retirada, pode reduzir o risco de progressão para câncer em 76%, assim como o de morte em 53%⁽⁷⁾.

O fato é que o CCR é uma doença com grande potencial de prevenção quando se atua diretamente nos fatores de risco para o tumor, na detecção precoce e no tratamento dos pólipos antes da sua progressão e do início dos sintomas de alarme, a exemplo de anemia, sangramento, obstrução ou perfuração. Nesse contexto, a colonoscopia tem um papel fundamental.

DISCUSSÃO

Colonoscopia no rastreamento do CCR

Considerada o padrão-ouro para o rastreamento das lesões colorretais, a colonoscopia configura um instrumento de prevenção secundária, já que permite a visualização direta da mucosa, assim como a coleta de material para biópsia e mesmo a ressecção das lesões potencialmente curáveis, uma vez que a evolução de tais pólipos para câncer ocorre lentamente, cerca de dez anos a partir de lesões precursoras^(8,9).

Atualizações recentes da *American Cancer Society* e do *United States Preventive Service Task Force* reduziram a recomendação da idade de início do rastreio de 50 para 45 anos devido ao aumento da incidência de CCR nos adultos jovens⁽¹⁰⁻¹²⁾.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes e a colonografia igualmente constituem ferramentas valiosas e recomendadas para a pesquisa do CCR. Contudo, embora sejam importantes para a detecção de lesões, esses métodos não possibilitam sua remoção, quando indicada.

Colonoscopia no tratamento das lesões

O exame de colonoscopia permite a identificação e a retirada dos pólipos encontrados por meio da polipectomia, da mucosectomia (figuras 7 e 8) ou da ESD. A ressecção completa das lesões tem grande importância nesse contexto porque diminui a chance de recidiva e resulta na redução da incidência do câncer de intervalo, ou seja, do tumor diagnosticado entre duas colonoscopias de rastreio.

A escolha da técnica de remoção varia conforme a localização, o tamanho das lesões e a estimada histologia de cada achado, que depende da avaliação adequada da superfície e da vascularização dos pólipos para evitar tratamentos incompletos ou aumento de intercorrências, como perfuração.

O advento da tecnologia de magnificação nos colonoscópios hoje viabiliza a análise do padrão da microsuperfície dos pólipos de acordo com classificações que se somam e propiciam correlacionar os achados endoscópicos com os histológicos. A classificação de Kudo⁽¹³⁾ avalia as aberturas das criptas de lesões polipoides (*pit pattern*) com o emprego de corantes e magnificação (ampliação da imagem), auxiliando a escolha das estratégias de tratamento. Já a classificação do *Japan NBI Expert Team* (JNET), que, em 2011⁽¹⁴⁾, padronizou de forma universal as diversas classificações existentes sobre o padrão vascular e a superfície dos pólipos, avalia a microvascularização superficial da lesão.

Dessa maneira, portanto, pode-se prever a possibilidade de ressecção dos tumores de forma segura, seguindo com uma abordagem endoscópica, quando indicado, ou direcionando a terapêutica para um tratamento cirúrgico, nos casos com suspeita de invasão da submucosa e com maior risco de metástase linfonodal do adenocarcinoma invasivo.

No caso relatado, a análise endoscópica demonstrou a opção de ressecar 10 dos 11 pólipos visualizados. As lesões apresentavam morfologias distintas, com tamanho entre 0,2 e 1,2 cm e com superfícies JNET2A, de modo que eram passíveis de remoção com segurança, durante o exame, por meio das técnicas de polipectomia e mucosectomia. A histologia apontou que todos os pólipos ressecados correspondiam a adenomas tubulares ou tubulovilosos com atipia moderada.

Em remoções de lesões maiores, quando a área cruenta é extensa após a retirada, pode-se colocar cliques metálicos para a aproximação das bordas para a profilaxia de sangramento ou de perfuração pós-procedimento (figura 9).

O único pólipo não removido durante a colonoscopia, o LST de descendente, apesar de ter sido classificado como JNET2A segundo as características morfológicas e a análise do padrão de criptas e microvascularização, foi direcionado para uma abordagem em ambiente hospitalar pela técnica de ESD (figuras 10, 11 e 12), sob anestesia geral e em regime de internação, devido ao risco aumentado de sangramento ou perfuração, decorrente de sua localização e grande dimensão.

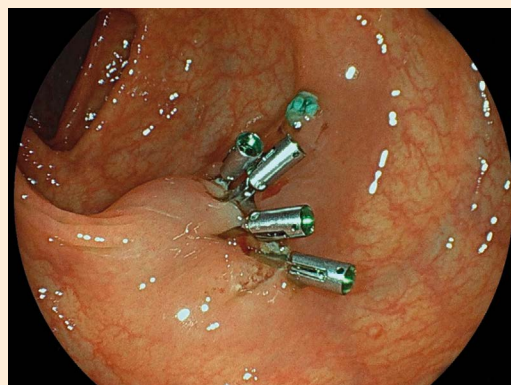


Figura 9. Colocação de cliques para aproximação das bordas.



Figura 10. Corte da mucosa após injeção submucosa na ESD.

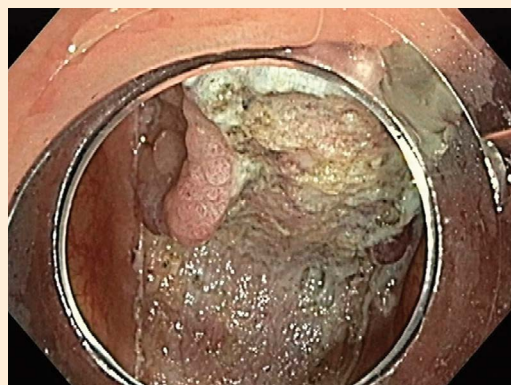


Figura 11: ESD com dissecação de cerca de 50% da lesão.



Figura 12. Leito pós-ESD.

CONCLUSÃO

As diretrizes e *guidelines* recentes focam na prevenção do CCR por intermédio da detecção de neoplasia precoce, ainda não sintomática, e na remoção de pólipos considerados precursores de tumor maligno. Por esse motivo, a colonoscopia contribui de forma significativa para a redução de mortalidade do CCR por meio do rastreio.

Como visto no caso em estudo, a maioria das lesões encontradas nos exames colonoscópicos não gera sintomas. Daí a importância da adoção do rastreamento mesmo em pacientes assintomáticos.

O alcance dessa meta está vinculado à qualidade do exame de colonoscopia, à análise adequada de cada lesão encontrada e ao direcionamento correto do tratamento (endoscópico ou cirúrgico), que deve ser ajustado a cada paciente de acordo com a avaliação minuciosa e apropriada das lesões.

O caso apresentado ilustra múltiplas morfologias de lesões e as decisões tomadas para as diferentes apresentações, ajustando risco e benefício e oferecendo segurança e curabilidade ao paciente.

Vale mencionar ainda a importância do seguimento pós-ressecção, com realização de colonoscopias em intervalos adequados para cada caso – mas esse pode ser um tema para uma próxima matéria.

Referências

1. Nett A, Binmoeller K. Underwater endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29(4):659-73.
2. Lenz L, Martins B, Andrade de Paulo G, Kawaguti FS, Baba ER, Uemura RS, et al. Underwater versus conventional EMR for nonpedunculated colorectal lesions: a randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(3):549-58.
3. Instituto Nacional de Câncer. Programa Saber Saúde. Rio de Janeiro: Inca, 2023. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/>>.
4. Chung RY, Tsoi KKF, Kyaw MH, Lui AR, Lai FTT, Sung JJ. A population-based age-period-cohort study of colorectal cancer incidence comparing Asia against the West. *Cancer Epidemiol* 2019;59:29-36 [PMID: 30660075 DOI: 10.1016/j.canep.2019.01.007].
5. Siegel RL, Wagle NS, Cercak A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73:233-254 [PMID: 36856579 DOI: 10.3322/caac.21772].
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
7. Das TS, Rauch J, Shaikat A. Colorectal cancer screening-what does the recent NordICC trial mean for the U.S. population? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:40 [PMID: 38021363 DOI: 10.21037/tgh-23-20].
8. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegoijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-96.
9. Pan J, Xin L, Ma YF, Hu LH, Li ZS. Colonoscopy reduces colorectal cancer incidence and mortality in patients with non-malignant findings: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(3):355-65.
10. Baidoun F, Elshiw K, Elkeriaie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, et al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22:998-1009 [PMID: 33208072 DOI: 10.2174/1389450121999201117115717].
11. Tamraz M, Al Ghossaini N, Temraz S. Optimization of colorectal cancer screening strategies: new insights. *World J Gastroenterol*. 2024;30(28):3361-3366. doi: 10.3748/wjg.v30.i28.3361.PMID: 39091719.
12. Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA, et al. Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterol*. 2022;162(1):285-299.
13. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996;44:8-14. DOI:10.1016/s0016-5107(96)70222-5.
14. Sano Y, Tanaka S, Kudo S, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016;28:526-33.



CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Regina Rie Imada
regina.imada@grupofleury.com.br

Dr. Rodrigo A. Rodrigues
rodrigo.rodrigues@grupofleury.com.br



TSH elevado sem correlação com a clínica? Pode ser **macro-TSH**

Tenho um paciente assintomático com valores elevados de TSH já há algum tempo, mas sempre com hormônios tireoidianos dentro da faixa de normalidade. Já excluí o uso de medicações que possam interferir na tireoide e nas dosagens hormonais e cheguei a pedir outros exames relacionados à investigação complementar da função da glândula, que, contudo, vieram normais. Existe alguma possibilidade que possa ter escapado da investigação?

Altos níveis de TSH combinados com concentrações de T3 e de T4 livre normais são, de fato, geralmente definidos como hipotireoidismo subclínico. No entanto, outras causas menos comuns, a exemplo de síndromes de resistência ao TSH, de TSH biologicamente inativo e de interferência laboratorial, devem ser consideradas, incluindo a presença de anticorpos heterofílicos, de anticorpos anticomundongo e de macromoléculas, como é o caso do macro-TSH.

Produzido pela formação de um complexo de imunoglobulina com a molécula de TSH, o macro-TSH apresenta prevalência estimada em 0,79% e tem peso molecular aproximado de 200 kDa, mais de seis vezes o do TSH, que pesa 30 kDa. Dessa forma, a macromolécula não é filtrada pelos rins, o que leva a uma redução no clearance do TSH, resultando em seu acúmulo no soro e em aumento de seu valor sérico.

Apesar disso, o macro-TSH apresenta baixa atividade biológica, de modo que, na sua presença, os níveis de hormônios tireoidianos são geralmente normais, exibindo, portanto, o mesmo padrão laboratorial do hipotireoidismo subclínico e podendo levar à solicitação de exames complementares desnecessários e até à possibilidade de tratamento desnecessário com levotiroxina (LT4). Vale lembrar que uma diminuição no TSH plasmático em resposta à terapia com LT4 não exclui a presença de macro-TSH.

Diante de um paciente assintomático com concentrações persistentemente elevadas de TSH, em associação a resultados de hormônios tireoidianos dentro da faixa de normalidade, com exclusão de uso de medicações e de doenças da tireoide que possam interferir na função da glândula, vale a pena investigar a presença dessa macromolécula como interferente. O Fleury faz a pesquisa de macro-TSH por cromatografia de filtração em gel, um método considerado padrão-ouro para essa finalidade. Evidentemente, há também outras causas a considerar, que estão listadas no quadro ao lado.



Diagnóstico diferencial de hipotireoidismo subclínico

Causas de elevação transitória de TSH:

- ▶ Ajustes recentes na dosagem de levotiroxina
- ▶ Hipotireoidismo subtratado com levotiroxina
- ▶ Recuperação de tireoidite subaguda
- ▶ Período posterior à administração de radioiodo para doença de Graves
- ▶ Fase de recuperação da doença de Graves

Outras causas de elevação de TSH:

- ▶ Aumento do TSH com o passar da idade
- ▶ Insuficiência adrenal primária não tratada (geralmente TSH até 10 mUI/mL)
- ▶ Presença de macro-TSH
- ▶ Reação cruzada do TSH com anticorpos heterofílicos
- ▶ Variantes patogênicas no receptor de TSH



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 Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

Paquimeningite por **doença relacionada à IgG4**

A doença relacionada à IgG4 (IgG4-RD, do inglês, IgG4-related disease) é uma condição fibroinflamatória multisistêmica rara, de diagnóstico desafiador, caracterizada por proliferação e infiltração linfoplasmocitária. A paquimeningite hipertrófica configura-se como uma apresentação clássica da IgG4-RD, tanto que hoje responde por uma proporção significativa dos casos de paquimeningite hipertrófica anteriormente considerados idiopáticos.

De acordo com uma revisão sistemática sobre a doença, feita por pesquisadores brasileiros e recém-publicada no *JAMA Neurology*, a paquimeningite pela IgG4-RD tem, como principal manifestação clínica, uma cefaleia subaguda que acomete homens adultos de meia-idade, associada a uma disfunção de nervos cranianos frequentemente evidenciada por síndromes neuro-oftalmológicas. Dessa forma, deve-se aventar a condição no diagnóstico diferencial de uma oftalmoplegia dolorosa.

Os métodos de neuroimagem, sobretudo a ressonância magnética (RM) de crânio, estão indicados como o primeiro passo na investigação do quadro, segundo o estudo. A RM exhibe espessamento e realce pós-contraste da dura-máter, em geral com acometimento multifocal. O envolvimento do seio cavernoso é comum e, com frequência, estende-se para outras estruturas, como a fossa infratemporal e o clivo.

A análise da IgG4 no líquido cefalorraquidiano se mostra frequentemente aumentada. Por outro lado, os níveis desse marcador no sangue devem ser interpretados com cautela, pois existe a possibilidade de obtenção de valores normais. Já as biópsias meníngeas apresentam alta frequência de infiltrado linfoplasmocitário e elevação da relação IgG4/IgG. Contudo, aspectos clássicos podem estar presentes, como fibrose estoriforme e flebite obliterante.

Em relação à evolução clínica e ao tratamento dos pacientes com paquimeningite pela IgG4-RD, o trabalho observou resposta parcial à terapêutica e recaídas frequentes. Os glicocorticoides, conhecidos por induzir remissão do quadro, configuram os fármacos mais utilizados nesse contexto. O uso de imunossuppressores, como a azatioprina e o metotrexato, também é relatado. Já a ciclofosfamida, apesar de sua potencial eficácia, parece não ser prescrita com frequência. Ainda nesse cenário, o emprego de rituximabe como primeira linha para imunossupressão tem se associado a um menor índice de doença refratária, um dado importante, mas que requer ponderação em sua análise, por enquanto preliminar.

Vale ainda assinalar que outras doenças que cursam com paquimeningite, como a síndrome de Tolosa-Hunt, a neurossarcoidose e as vasculites relacionadas ao ANCA, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da condição.



Saiba mais sobre o estudo publicado no *JAMA Neurology*

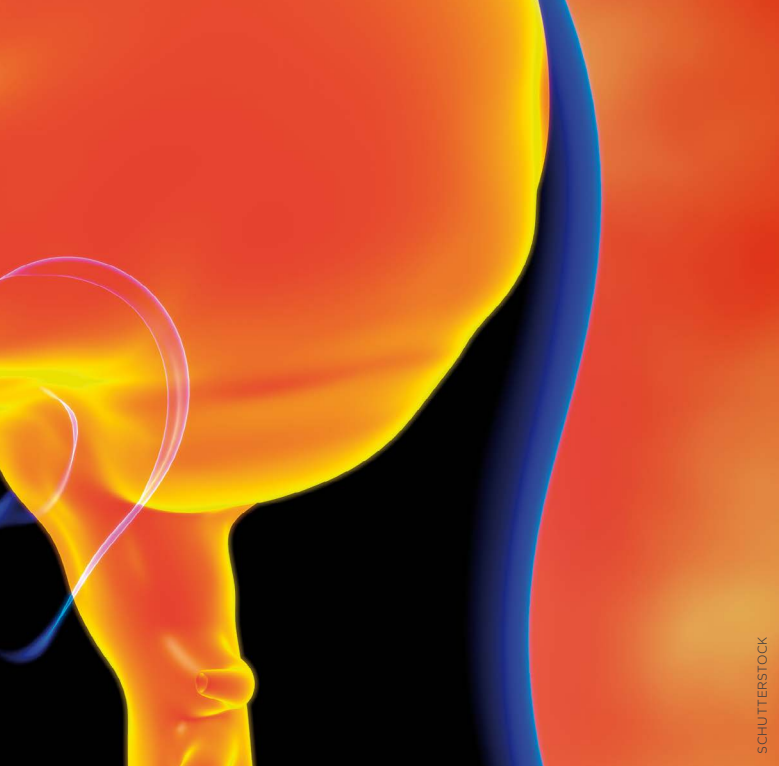
Com o objetivo de reunir e sintetizar as informações disponíveis sobre a apresentação clínica, os achados laboratoriais e radiológicos e o prognóstico da doença, pesquisadores brasileiros fizeram uma revisão sistemática sobre a paquimeningite pela IgG4-RD, que pode servir como um guia aos neurologistas no diagnóstico diferencial do quadro.

O estudo, do qual também participou o consultor médico do Fleury em Neurorradiologia e coordenador da Neurorradiologia Diagnóstica do HC-FMUSP, Leandro Tavares Lucato, seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

A partir da busca nas bases de dados PubMed/Medline, Embase e Scopus, os pesquisadores incluíram, na revisão, 148 artigos do tipo relatos de casos e séries de casos publicados até maio de 2023, o que resultou na análise de 208 pacientes que atendiam aos critérios diagnósticos da condição, de acordo com o 2020 *Revised Comprehensive Diagnostic* (RCD) ou com os critérios classificatórios de 2019 do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*.



Accesse o link da revisão completa:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2826605>



SCHUTTERSTOCK

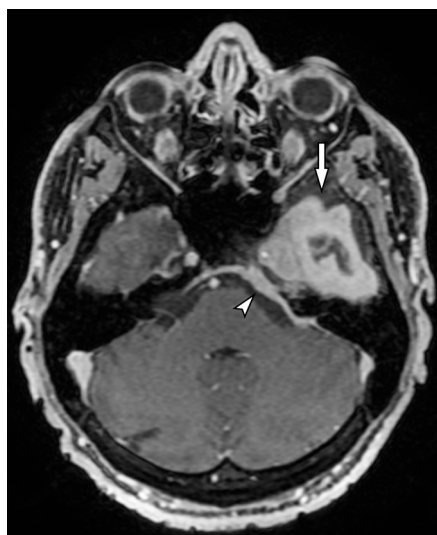


Figura 1. Imagem axial ponderada em T1 pós-contraste demonstra espessamento com realce pós-contraste da dura-máter da fossa craniana média esquerda (seta) e também da fossa posterior, retroclival (cabeça de seta).

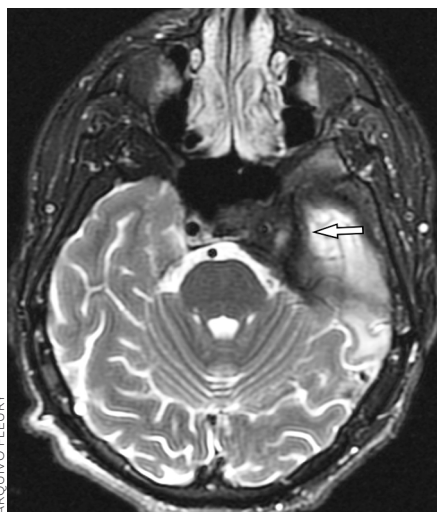


Figura 2. Imagem axial ponderada em T2, do mesmo paciente da figura 1, mostra que o espessamento dural tem hipossinal intenso nessa sequência devido ao componente fibroso do processo (seta).



Figura 3. Imagem sagital ponderada em T1 pós-contraste demonstra espessamento dural difuso linear na convexidade parietal (seta).



Figura 4. Imagem axial ponderada em T1 pós-contraste caracteriza espessamento com realce pós-contraste da dura-máter na região frontoparietal esquerda, notando-se área de configuração mais nodular (seta).

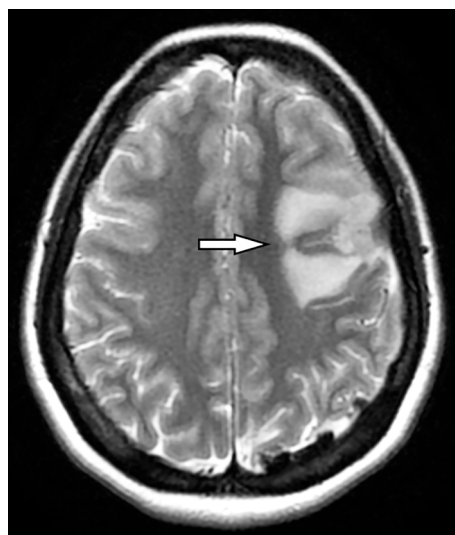


Figura 5. Imagem axial ponderada em T2, do mesmo paciente da figura 4, exibe um componente de edema vasogênico do parênquima cerebral associado ao espessamento dural (seta).

ARQUIVO FLEURY



CONSULTORIA MÉDICA

Dr. Leandro Tavares Lucato
leandro.tlucato@grupofleury.com.br

Tudo para reconhecer a **doença de von Willebrand**

Investigação do mais prevalente distúrbio hemorrágico requer exames de triagem, de diagnóstico e de classificação, além de testes genéticos

A doença de von Willebrand (DVW) é uma coagulopatia congênita caracterizada por defeitos na concentração, na estrutura ou na função do fator de von Willebrand. Sua prevalência média em todo o mundo, de acordo com os dados de 2022 da Federação Mundial da Hemofilia, foi descrita em 25,6 a 48,8 casos por milhão de pessoas, tendo sido notavelmente maior entre mulheres do que entre homens ($p < 0,01$).

Maior glicoproteína plasmática, o fator de von Willebrand (FVW) é sintetizado pelos megacariócitos e pelas células endoteliais, circulando na forma de multímeros de pesos moleculares entre 500 e 20.000 Kda. Atua na manutenção do processo hemostático por meio da ligação das plaquetas ao subendotélio vascular (adesão), promovendo a interação entre as plaquetas no processo de agregação, e também interage com o fator VIII, protegendo-o da degradação plasmática.

As diferentes funções do FVW relacionam-se a domínios específicos da molécula da proteína. Por exemplo, o domínio A1 está envolvido com a ligação do FVW à GPIIb plaquetária e ao colágeno fibrilar. No domínio A3, há um sítio ligado ao colágeno tipo III. No domínio D3, ficam os sítios de ligação ao fator VIII. Já na porção carboxiterminal do domínio C2, encontra-se um sítio ligado à GPIIb-IIIa plaquetária.

O gene codificante do FVW, localizado no braço curto do cromossomo 12 (12p13.31), contém 178 kb distribuídos por 52 éxons. O RNA mensageiro tem extensão de 8,7 kb e o produto final do gene é um peptídeo de 2.050 amino-

ácidos. Há um pseudogene no cromossomo 22, com 29 kb, que corresponde à sequência entre os éxons 23 e 34. Uma diferença de 3,1% entre as sequências desses genes possibilita o estudo das mutações na DVW.

Classificação

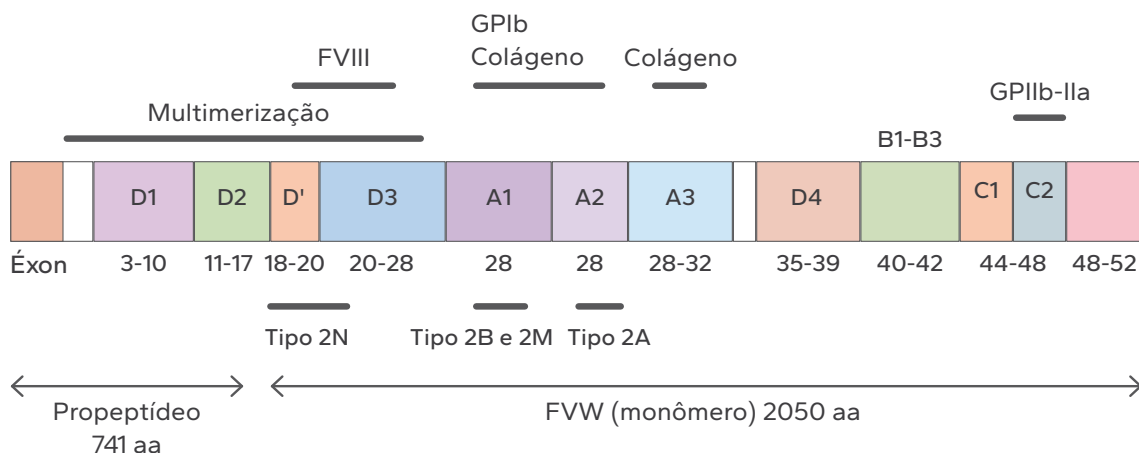
A classificação simplificada da DVW enfatiza as diferenças nos mecanismos fisiopatológicos que levam a um determinado fenótipo da doença.

Os defeitos quantitativos do FVW são divididos em deficiência parcial (DVW tipo 1) e total (DVW tipo 3). Já os defeitos qualitativos (DVW tipo 2) se dividem da seguinte maneira:

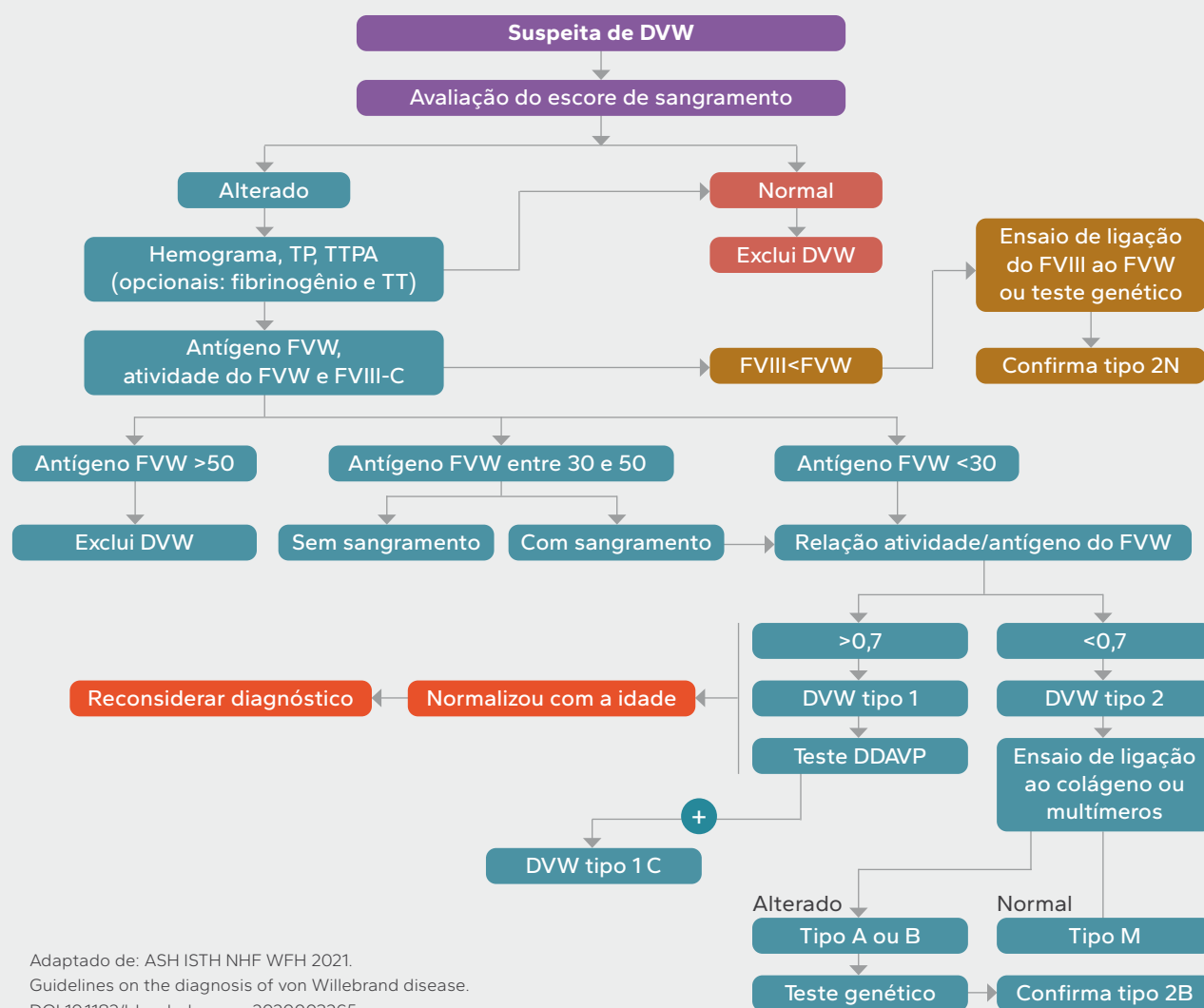
- 2A: redução acentuada da interação FVW-plaquetas devido à perda de multímeros do FVW grandes e intermediários, bem como dos níveis de atividade do FVW;
- 2B: aumento expressivo da afinidade do FVW pela GPIIb plaquetária, perda de grandes multímeros do FVW e queda dos níveis de atividade do FVW;
- 2M: afinidade do FVW fortemente reduzida pela GPIIb plaquetária e pelo colágeno, multímeros do FVW normais e níveis de atividade do FVW diminuídos;
- 2N: forte queda da afinidade do FVW pelo FVIII, multímeros do FVW normais e níveis reduzidos de FVIII:C.

Entre os tipos de DVW, 60-80% são do tipo 1, 7-30%, do tipo 2, e 5-20%, do tipo 3. Os subtipos da DVW tipo 2 se distribuem em 30% do tipo 2A, em 28% do tipo 2B, em 8% do tipo 2M e em 34% do tipo 2N.

Representação esquemática dos domínios funcionais do fator de von Willebrand, com as correspondentes regiões codificantes do gene (éxons) e variantes qualitativas da DVW



Roteiro de investigação da doença de von Willebrand



O modo de transmissão genética é autossômico dominante (DVW tipo 1, 2A e 2B) ou recessivo (DVW tipo 2N e 3), podendo apresentar penetrância variável e casos de heterozigose composta.

Diagnóstico

Para o diagnóstico e a classificação da DVW, são relevantes os dados da história pessoal, obtidos pelo escore BAT proposto pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), e os antecedentes familiares de sangramento, além da análise laboratorial completa.

A DVW é uma condição clínica heterogênea, com gravidade variável no que tange às manifestações hemorrágicas. Apresenta diferentes fenótipos clínicos, sendo o sangramento mucocutâneo o mais comum, sobretudo epistaxe e menorrágia, mas também o relatado em ou-

tros sítios, como trato geniturinário e tubo digestivo, embora estes sejam menos frequentes. Um quadro clínico semelhante ao da hemofilia A pode ser visto em pacientes com DVW tipo 3 e tipo 2N.

A investigação requer o uso de diversos ensaios laboratoriais. Esses testes podem ser divididos em exames de "diagnóstico" de primeiro nível, voltados a confirmar ou rejeitar o diagnóstico, e em exames de "classificação" de segundo nível, voltados a determinar o tipo de doença.

Quando os testes de primeiro nível resultam normais, o diagnóstico de DVW pode ser excluído. Vale enfatizar que, devido à variabilidade biológica ao longo do tempo – já que o FVW aumenta como um reagente de fase aguda durante quadros de doença e gravidez, além de sofrer influência do uso de hormônios –, deve-se repetir os exames em pacientes com alta suspeita clínica com resultados iniciais normais.

Entenda os exames

Triagem

Contagem de plaquetas

Feita por método automatizado, auxilia a detecção de plaquetopenia, que faz parte do diagnóstico diferencial de coagulopatias hemorrágicas resultantes de alteração no sistema hemostático primário. A detecção de plaquetopenia, geralmente discreta, no contexto da investigação da DVW, pode sugerir o tipo 2B.

Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA)

Depende, entre outros fatores, dos níveis de FVIII e pode estar prolongado na DVW, principalmente nas formas mais graves dos tipos 1, 3 e 2N. Seu valor diagnóstico é limitado porque muitos pacientes têm a atividade do FVIII em um nível suficiente para que o teste seja normal. Assim, um TTPA inalterado não exclui o diagnóstico de DVW.

Platelet Function Analyzer (PFA-100)

Corresponde a métodos que usam um sistema de alto fluxo, com forças semelhantes às presentes em arteríolas. Serve para avaliação rápida e simples da função plaquetária dependente do FVW, apresentando maior sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade que o TS *in vivo*.

Diagnóstico (primeiro nível)

Dosagem de FVW (FVW:Ag)

Os níveis plasmáticos de FVW:Ag sofrem influência de vários parâmetros fisiológicos, como idade, grupo étnico, hormônios e grupo sanguíneo ABO. Assim, os valores de FVW:Ag normais ocupam uma faixa de 40 a 240 UI/dL. Os métodos imunológicos, como radioimunoensaio ou imunoensaio enzimático, são os mais utilizados na detecção de FVW:Ag devido à sua maior sensibilidade e precisão. Níveis reduzidos de FVW:Ag estão presentes nas deficiências quantitativas do FVW (DVW tipos 1 e 3); já nas variantes do tipo 2, podem estar diminuídos ou normais.

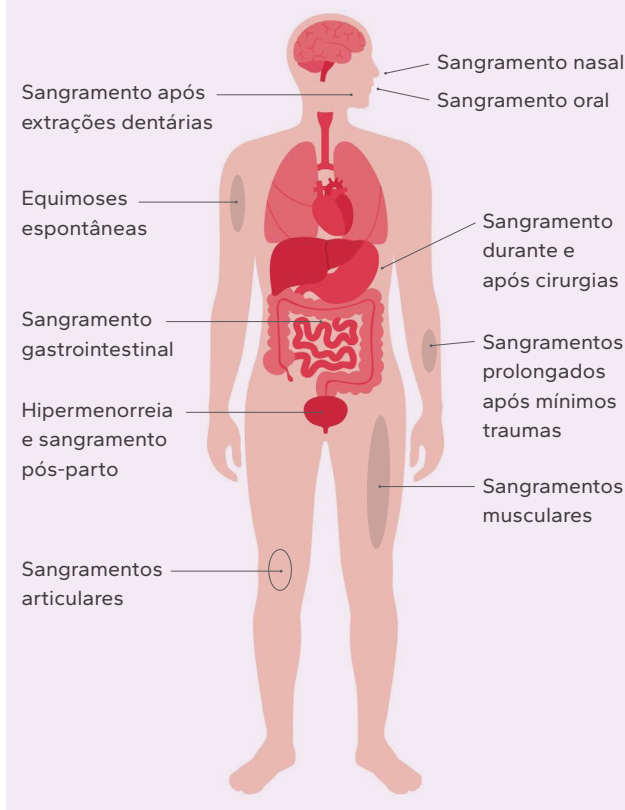
Atividade coagulante do FVIII (FVIII:C)

A determinação de FVIII:C usa método coagulométrico, baseado no TTPA, ou cromogênico, baseado na geração de fator X ativado. A redução do FVW (DVW tipos 1 e 3) ou de sua afinidade com o FVIII (DVW tipo 2N) diminui o FVIII:C. Nos outros tipos da DVW, a queda dos níveis do FVIII varia.

Atividade cofatora da ristocetina (FVW:RCo)

Exame aplicado para testar a aglutinação plaquetária dependente do FVW. O acréscimo de ristocetina, um antibiótico glicoproteico, a uma suspensão de plaquetas normais e plasma do paciente desencadeia aglutinação plaquetária.

Espectro de manifestações hemorrágicas da DVW



ria. Esse processo se modifica conforme a quantidade de FVW:Ag, sobretudo de multímeros de alto peso molecular, e de sua afinidade pela GPIb plaquetária. A formação de aglutinados plaquetários facilita a transmissão de luz através da suspensão de plaquetas, que é captada pelo equipamento e registrada em gráfico.

Ensaio FVW:GPIbR

Um ensaio desenvolvido recentemente (FVW:GPIbR) emprega fragmentos de GPIb recombinantes ligados a micropartículas, eliminando o uso de plaquetas inteiras. O FVW:GPIbR é menos variável e mais sensível do que o FVW:RCo, além de exibir excelente correlação com o FVW F:Rco, e já está disponível comercialmente. Como vantagem adicional, o FVW:GPIbR não é afetado pela variante comum p.D1472H do FVW, ao contrário do FVW:RCo.

Classificação (segundo nível)

Quando a atividade de FVW é desproporcionalmente reduzida em comparação com o FVW:Ag (razão <0,7), há necessidade de uma subtipagem adicional para discriminar a doença entre os tipos 2A, 2B e 2M.

Agregação plaquetária induzida por ristocetina

O método baseia-se na captação da luz transmitida através da suspensão de plasma rico em plaquetas do paciente.

A transmissão da luz aumenta com a formação de aglutinados plaquetários, após a adição de ristocetina em teores diferentes (baixo e alto).

Na DVW tipo 3, não há aglutinação plaquetária nas duas concentrações, o que também pode ocorrer na DVW tipo 2A e 2M, já que os multímeros de alto peso molecular têm papel importante nesse processo. Uma aglutinação com baixo teor de ristocetina caracteriza a DVW tipo 2B devido ao aumento da afinidade entre o FVW e a GPIb. Nos outros tipos de DVW, os resultados variam.

Um teste com valor elevado decorre de uma variante com ganho de função no FVW (DVW tipo 2B), mas também pode ser atribuído a uma variante com ganho de função da GPIb (DVW do tipo plaquetário), que leva à ligação espontânea do FVW normal circulante à GPIb mutante e resulta em um fenótipo semelhante à DVW tipo 2B, apesar de se tratar intrinsecamente de um defeito plaquetário. Tal distinção pode ter implicações no tratamento.

Análise multimérica do FVW

O padrão multimérico do FVW pode ser avaliado por meio de eletroforese em gel de SDS-agarose. Na DVW tipo 3, nota-se ausência de bandas, ao passo que, na DVW tipo 2A, os multímeros de alto e intermediário peso molecular não estão presentes e, no tipo 2B, apenas os multímeros de alto peso molecular não são visualizados. A DVW tipo 1 apresenta uma diminuição global e homogênea, envolvendo multímeros de todos os pesos moleculares, porém a composição multimérica e a intensidade das bandas podem também se mostrar normais.

Ensaio de ligação entre FVW e FVIII (FVW:FVIIIb)

Para a detecção da afinidade entre FVW e FVIII, empregam-se os métodos cromogênico ou imunológico (Elisa). O teste utiliza placas com FVIII fixado e discrimina a DVW tipo 2N da hemofilia A. Uma ligação reduzida entre FVIII:C com FVW:Ag indica DVW tipo 2N.

Ensaio de ligação entre FVW e colágeno (FVW:CB)

O exame avalia a capacidade do FVW de se ligar ao colágeno. Um resultado normal depende da presença de multímeros de alto peso molecular e de uma quantidade total normal do FVW:Ag. Portanto, espera-se uma redução do FVW:CB na DVW por déficit quantitativo (tipos 1 e 3), bem como nas variantes do tipo 2 em que há diminuição dos multímeros de alto peso molecular ou alteração no sítio de ligação do FVW com o colágeno.

Análise molecular da DVW

A análise gênica por meio do sequenciamento de nova geração pode caracterizar os defeitos genéticos presentes na DVW e, de fato, resultou em melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença ao desvendar a correlação entre defeitos moleculares e fenotípicos específicos da DVW.

O espectro de alterações genéticas no FVW é amplo. Estão descritos, aproximadamente, 300 diferentes defeitos moleculares na DVW, os quais incluem mutações missense, nonsense, deleções e inserções.

Nos defeitos quantitativos do FVW (DVW tipos 1 e 3), as alterações gênicas mais comuns envolvem as deleções e as mutações nonsense e missense. Regiões distintas do gene estão envolvidas com esses fenótipos.

A detecção de mutação nos déficits qualitativos (DVW tipos 2A, 2B, 2M e 2N) torna-se mais fácil, pois tais alterações se concentram em regiões que codificam domínios específicos do FVW envolvidos com a função deficiente.

A DVW tipo 2A está relacionada com dois grupos de alterações genéticas que resultam na diminuição da quantidade de multímeros de alto peso molecular. Um interfere no armazenamento e na secreção de multímeros de alto peso molecular, enquanto o outro responde pela produção de multímeros do FVW mais sensíveis à proteólise no plasma. A maior parte das mutações relacionadas ao tipo 2A fica no éxon 28 do gene do FVW.

Na DVW tipo 2B, também há concentração de alterações no éxon 28, no qual foram descritas, até o momento, 48 mutações missense. Tais defeitos moleculares ocorrem em regiões codificantes do domínio A1 do FVW, onde se localiza o sítio de ligação com a GPIb plaquetária.

Em geral, a DVW tipo 2M resulta de mutações missense nos domínios A1 e D3 do FVW, diminuindo sua afinidade pelas plaquetas sem alterar a quantidade de multímeros de alto peso molecular.

Na DVW tipo 2N, as mutações missense que abrangem os domínios D' e D3 do FVW se localizam entre os éxons 18 e 22 e diminuem a afinidade do FVW pelo FVIII.

A principal técnica de biologia molecular utilizada para a análise gênica na DVW é a reação em cadeia da polimerase (PCR). Na maior parte dos protocolos, adota-se uma estratégia direta de amplificação focada em sequências de DNA que codificam regiões específicas da proteína. Técnicas alternativas, envolvendo isolamento de RNA total a partir de leucócitos periféricos, estão também disponíveis. Nessa abordagem, o RNA é submetido à transcrição reversa (RT-PCR) sob ação da enzima transcriptase reversa, igualmente com *primers* específicos. Os produtos de amplificação são, então, purificados e a análise é feita por método de clivagem química.



CONSULTORIA MÉDICA

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

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

Imunização de pessoas que vivem com diabetes

A revisão do estado vacinal desse grupo é tão importante quanto os exames preconizados para o controle da doença e a prevenção de complicações

O diabetes mellitus (DM) representa um desafio global de saúde pública, estando associado não apenas a complicações micro e macrovasculares, mas também a uma vulnerabilidade aumentada a doenças infecciosas. É reconhecido que indivíduos que vivem com DM apresentam maior risco de contrair infecções e de evoluir com formas mais graves, hospitalizações prolongadas e maior mortalidade quando comparados à população geral. Além disso, diversas infecções afetam desproporcionalmente pacientes com condições crônicas.

Nesse cenário, crianças e adultos com diabetes devem receber vacinas de acordo com as recomendações apropriadas à idade, em conformidade com os cronogramas do Ministério da Saúde e das sociedades médicas, como Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Ademais, a revisão do estado de imunização desse grupo e sua adequação aos calendários de vacinação vigentes precisam ser tão relevantes quanto os exames oftalmológicos, podológicos e laboratoriais preconizados para tal população.

Disfunção do sistema imunológico pelo diabetes

Especialmente quando associado à hiperglicemia crônica ou fora da meta, o DM induz uma série de disfunções no sistema imunológico, afetando tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. Esses efeitos contribuem significativamente para elevar a suscetibilidade a infecções nesses pacientes. A hiperglicemia exerce múltiplos impactos deletérios sobre as células e mecanismos imunitários, dentre os quais se destacam:

- Comprometimento da função de neutrófilos, incluindo quimiotaxia (capacidade dos neutrófilos de migrar para o sítio de infecção), fagocitose (capacidade de englobar e destruir patógenos) e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) para combate microbiano. A formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos, um mecanismo de defesa, também pode se alterar.
- Comprometimento da função de monócitos e macrófagos (células apresentadoras de antígenos e fagocíticas), como resultado de glicólise sustentada. Conse-



quentemente, aumenta a replicação de certos vírus (como Sars-CoV-2) nessas células e há produção alterada de citocinas pró-inflamatórias.

- Redução da atividade citotóxica das células *natural killers* (NK), essenciais na defesa contra vírus e tumores.
- Interferência no sistema complemento, sobretudo alterações estruturais no componente C3, com inibição de sua função e prejuízo do controle de infecções bacterianas pela opsonofagocitose.
- Disfunção linfocitária T, caracterizada por frequência reduzida de células T auxiliares, ou T *helper* (Th), dos subtipos Th1, Th2 e Th17, com consequente modificação na produção de citocinas essenciais para a coordenação da resposta imunológica adaptativa contra diferentes tipos de patógenos. Isso impacta a resposta inflamatória e a eliminação de agentes como *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis* e *Mycobacterium tuberculosis*.
- Disfunção linfocitária B e repercussão na produção de anticorpos. Embora a resposta humoral possa parecer apropriada em alguns contextos, evidências sugerem comprometimento na função das células B e na produção de anticorpos, contribuindo para uma resposta potencialmente menos robusta à vacinação, como observado para hepatite B e Covid-19.
- Inflamação crônica (particularmente no DM tipo 2 relacionado à obesidade), resultando em um estado inflamatório persistente de baixo grau que, paradoxalmente, por coexistir com a imunodeficiência funcional, culmina com a disfunção imunitária geral.

Esses múltiplos defeitos diminuem a capacidade de contenção de patógenos, explicando em parte a maior frequência e gravidade das infecções aqui discutidas. No entanto, essa maior suscetibilidade no DM é multifatorial e envolve aspectos que vão além da disfunção imunitária primária, como comorbidades associadas, a exemplo de obesidade, doença renal crônica, doenças cardiovasculares e hipertensão, insuficiência vascular, que compromete a perfusão tecidual, a resposta inflamatória local e a quimiotaxia de fagócitos, e alterações na integridade da pele e das mucosas, que modificam a dinâmica de colonização de nasofaringe e favorecem a ruptura dessas barreiras.

Por fim, a população com duas ou mais morbidades crônicas – conceito denominado multimorbidade – tem se tornado progressivamente mais comum e está associada a uma alta mortalidade, à redução do estado funcional e ao aumento do uso de cuidados de saúde ambulatoriais e hospitalares. Portanto, pacientes cujo DM compõe essas condições crônicas precisam de uma abordagem mais ampla também no escopo da vacinação.

A relação bidirecional entre DM e infecções

Dados epidemiológicos consistentes confirmam que pessoas com DM apresentam um risco global de infecção de 1,5 a 4 vezes maior em comparação com indivíduos sem a condição. É nesse contexto que se torna fundamental o reconhecimento da relação bidirecional entre DM e infecção: a doença aumenta o risco e a gravidade dos processos infecciosos, enquanto tais quadros podem descompensar o controle glicêmico e precipitar emergências hiperglicêmicas, como cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. Esse ciclo vicioso reforça a importância da prevenção de infecções, na qual a vacinação desempenha um papel primordial.

A suscetibilidade aumentada não é uniforme para todos os tipos de infecção e a magnitude do risco varia de modo considerável, sendo particularmente pronunciada para certas condições imunopreveníveis:

■ **Pneumonia comunitária, bacteriemia e sepse, sobretudo por *S. pneumoniae*.**

■ **Infecções virais respiratórias (influenza, Sars-CoV-2 e vírus sincicial respiratório, o VSR):** assim como os vírus da gripe e da Covid-19, o VSR tem sido reconhecido como uma causa relevante de doença respiratória em adultos, com impacto significativo em pessoas idosas e indivíduos com comorbidades crônicas. Pacientes com DM apresentam risco aumentado de desenvolver doença grave e complicações causadas pelos três vírus, como exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca congestiva, hospitalização e mortalidade.

■ **Hepatite B:** pessoas com DM não possuem primariamente uma maior suscetibilidade imunológica intrínseca à infecção pelo vírus da hepatite B, mas existe, sim, um risco aumentado de exposição e transmissão do agente nesse grupo.

■ **Herpes-zóster (HZ):** o DM representa um importante fator de risco tanto para a reativação do vírus varicela-zóster quanto para a neuralgia pós-herpética, que parece ser mais grave e persistente em pacientes diabéticos.

Além de sua relação com o aumento da incidência das infecções, o DM está associado a piores desfechos clínicos para a maioria de tais quadros. Isso se traduz em maior necessidade de hospitalização, admissão em unidades de terapia intensiva e taxas de mortalidade mais elevadas. Indivíduos com DM são aproximadamente três vezes mais propensos a morrer por complicações da gripe ou de doença pneumocócica. Embora o risco absoluto de infecção aumente com a idade para todas as pessoas, o risco relativo adicional, conferido pelo DM, parece ser mais pronunciado entre as mais jovens. Sugere-se que os mecanismos de vulnerabilidade induzidos pela doença – como os defeitos imunitários ligados à hiperglicemia – sejam fatores de risco potentes por si só, independentemente da imunossenescência relacionada ao envelhecimento.

O papel da imunização sobre o efeito dominó

Evidências sugerem que patógenos virais (influenza, Sars-CoV-2 e VSR) e bacterianos (pneumococo) causam um impacto adicional devido às consequências mais amplas das doenças pulmonares – conceito denominado *efeito dominó*. Algumas delas incluem eventos cardiovasculares, exacerbações e agravamento de condições crônicas subjacentes, maior suscetibilidade a infecções bacterianas secundárias, declínio funcional e desfechos gestacionais desfavoráveis, todos os quais associados a um risco aumentado de hospitalização e morte. Essencialmente, DM e infecções estão intimamente conectados e têm o potencial de desencadear um ciclo de agravamento no equilíbrio saúde-doença. Tratar o diabetes, garantir a vacinação oportuna desse grupo e gerenciar as infecções de forma eficaz compõem uma abordagem crucial para minimizar o efeito dominó e favorecer a longevidade saudável de pessoas que vivem com a condição. >>

Referências

- Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. *Diabetologia*. 2024 Jul;67(7):1168–80.
- Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37–43.
- Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018 Mar;41(3):513–21.
- Diabetes and the Risk of Infection: A National Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2019 Dec;43(6):804–14.



CONSULTORIA MÉDICA

Imunizações

Dr. Daniel Jarovsky
daniel.jarovsky@grupofleury.com.br

Endocrinologia/Diabetes

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 Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES DE VACINAÇÃO PARA PESSOAS QUE VIVEM COM DIABETES

VACINAS ESPECIALMENTE RECOMENDADAS

Imunizante	Recomendação
• Gripe	▶ Vacina contra o influenza a partir dos 6 meses de vida, com reforços anuais ▶ Para as pessoas ≥60 anos, usar preferencialmente a vacina contra o influenza de dose aumentada (<i>high dose</i>), também uma vez por ano. Na impossibilidade de imunização com a formulação otimizada para pessoas idosas, utilizar os imunizantes de dose-padrão
• Covid-19	▶ Vacina contra a Covid-19 a partir dos 6 meses de vida, com reforços anuais
• Infecções pneumocócicas	▶ Vacina pneumocócica conjugada (de preferência PCV20 ou PCV15) a partir de 6 semanas de vida. Se o esquema inicial for realizado com PCV13 ou PCV15, administrar a vacina polissacarídica 23-valente (PPV23) após um intervalo mínimo de dois meses. Atenção: o uso de PCV20 dispensa aplicação sequencial da PPV23
• VSR	▶ Para pessoas ≥60 anos, vacinas contra o VSR (Abrysvo® e Arexvy®) ▶ Indivíduos entre 18 e 59 anos podem se beneficiar da vacinação com Abrysvo®, especialmente na presença de outras condições clínicas que aumentem o risco de doença grave pelo VSR
• Herpes-zóster e neuralgia pós-herpética	▶ Para pessoas ≥50 anos, vacina recombinante contra o herpes-zóster (Shingrix®) ▶ Indivíduos entre 18 e 49 anos podem se beneficiar da vacinação, em especial na presença de outras condições clínicas que aumentem o risco da doença
• Hepatite B	▶ Vacina contra a hepatite B em três doses (no esquema 0, 1 e 6 meses)
• dTpa	▶ Reforços a cada dez anos para a prevenção da infecção pela bactéria <i>Bordetella pertussis</i> e suas complicações

VACINAS A SEREM CONSIDERADAS

• Dengue	▶ Vacina contra a dengue para pessoas entre 4 e 59 anos. Por conter componente vivo atenuado, o imunizante é contraindicado na presença de condição de imunossupressão ▶ Pessoas ≥60 anos podem se beneficiar da vacinação (recomendação fora de bula), a depender da situação epidemiológica na região e, sobretudo, da presença de outras condições clínicas que aumentem o risco de doença grave pelo vírus da dengue
• Meningocócica B	▶ De acordo com calendários vigentes para cada faixa etária ▶ Pessoas ≥50 anos podem se beneficiar da vacinação (recomendação fora de bula), a depender da situação epidemiológica na região e, sobretudo, da presença de outras condições clínicas que aumentem o risco de doença meningocócica invasiva
• Meningocócicas conjugadas (preferencialmente ACWY)	▶ De acordo com os calendários vigentes para cada faixa etária
• Hepatite A	
• HPV	
• SCR e SCR-V	▶ De acordo com os calendários vigentes para cada faixa etária. Por se tratar de vacinas de componente vivo atenuado, são contraindicadas na presença de condição de imunossupressão
• Febre amarela	



infoKids e infoVirus

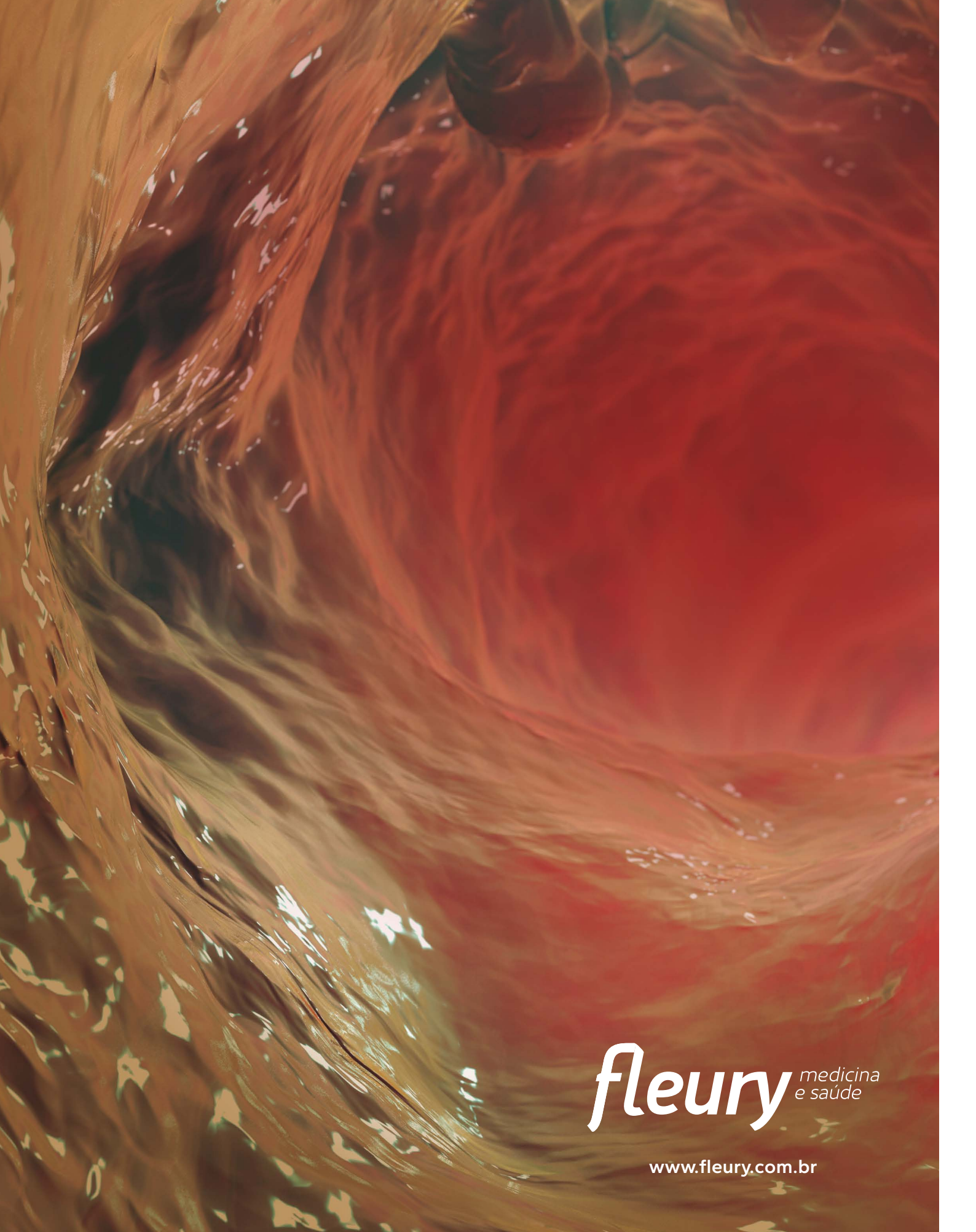
revelam qual o vírus da vez

Os boletins epidemiológicos **infoKids** e **infoVirus** avaliam o comportamento dos vírus respiratórios em crianças e adultos atendidos nas unidades do Fleury em São Paulo, estratificados por faixa etária.

Todo mês tem uma edição nova de cada publicação, contendo a análise da curva de positividade dos testes que pesquisam agentes respiratórios nos 12 meses prévios, feita pelos especialistas do Fleury em Infectologia e Pediatria.

Para dar maior robustez ao levantamento, os dados obtidos são comparados com os dos informes oficiais do Ministério da Saúde e do Instituto Todos pela Saúde.

Acompanhe os boletins no **@fleury.med**, canal médico do Fleury no Instagram, que traz essas e muitas outras informações úteis para sua prática clínica.



fleury medicina
e saúde

www.fleury.com.br