

veja também:

alergia e imunologia
genética
infecologia
otorrinolaringologia
neurologia
reumatologia

AMILOIDOSE CARDÍACA

A condição pode estar por trás de **arritmias** e **insuficiência cardíaca**, entre outras manifestações.

Saiba como suspeitar do quadro e que exames usar para confirmar essa hipótese



FLEURY EDUCAÇÃO UM NOVO OLHAR PARA O FUTURO DA MEDICINA DIAGNÓSTICA.

O compromisso com o desenvolvimento científico e com a propagação do conhecimento já nasceu com o Grupo Fleury.

O Fleury Educação é um centro de excelência para ajudar a manter e ampliar a cultura da qualidade na área da saúde, capacitando os profissionais com recursos e metodologias de última geração para que possam se manter atualizados com os fatos e tendências que compõem esse mercado.

O que oferecemos:

- Cursos de Radiologia Online
- Cursos Práticos de Ultrassonografia
- Cursos de Análises Clínicas
- Hands On de Radiologia
- Treinamento ACLS

Saiba mais em:

 fleuryeducacao.com.br  fleuryeducacao@grupofleury.com.br

 (11) 98960-3498 | (11) 5014-7733

fleury medicina
e saúde

Educação

Design Grupo Fleury

A explicação na proteína amiloide

Ultimamente, cada vez mais temos constatado que a deposição de proteína amiloide está envolvida em diversos processos patológicos de etiologia até então não esclarecida, dado que essa substância amorfa pode se acumular em qualquer local do organismo, sobretudo nos rins, fígado, trato gastrointestinal, pulmões, partes moles e coração – o destaque desta edição.

A amiloidose cardíaca ocorre de diferentes formas e tem uma evolução lenta, manifestando-se com condições clínicas que, não raro, podem facilmente encobrir o diagnóstico, como insuficiência cardíaca, passando por miocardiopatias, até morte súbita. O fato é que não há um padrão clássico de apresentação clínica, o que torna a suspeição e a correta identificação da doença um desafio.

Assim sendo, a matéria de capa deste número mostra como os testes complementares laboratoriais e de imagem podem subsidiar essa investigação. No texto, nossos especialistas detalham os principais achados dos métodos diagnósticos em pacientes com amiloidose cardíaca, além de apresentarem um teste genético para amiloidose familiar que pesquisa mutação no gene *TTR*, oferecendo um verdadeiro roteiro diagnóstico para abordar tais casos.

A revista também traz outras novidades dignas de nota. Em sua rotina laboratorial, o Fleury acaba de introduzir um painel farmacogenômico que estuda genes relacionados às enzimas do citocromo CYP450, sugerindo o status metabolizador do paciente para dezenas de fármacos. Já no centro diagnóstico, o exame de PET/CT ganhou uma nova aplicação com o PSMA, um antígeno de membrana específico da próstata, marcado com gálio-68, que serve especialmente para reconhecer células malignas da glândula e tem utilidade para investigar pacientes com recidiva bioquímica após o tratamento da neoplasia prostática.

Nas páginas seguintes, você ainda terá oportunidade de saber mais sobre o uso da IgE específica na investigação da alergia alimentar e de conhecer um importante exame nessa área – a pesquisa para os componentes do amendoim, um dos alimentos mais implicados em reações anafiláticas.

Por fim, a coluna de atualização vem bastaste a calhar no período mais seco do ano, reunindo todos os testes disponíveis para a detecção de vírus respiratórios, com suas indicações, vantagens e limitações. Para ler e guardar!

Um forte abraço,

Dr. Edgar Gil Rizzatti

Diretor médico | Grupo Fleury



ARQUIVO FLEURY

EXPEDIENTE

ano 7 | edição 2 | agosto 2019

RESPONSÁVEL TÉCNICO

Dr. Edgar Gil Rizzatti, CRM 94.199

FALE CONOSCO

E-MAIL
educacao medica@grupofleury.com.br
INTERNET
www.fleury.com.br/medicos
TELEFONE
55 11 3179 0820

EDITORAS CIENTÍFICAS

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

EDITORA EXECUTIVA

Solange Arruda (MTB 45.848)

SUPERVISÃO EDITORIAL

Sandra Vaz Guimarães Sampaio Marcellos

DESIGN GRÁFICO

Sérgio Brito

SUPERVISÃO GRÁFICA

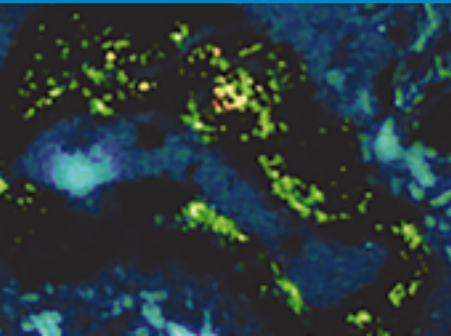
Joaquim Cruz / Grupo Fleury

IMPRESSÃO

Leograf

TIRAGEM

10.800 exemplares



ARQUIVO FLEURY

Depósito amiloide corado pelo vermelho-congo e observado à luz polarizada.

MURAL Poluição do ar aumenta a incidência de asma na população infantojuvenil	7
DÊ O DIAGNÓSTICO Como a ressonância magnética ajudou a esclarecer um caso de zumbido e hipoacusia	8
OPINIÃO DO ESPECIALISTA O papel da IgE para alimentos na investigação de alergia alimentar	9
PRÁTICA CLÍNICA Cintilografia com Trodat pode diagnosticar e diferenciar doenças neurodegenerativas	11
PRÁTICA CLÍNICA Painel molecular detecta 14 agentes causadores de meningites	14
PRÁTICA CLÍNICA Novo teste avalia genes relacionados a enzimas que metabolizam drogas psiquiátricas	15
CONSULTORIA MÉDICA RESPONDE Quando a sorologia de toxoplasmose deixa margem para dúvida na gestação	16
DOENÇAS RARAS Teste pesquisa 21 genes associados às doenças autoinflamatórias	17
CAPA Como suspeitar da amiloidose cardíaca e conduzir a investigação da afecção	18
RELATÓRIO INTEGRADO Combinação de métodos determina a natureza de um nódulo de tireoide indeterminado	24
PESQUISA FLEURY Encontro de translocação robertsoniana pede aconselhamento genético, diz estudo	30

Alguns dos nossos especialistas que participaram desta edição:

 RELATÓRIO INTEGRADO Dr. Alberto Lobo Machado, consultor médico em Ultrassonografia e PAAF	 PRÁTICA CLÍNICA / DOENÇAS RARAS Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade, consultor médico em Imunologia e Reumatologia
 PESQUISA / PRÁTICA CLÍNICA Dra. Aline dos Santos Borgo Perazzio, consultora médica em Hematologia e Citogenética	 PESQUISA / PRÁTICA CLÍNICA Dra. Maria de Lourdes Chauffaille, consultora médica em Hematologia e Citogenética
 CAPA Dr. Andrei Skromov de Albuquerque, consultor médico em Imagem Cardiovascular	 RELATÓRIO INTEGRADO / ROTEIRO DIAGNÓSTICO Dra. Maria Izabel Chiamolera, consultora médica em Endocrinologia
 ATUALIZAÇÃO / PRÁTICA CLÍNICA / CONSULTORIA MÉDICA RESPONDE Dra. Carolina dos Santos Lázari, consultora médica em Infectologia	 CONSULTORIA MÉDICA RESPONDE Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, consultor médico em Medicina Fetal
 CAPA Dr. Cristiano Vieira Machado, consultor médico em Cardiologia	 CAPA / PRÁTICA CLÍNICA Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio, consultora médica em Cardiologia e Medicina Nuclear
 DÊ O DIAGNÓSTICO Jorge Tomio Takahashi, consultor médico em Neuroimagem	 RELATÓRIO INTEGRADO / ROTEIRO DIAGNÓSTICO Dra. Rosa Paula Mello Biscolla, consultora médica em Endocrinologia
 RELATÓRIO INTEGRADO Dra. Luciane Choppa do Valle, consultora médica em Patologia	 CAPA / PRÁTICA CLÍNICA / DOENÇAS RARAS Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela, consultor médico em Genética

Para saber mais sobre nosso corpo clínico, acesse: www.fleury.com.br/medicos

Sarampo

Surto da doença leva autoridades sanitárias a intensificarem imunização da população

O ano de 2019 está sendo marcado pelo crescimento do número de casos de sarampo em todo o globo – segundo a Organização Mundial de Saúde, no primeiro trimestre, o aumento foi de 300% em comparação ao mesmo período de 2018. No Brasil, casos começaram a ser confirmados no Amazonas e no Pará. Até 19 de março, 28 pessoas haviam recebido esse diagnóstico nesses dois Estados, das quais cinco no Amazonas e 23 no Pará.

Passados cerca de dois meses, esse número triplicou e o sarampo começou a migrar para outros cinco Estados. Destaca-se o aumento exponencial na incidência da doença a partir do início de julho, principalmente no Estado de São Paulo. Os últimos dados mostram que, no período de 30 de julho a 6 de agosto, o número de casos em todo o Estado aumentou em 52,7%, tendo passado de 633 para 967, a maioria (80%) concentrada na capital paulista. Diante desse panorama, o Brasil perdeu a certificação de país livre da doença, que recebera da Organização Pan-Americana de Saúde em 2016.

Vacinação – A recomendação do Programa Nacional de Imunizações para a vacina contra o sarampo varia com a idade. Entre 1 e 4 anos, o esquema exige a aplicação de duas doses, uma aos 12 meses (tríplice viral) e outra aos 15 meses de idade (tetra viral). A partir dos 5 anos completos,

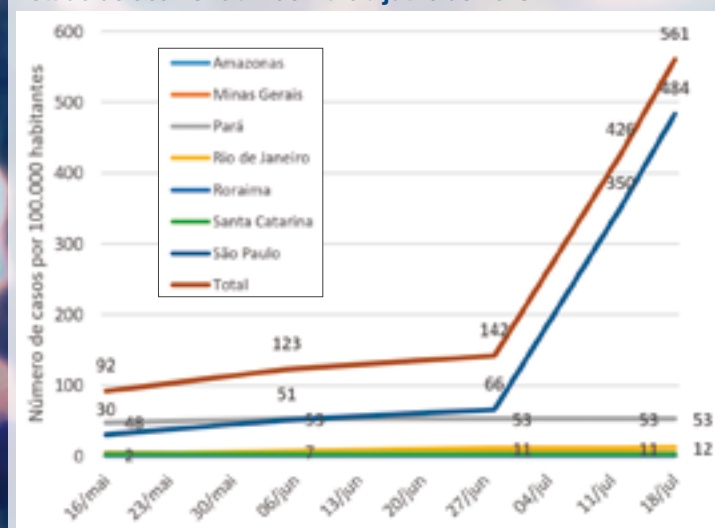
quem não foi vacinado antes deve receber duas doses da tríplice, com intervalo mínimo de um mês entre elas, o que vale até os 29 anos. Dos 30 aos 49 anos, por fim, basta uma dose do imunizante. Idosos de 60 anos ou mais só precisam ser vacinados em situações de risco, também com dose única.

Com o surto atual da doença, o Governo Federal deflagrou, em junho, uma campanha de vacinação contra o sarampo em algumas localidades, na qual incentiva a imunização de rotina de crianças, adolescentes e adultos que não tenham comprovação prévia de duas doses da vacina. Da mesma forma, profissionais de saúde, independentemente da idade, devem ter registradas as duas doses da tríplice viral para que sejam considerados imunizados.

Em vista do grande número de casos na capital paulista, a Secretaria Municipal de São Paulo, por sua vez, mudou as orientações, tendo passado a recomendar uma dose extra da vacina em todas as crianças entre 6 e 12 meses de idade e a imunização indiscriminada, qualquer que seja o status vacinal, de todos os indivíduos de 15 a 29 anos.

Vale salientar que a tríplice viral não é indicada a crianças menores de 6 meses de idade, gestantes e pessoas imunossuprimidas. Em pacientes com imunossupressão leve, a vacinação pode ser cogitada, levando-se em conta a situação de risco aumentado e a relação de risco-benefício. Tal decisão deve ser compartilhada com o paciente.

Casos confirmados de sarampo por Estado de ocorrência – de maio a julho de 2019



Fonte: Informes nº 40 a 44, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, 2019.

Asma

Poluição atmosférica eleva a incidência da afecção em crianças e adolescentes, diz estudo

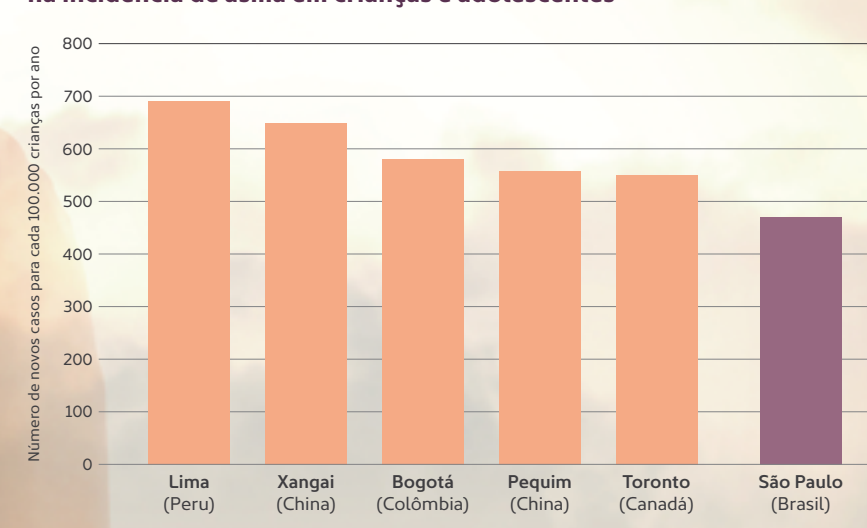
Um dos fatores que têm sido associados à asma na infância, entre diversos outros, é a exposição à poluição ambiental, sobretudo na presença de concentrações elevadas de dióxido de nitrogênio (NO₂) na atmosfera. Em abril deste ano, um grande estudo, publicado na revista inglesa *The Lancet*, estimou o impacto desse poluente na incidência da doença em crianças e adolescentes de 1 a 18 anos em 194 países.

Globalmente, o artigo mostrou que, por ano, 4 milhões de novos casos de asma na população pediátrica podem ser atribuídos à poluição por NO₂, com 64% dos indivíduos acometidos vivendo em centros urbanos, o que representa cerca de 13% da incidência total da doença respiratória. Isoladamente, os países que mais exibiram essa associação foram a China (760.000), seguida por Índia (350.000), Estados Unidos (240.000), Indonésia (160.000) e Brasil (140.000).

Entre as 125 principais cidades estudadas, a porcentagem de novos casos de asma na infância, decorrentes da exposição ao NO₂, variou de 5,6%, em Orlu, na Nigéria, a 48%, em Xangai, na China. De forma preocupante, em 92 países do globo, os diagnósticos implicados com a poluição contribuem com mais de 20% do número total de casos da afecção nas crianças a cada ano.

O estudo conclui que esforços para reduzir a concentração atmosférica de NO₂ – muito relacionado ao tráfego intenso – poderiam prevenir que um número substancial de crianças e adolescentes viesse a desenvolver a doença, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, especialmente nos centros urbanos. Ademais, o artigo sugere que os níveis máximos recomendados de NO₂ sejam revistos, uma vez que 92% dos casos de asma na infância associados à exposição ao poluente ocorreram em áreas que apresentam concentrações médias do gás abaixo de 21 partes por bilhão – índice recomendado pela Organização Mundial de Saúde.

Cidades com maior impacto da poluição por NO₂ na incidência de asma em crianças e adolescentes



Fonte: *Lancet Planet Health* 2019; 3: e166-78
[http://dx.doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30046-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30046-4)



Zumbido e perda de audição à direita de início súbito

Do que suspeitar com base nos dados da audiometria e da RM das mastoides?

Homem, 27 anos, procurou o otorrinolaringologista com queixa de zumbido e hipoacusia à direita, iniciada dez dias antes, de forma súbita. Não relatava tontura e desequilíbrio. Também negava fatores desencadeantes e comorbidades. Os testes laboratoriais estavam normais.

A audiometria constatou perda de audição neurosensorial nas frequências testadas entre 4.000 e 8.000 Hz à direita, com limiares tonais dentro dos padrões da normalidade à esquerda e limiar de reconhecimento de fala (SRT) obtido a 15 dB NA, à direita, e a 5 dB NA, à esquerda (*figura 1*), com índice percentual de reconhecimento de fala normal e compatível com os limiares tonais bilaterais.

Como parte da investigação diagnóstica, o otorrinolaringologista ainda solicitou uma ressonância magnética (RM) das mastoides, documentada ao lado (*figura 2*).

Qual o diagnóstico mais provável?

- Schwannoma coclear
- Labirintite
- Síndrome de Cogan

Veja a resposta dos consultores médicos do Fleury em Neuroimagem e Otorrinolaringologia na página 34.

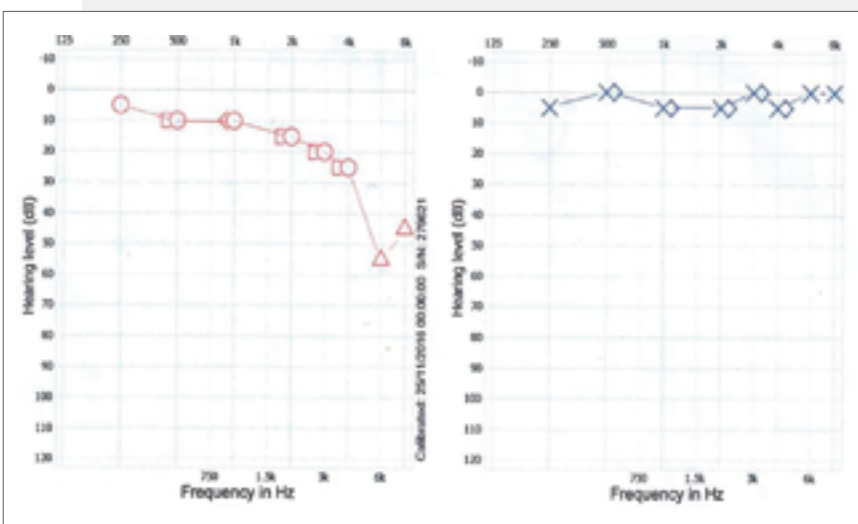


Figura 1 – Audiometria.

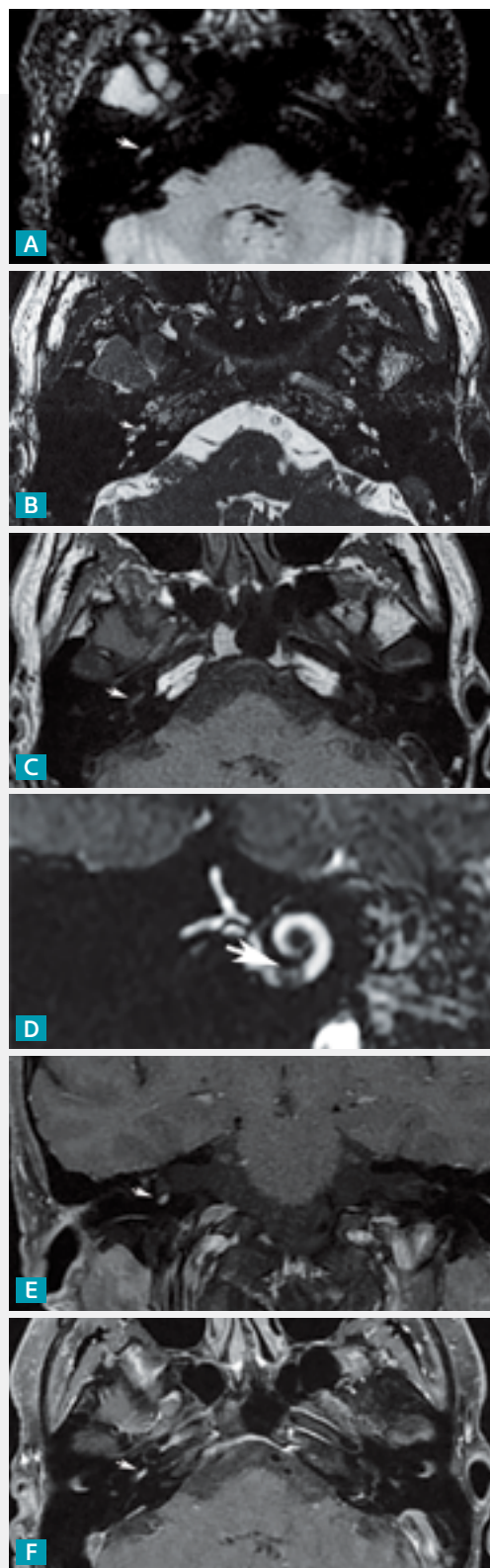


Figura 2 – RM das mastoides (A a F): axiais 3D FLAIR (A), 3D FIESTA (B) e T1 pré-contraste (C), reconstrução oblíqua 3D FIESTA (D), coronal T1 pós-contraste (E) e axial T1 pós-contraste (F). As imagens demonstram formação nodular com hipersinal na sequência 3D FLAIR (A) na espiral basal da cóclea direita, com hipossinal na sequência 3D FIESTA (B e D) e realce anômalo após a administração endovenosa de gadolínio na sequência T1 pós-contraste (E e F).



A utilização da IgE para alimentos no diagnóstico da **alergia alimentar**

A identificação desse elemento, que pode ser realizada por exames *in vivo* e *in vitro*, ajuda a confirmar o mecanismo imunológico implicado no quadro

Dra. Barbara Gonçalves da Silva*

Embora a prevalência da alergia alimentar esteja aumentando, muito mais indivíduos acreditam-se alérgicos do que, de fato, são diagnosticados, o que se deve à confusão entre a intolerância, na qual não há participação do sistema imunológico, e a alergia, definida como reação imunológica às proteínas alimentares. Assim, o diagnóstico da condição baseia-se na história clínica, que, conforme o mecanismo imunológico envolvido (hipersensibilidade tipo I ou IgE-mediada e não mediada por IgE), norteia a indicação dos exames complementares.

Na alergia alimentar mediada por IgE, a investigação requer a pesquisa da IgE específica por meio dos exames *in vivo*, como os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, e/ou dos exames *in vitro*, como a IgE sérica específica. O teste de puntura, que detecta a sensibilização a um determinado alérgeno, tem leitura imediata, além de ser de fácil execução, apresentando boa sensibilidade (80-97%) e especificidade (70-95%). Para sua realização, utilizam-se extratos de alimentos indicados pela história clínica.

A mensuração da IgE específica pelo ensaio fluoreno-zimoimunométrico (ImmunoCAP®) avalia a reatividade contra extratos crus das fontes alergênicas, que contêm compostos alergênicos e não alergênicos. Sua positividade indica sensibilidade, e não necessariamente alergia. Entretanto, a gravidade da resposta alérgica pode variar de acordo com os componentes moleculares reconhecidos pelo paciente. A investigação laboratorial da alergia alimentar pode ser feita pela pesquisa isolada de cada componente, que passa por purificação de maneira natural (n) ou é produzido de forma recombinante (r), ou por uma plataforma fixa, o *microarray*, pelo ImmunoCAP® ISAC.

O ImmunoCAP® ISAC se aplica à detecção e à determinação semiquantitativa da IgE específica contra 112 componentes moleculares alergênicos de 51 diferentes fontes alergênicas, incluindo os mais clinicamente relevantes, os tradicionalmente envolvidos em reações cruzadas e até os raros, potencialmente anafiláticos. O resultado fornece o painel de sensibilização de IgE dos pacientes, acusa a presença de sensibilidade para alérgenos de reatividade

cruzada e permite a adoção de medidas profiláticas, além de otimizar o esclarecimento de situações particulares, como a alergia alimentar e ao látex.

Apesar de se tratar de um método automatizado e de fácil execução, esse teste só deve ser utilizado como *screening* em populações sintomáticas e nas quais a história clínica e os métodos tradicionais, como o teste de puntura e a mensuração de IgE específica, não tenham bastado para o diagnóstico.

Provocação

Já na investigação da alergia alimentar não mediada por IgE, como as doenças induzidas por proteínas (proctocolite, enterocolite e enteropatia), o diagnóstico é um desafio e, à semelhança das alergias alimentares mediadas por IgE, o teste oral de provocação duplo-cego e controlado por placebo permanece como padrão-ouro na confirmação diagnóstica desses quadros.

A utilização de testes múltiplos que estudam as intolerâncias e as alergias alimentares não possui respaldo científico nem têm utilidade diagnóstica nesse contexto. Tais exames determinam a IgG para uma bateria de alimentos e aditivos, identificando a exposição prévia aos alimentos, o que evidencia uma resposta fisiológica do organismo. Os resultados, portanto, não devem ser interpretados como alergia, uma vez que podem levar a dietas restritivas importantes, com prejuízo nutricional e impacto na qualidade de vida.



*Dra. Barbara Gonçalves da Silva é alergista e imunologista do Centro Integrado de Alergia e Imunologia.

barbara.silva@grupofleury.com.br

hematologia

Fleury amplia o estudo de FISH para mieloma múltiplo

A presença de alterações cromossômicas no mieloma múltiplo (MM), na forma de deleções, de translocações ou de ganho de material genético, tem grande importância para a estratificação de prognóstico e a escolha da terapia. É útil tanto no diagnóstico como na evolução da doença e, em especial, para os casos refratários ao tratamento e para os pacientes com recidiva.

A análise das anormalidades citogenéticas pode ser feita pelo cariótipo por banda G ou pela hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) em amostras de medula óssea, com foco no plasmócito, a célula de interesse.

O cariótipo revela anormalidades em cerca de 20-30% dos casos, principalmente aberrações numéricas. Apesar da porcentagem não elevada de anormalidades detectadas, o exame tem valor porque, quando alterado, identifica doença mais agressiva, visto que os plasmócitos clonais apresentam maior índice proliferativo que as células normais, com melhor evidência do clone neoplásico. Por outro lado, a presença de hiperdiploidia, por exemplo, caracteriza uma doença com curso clínico favorável.

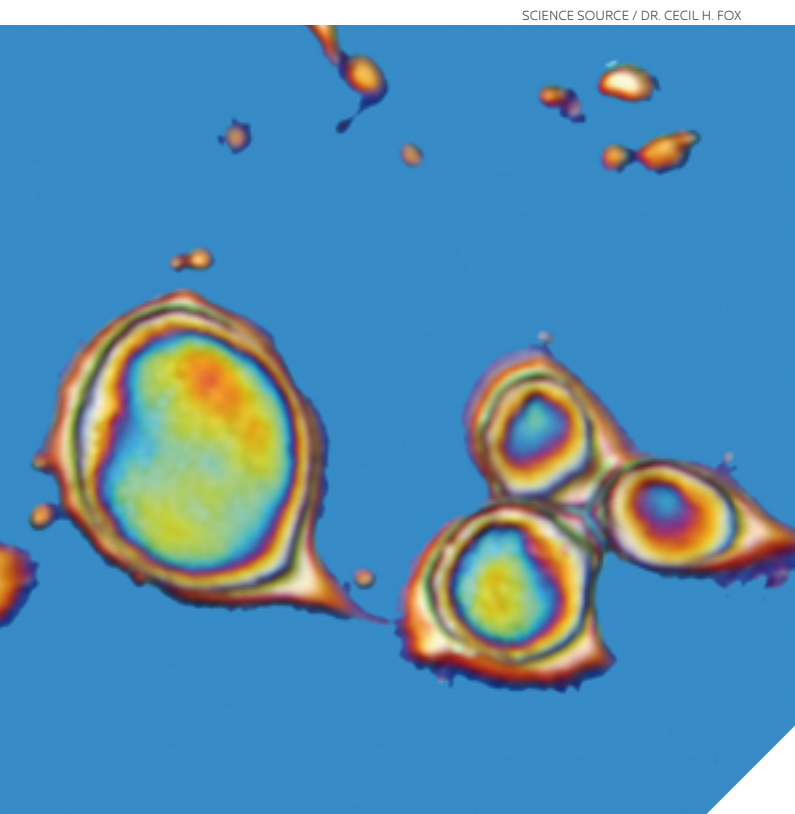
A FISH, realizada em plasmócitos separados de forma eletromagnética em amostra aspirada de medula óssea, oferece grande precisão na identificação das alterações mais comumente encontradas no MM, além de conseguir detectar anomalias em cerca de 90% dos casos. O Fleury já tinha em rotina um exame para identificar, por esse método, as alterações relacionadas ao mieloma.

Graças aos avanços nos estudos do MM, foram identificadas novas alterações que envolvem a patogênese da doença, como no cromossomo 1 – tanto no braço longo (q) quanto no curto (p) –, além daquelas envolvendo os cromossomos 14 e 20, ou t(14;20).

Anormalidades citogenéticas mais encontradas no MM e sua classificação prognóstica	
RISCO CITOGENÉTICO	
Alto risco	Risco-padrão
t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p), ganho 1q	Todos os outros, incluindo: t(11;14), t(6;14)
Não hiperdiploide	Hiperdiploide
del 13q	

Vale destacar que a t(14;20) envolve o gene *MAFB*, localizado na região 20q11, sendo encontrada em cerca de 1-2% dos pacientes com MM e associada a prognóstico desfavorável. Em relação ao cromossomo 1, a amplificação de 1q está presente em cerca de 35-40% dos casos e se relaciona com piores respostas ao tratamento. Pode ser encontrada em MM recém-diagnosticado ou em recaída.

Dessa forma, para ampliar as possibilidades de detecção de anormalidades relevantes, o Setor de Citogenética do Fleury associou a avaliação de 1q, 1p e t(14;20) ao exame pre-existente de FISH para mieloma múltiplo. A nova versão do teste permite melhor classificação prognóstica e traz benefícios para a escolha do tratamento da doença.



Células de mieloma múltiplo.

CONSULTORIA MÉDICA

Dra. Aline dos Santos Borgo Perazzio
aline.perazzio@grupofleury.com.br

Dra. Maria de Lourdes Chauffaille
mlourdes.chauffaille@grupofleury.com.br

neurologia

Cintilografia com Trodat pode diagnosticar precocemente a doença de Parkinson

O diagnóstico da doença de Parkinson (DP) é essencialmente clínico e se baseia na presença de sintomas motores característicos, como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e anormalidades posturais. A condição ainda não pode ser detectada na sua fase pré-clínica ou pré-motora, porém já existe a possibilidade de diagnosticá-la precocemente e até mesmo de confirmá-la por neuroimagem funcional – mais precisamente com a cintilografia com Trodat, um traçador que se liga de forma seletiva aos transportadores de dopamina pré-sinápticos (DAT) no estriado.

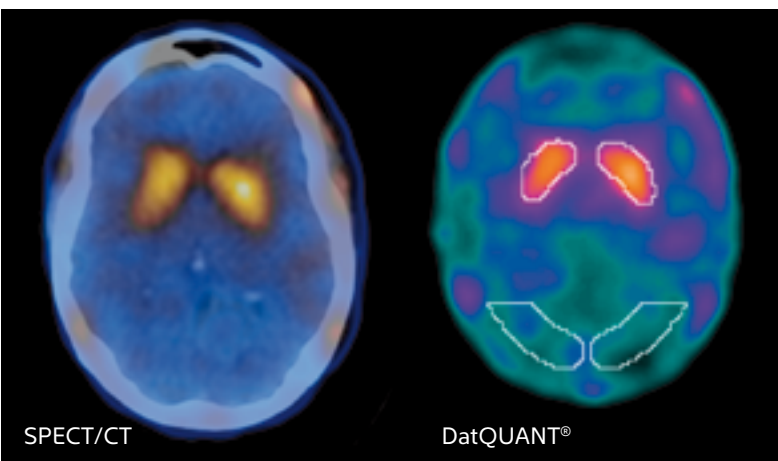
A perda desses transportadores tem correspondência com a perda dos neurônios dopaminérgicos nigroestriais e pode ser demonstrada de modo muito sensível nas imagens SPECT com Trodat, mesmo nas fases iniciais da doença. A redução da densidade dos DAT está associada com a gravidade e com a progressão da DP. Por outro lado, imagens normais afastam tal hipótese.

Nos pacientes com quadro clínico típico e boa resposta à terapia com levodopa, nem sempre há necessidade de confirmação com exames funcionais. Contudo, nos indivíduos com indicação de procedimentos terapêuticos agressivos ou, ainda, no diagnóstico diferencial entre tremor essencial e DP, o uso da cintilografia com Trodat pode ser útil. Na DP, vale assinalar, a redução da captação estriatal é assimétrica e atinge o putâmen de forma preferencial, sendo essas alterações contralaterais ao lado mais acometido pela doença.

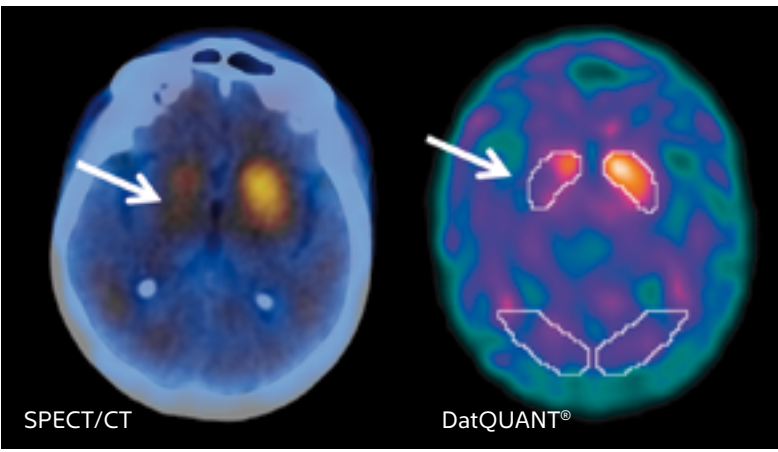
O exame pode também contribuir com a diferenciação entre a doença de Alzheimer, primeira causa de demência, na qual a captação se mostra normal, e a demência por corpúsculos de Levy, segunda causa, na qual há diminuição da captação estriatal.

A inclusão de softwares de pós-processamento das imagens, como o DatQUANT®, que utiliza um *template* preestabelecido de pacientes normais para medidas automáticas de assimetria de captação no estriado, ajuda a aumentar a acurácia do diagnóstico e a reprodutibilidade da interpretação das imagens.

Uma boa notícia é que o SPECT com Trodat foi incluído na última atualização do Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar em 2018, tendo, portanto, cobertura obrigatória no território nacional.



Paciente masculino, 42 anos, com tremor a esclarecer. As imagens evidenciavam concentração normal e simétrica do radiofármaco nos estriados. Análise quantitativa com o DatQUANT®: no estriado direito, 49%, e no estriado esquerdo, 51%.



Paciente masculino, 70 anos, com redução de força no hemicorpo esquerdo e tremor nas mãos predominante do lado esquerdo. As imagens mostram acentuada hipocaptação no estriado direito, notadamente na região posterior. Análise quantitativa com o DatQUANT®: estriado direito, 35%, e estriado esquerdo, 65%. Alteração típica: assimétrica e contralateral ao acometimento clínico.

CONSULTORIA MÉDICA

Medicina Nuclear

Dr. Marco Antonio Condé de Oliveira
marco.oliveira@grupofleury.com.br

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

Neurologia

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

Dra. Maramélia Araújo de M. Alves
maramelia.alves@grupofleury.com.br

Novo marcador de PET/CT para câncer de próstata tem particular indicação para homens com PSA elevado após tratamento da doença

A investigação do câncer de próstata ganhou, recentemente, um novo aliado – o exame de PET/CT com PSMA marcado com gálio-68 (⁶⁸Ga-PSMA), recém-introduzido no Fleury.

O PSMA, ou antígeno de membrana específico da próstata, apresenta expressão significativamente aumentada em células de tumor de próstata em comparação aos outros tecidos, constituindo-se, portanto, num excelente agente para avaliação de doença local-regional e a distância, tanto óssea como de partes moles.

O novo método está principalmente indicado para pacientes com câncer de próstata com recidiva bioquímica após prostatectomia ou radioterapia, uma vez que apresenta maior sensibilidade para a detecção de recorrência em relação a outros exames de imagem, contribuindo para a decisão terapêutica. Ademais, mostra-se útil para o estadiamento primário de doença em homens com risco intermediário ou alto, antes do tratamento cirúrgico ou radioterápico.

Outras aplicações – que devem ser individualmente discutidas – incluem ainda avaliação de resposta ao tratamento, planejamento de radioterapia e seleção de pacientes elegíveis para a terapia com radioisótopos, a exemplo do rádio-223 e do ¹⁷⁷Lu-PSMA, possivelmente disponível no nosso meio em curto prazo.

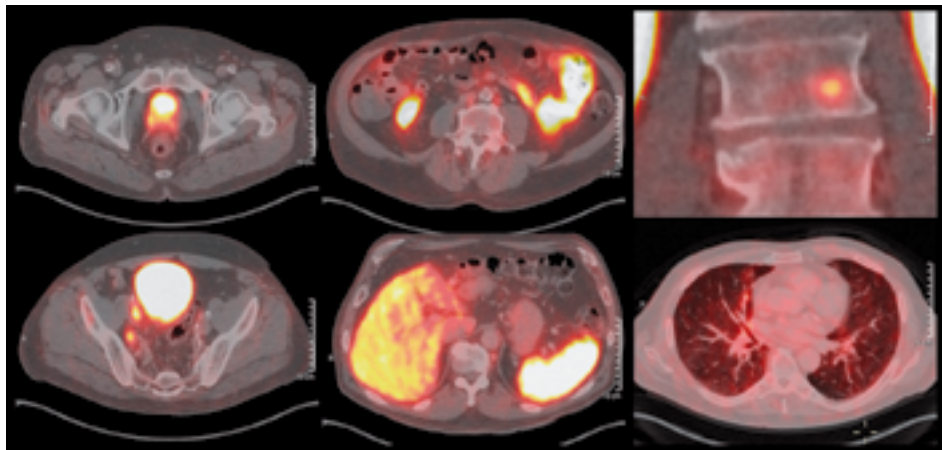
Há pouco tempo, foram incluídas recomendações de uso do exame de PET/CT PSMA no *guideline* da Associação Europeia de Urologia para pacientes com aumento persistente de PSA após prostatectomia radical e para recidiva bioquímica pós-cirurgia ou radioterapia.

Como funciona o tratamento com rádio-223

A terapia com rádio-223, um emissor de partícula alfa, está indicada para pacientes com câncer de próstata resistente à castração, com metástases ósseas e pouco volume de metástases viscerais.

Por ser muito semelhante ao cálcio, o rádio-223 se concentra nas áreas de metástases ósseas desse tumor, que tipicamente formam osso e necessitam do mineral para essa finalidade. Como o elemento fica depositado bem próximo às células metastáticas, a partícula alfa emitida quebra suas moléculas de DNA. O fato é que, por ser grande, essa partícula consegue depositar uma quantidade expressiva de energia, ocasionando importante dano às células metastáticas, porém sem penetração significava na medula óssea e, portanto, com baixa toxicidade medular.

No Fleury, o paciente pode receber as aplicações de rádio-223 fora do ambiente hospitalar, sem internação, o que lhe confere sensação de maior conforto. Simples e seguro, o tratamento consiste em administrações endovenosas mensais, com supervisão do médico nuclear, que solicita exames para avaliar possíveis efeitos colaterais.



PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA: estadiamento de paciente de alto risco (Gleason 9, PSA = 95 ng/mL). Captação em lesão prostática primária, em linfonodos pélvicos, retroperitoneais e retrocrural, assim como em lesões óssea e pulmonar.

CONSULTORIA MÉDICA

- Dr. Felipe de Galiza Barbosa
felipe.barbosa@grupofleury.com.br
- Dr. Gustavo Meirelles
gustavo.meirelles@grupofleury.com.br
- Dra. Júlia Capobianco
julia.capobianco@grupofleury.com.br
- Dr. Marco Antonio Condé de Oliveira
marco.oliveira@grupofleury.com.br
- Dra. Paola Smanio
paola.smanio@grupofleury.com.br

Entra em rotina a pesquisa para componentes do amendoim

Com prevalência de 3% a 4%, nos adultos, e de 6% a 8%, nas crianças, a alergia ao amendoim (*Arachis hypogaea*) é considerada uma das alergias alimentares mais graves, já que os sintomas podem ser manifestados como anafilaxia, mesmo diante de um consumo mínimo.

Como há possibilidade de as reações por ingestão acidental serem graves, o correto diagnóstico tem importância nos indivíduos com suspeita, pois existem muito mais pacientes sensibilizados do que reativos clinicamente.

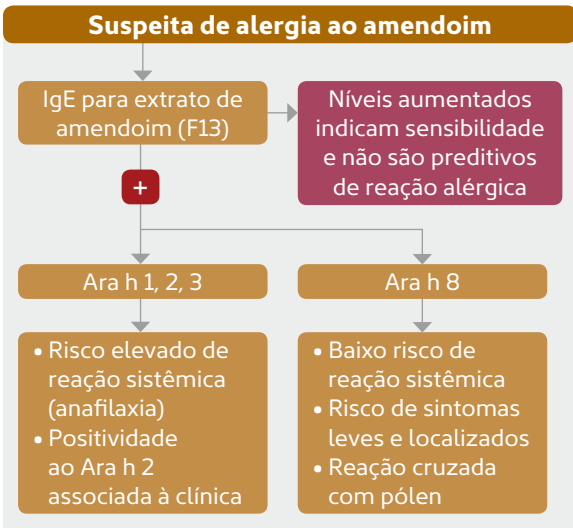
A história clínica, o teste cutâneo e a IgE específica para o amendoim correspondem ao início da investigação diagnóstica, que pode ser complementada pela prova de provocação duplo-cego placebo controlada, considerada padrão-ouro. Contudo, devido ao tempo de exame, ao risco de reação durante a provocação e mesmo à necessidade de ambientes especializados para a execução da prova, foram desenvolvidos componentes de alérgenos ImmunoCAP®, que consistem na avaliação detalhada das principais proteínas do amendoim.

O diagnóstico molecular se baseia no uso de alérgenos purificados, naturais ou recombinantes, indicados para determinar se as reações alérgicas são causadas por alérgenos associados a risco de anafilaxia grave ou a reações mais leves, além de predizerem possíveis reações cruzadas com proteínas semelhantes em outras fontes.

A nomenclatura de alérgenos se baseia na utilização das três primeiras letras do gênero, a primeira letra da espécie e um número expresso em algarismo arábico, que reflete a ordem em que o alérgeno foi identificado. Os componentes do amendoim são designados a partir de seu nome científico, *Arachis hypogaea* (Ara h). De acordo com a International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Subcommittee, no total estão descritos 17 componentes até o momento.

Nos casos de alergia ao amendoim, a presença de sensibilização IgE a proteínas como Ara h 1, Ara h 2 e Ara h 3 pode identificar pacientes com risco de reações alérgicas graves, enquanto a sensibilização a Ara h 8, na maioria das vezes adquirida por reatividade cruzada, relaciona-se a reações leves, como síndrome da alergia oral (*veja algoritmo*).

Quando nenhuma IgE é detectável para esses componentes e o paciente apresenta IgE para o extrato de amendoim total, deve ser cogitada a possibilidade de reatividade para determinantes de carboidratos de reação cruzada (CCD) – encontrados na maioria das plantas, com chance de levar à produção de IgE e rara associação com sintomas clínicos.



CONSULTORIA MÉDICA

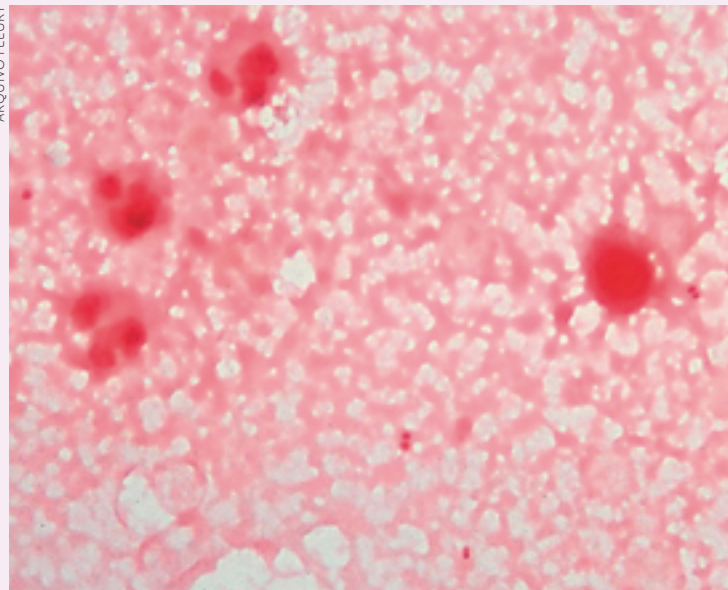
- Dr. Alexandre Wagner Silva Souza
alexandre.wagner@grupofleury.com.br
- Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade
luis.andrade@grupofleury.com.br
- Dr. Sandro Felix Perazzio
sandro.perazzio@grupofleury.com.br

Teste molecular diagnostica a etiologia das meningites em menos de três horas

Utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real multiplex (*film-array*), o Fleury introduziu recentemente, em sua rotina, um teste molecular para a pesquisa etiológica das meningites e encefalites.

O exame, feito em amostra de liquor coletada no laboratório ou enviada, detecta 14 agentes, entre bactérias, vírus e fungos, e conta com tecnologia capaz de rápido processamento, que permite a liberação dos resultados em menos de três horas.

O painel molecular para meningites e encefalites configura-se como uma ferramenta com grande potencial para fundamentar a decisão terapêutica, uma vez que o diagnóstico precoce da etiologia auxilia a definição mais assertiva da implementação ou não de terapias antimicrobianas ou antivirais específicas e do tempo de tratamento. Essas decisões têm importante impacto na evolução clínica da infecção, além de possibilitarem melhor estimativa prognóstica e a adoção rápida de medidas eficazes de controle de infecções.



Meningococo em amostra de liquor com coloração de Gram.

Agentes pesquisados simultaneamente no painel molecular para diagnóstico de meningites e encefalites:

Bactérias

- *Haemophilus influenzae*
- *Listeria monocytogenes*
- *Neisseria meningitidis*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*

Vírus

- Citomegalovírus
- Enterovírus
- Herpes-vírus simples tipo 1
- Herpes-vírus simples tipo 2
- Herpes-vírus humano tipo 6
- *Parechovirus* humano
- Varicela-zóster

Fungos

- *Cryptococcus gattii*
- *Cryptococcus neoformans*

CONSULTORIA MÉDICA

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

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

Dr. Jorge Luiz Mello Sampaio
jorge.sampaio@grupofleury.com.br

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

Novo painel farmacogenômico contribui com a prática clínica psiquiátrica

A farmacogenômica clínica é uma área em ascensão que aplica o estudo de características genéticas individuais específicas na predição de resposta a determinados medicamentos.

Atualmente, muitas especialidades médicas se beneficiam dos novos exames laboratoriais nessa área, que têm utilidade relevante na implementação de terapias personalizadas. Nesse campo, a Neuropsiquiatria se destaca, já que a metabolização de várias medicações psicotrópicas é controlada pelo complexo CYP450. O estudo da diversidade de alelos nos diferentes genes associados à codificação de suas enzimas estabelece relações funcionais importantes na prática clínica.

Para cada droga, sabe-se que existe uma variação farmacocinética individual que influencia sua concentração no sítio de ação e, consequentemente, impacta a resposta terapêutica e o risco de eventos adversos. A análise de polimorfismos dos genes associados ao citocromo CYP450, portanto, auxilia a identificação de pacientes com aumento ou diminuição da capacidade metabólica para diferentes substâncias, constituindo um recurso útil para a seleção terapêutica – incluindo tipo de medicamento e dose – mais efetiva individualmente.

No Fleury, o painel farmacogenômico prevê o estudo de quatro genes relacionados ao CYP450 – *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* e *CYP1A2*. Os resultados do teste são acompanhados por um laudo interpretativo, de acordo com a combinação dos polimorfismos encontrados, sugerindo o status metabolizador do paciente (normal, intermediário, lento, rápido e ultrarrápido) para cada uma das enzimas estudadas e, por conseguinte, para as medicações que processam.

Vale ponderar, entretanto, que outros fatores, como características herdadas ou exposições ambientais, podem também influenciar na forma de metabolização de uma droga pelo indivíduo.

Como funciona o painel farmacogenômico oferecido pelo Fleury

O teste prevê a análise dos seguintes polimorfismos:

Gene	Alelos
<i>CYP2D6</i>	→ *1, *2, *3, *4, *5, *6, *9, *10, *15, *17, *29, *35, *40, *41
<i>CYP2C19</i>	→ *1, *2, *3, *17
<i>CYP2C9</i>	→ *1, *2, *3
<i>CYP1A2</i>	→ *1A, *1C, *1F

Alguns dos medicamentos metabolizados pelas enzimas da família do citocromo CYP450*:

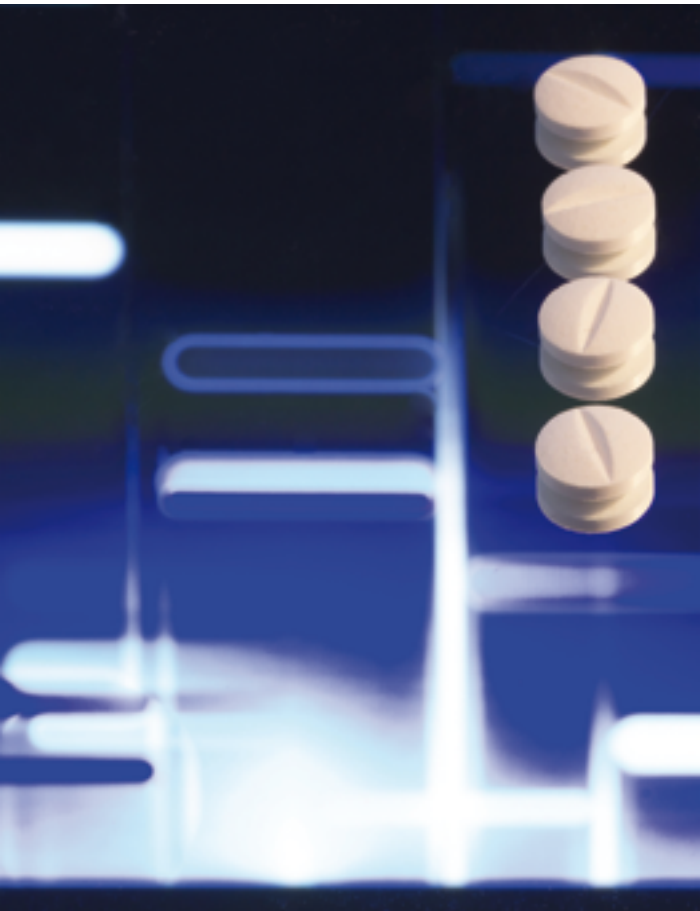
- | | |
|-----------------|-----------------|
| ■ Alprazolam | ■ Amitriptilina |
| ■ Citalopram | ■ Clomipramina |
| ■ Clozapina | ■ Desipramina |
| ■ Diazepam | ■ Doxepina |
| ■ Escitalopram | ■ Fenitoína |
| ■ Fenobarbital | ■ Fluoxetina |
| ■ Haloperidol | ■ Imipramina |
| ■ Nortriptilina | ■ Olanzapina |
| ■ Paroxetina | ■ Risperidona |
| ■ Sertralina | ■ Venlafaxina |

*O painel farmacogenômico analisa mais de 90 medicamentos.

CONSULTORIA MÉDICA

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

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



WESTEND61 RF / CHRISTINE MÜLLER

Pesquisa de toxoplasmose na gestação: conduta diante de IgM positiva com IgG negativa ou indeterminada

Estou acompanhando uma gestante de 24 semanas que apresentou sorologia para toxoplasmose positiva para IgM, com nível pouco aumentado, e negativa para IgG. Repeti os exames após uma e duas semanas, mas houve pequena alteração nos níveis de imunoglobulinas e o resultado da IgG ficou indeterminado. Como interpretar esses resultados?

O diagnóstico da infecção pelo *Toxoplasma gondii* é feito pelas sorologias específicas e, na gestante, quando há positividade para IgG/IgM, pelo teste de avidéz de IgG. Na presença de infecção, os primeiros anticorpos a aparecer são os da classe IgM, em geral após uma semana. Os níveis atingem o máximo entre um e três meses, diminuindo lentamente nos próximos nove meses. Já os de IgG começam a aumentar de uma a três semanas depois do surgimento dos anticorpos da classe IgM, atingindo o platô em três meses. Os títulos de IgG permanecem altos por seis meses e, após um ano, vão caindo gradualmente.

Contudo, um dos problemas da sorologia IgM para toxoplasmose é a falta de especificidade do teste. A negatividade dos anticorpos da classe IgM praticamente exclui uma infecção recente, enquanto a presença desses anticorpos dificulta a interpretação porque eles podem permanecer positivos por até 18 a 24 meses depois da doença aguda. Assim, os casos que apresentam sorologia para toxoplasmose positiva para IgM e negativa para IgG ou com soroconversão atípica da IgG devem ser avaliados com cuidado, uma vez que existe a possibilidade de indicarem infecção aguda inicial ou reação de

IgM falso-positiva. Nessa situação, recomenda-se testar a especificidade da IgM a cada duas semanas, assim como avaliar a soroconversão da IgG, essencial para confirmar a toxoplasmose. Isso também se aplica ao caso que mencionou, já que o resultado da IgG passou de negativo para indeterminado.

Sorologias para citomegalovírus, mononucleose, sífilis e *Coxsackie* podem ser solicitadas para afastar a reação cruzada de IgM. No entanto, o teste de avidéz de IgG não pode ser realizado se o resultado da sorologia para IgG for negativo e fica prejudicado se a pesquisa de IgG na amostra for indeterminada.

Uma vez caracterizada a soroconversão, pode ser feita a amniocentese para a pesquisa de toxoplasmose por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real no líquido amniótico. Convém ainda discutir a possibilidade de iniciar espiramicina nas gestantes em que a curva de ascensão de IgM e IgG estiver pequena ou lenta.

O *T. gondii* alcança a placenta de maneira extremamente rápida. Assim, o acompanhamento sorológico tem grande importância para permitir o tratamento precoce, que reduz o risco de transmissão materno-fetal, bem como a gravidade da doença no caso de infecção aguda confirmada.

Medicina Fetal
Dr. Javier Miguelez
javier.miguelez@grupofleury.com.br
Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho
mario.carvalho@grupofleury.com.br
Infectologia
Dra. Carolina dos Santos Lázari
carolina.lazari@grupofleury.com.br
Dr. Celso Granato
celso.granato@grupofleury.com.br

Interpretação dos resultados das sorologias para toxoplasmose e conduta sugerida		
Sorologias	Interpretação	Conduta
IgM e IgG negativas	→ Gestantes suscetíveis	→ Fornecer orientações preventivas higienodietéticas
IgM negativa e IgG positiva	→ Infecção antiga	→ Não há necessidade de repetir a sorologia
IgM positiva e IgG negativa ou indeterminada	→ Infecção aguda recente ou reação cruzada	→ Checar sorologias pré-gestacionais ou de gestação pregressa; repetir o teste em duas semanas e comparar ascensão de títulos e positividade da IgG. Iniciar espiramicina e discutir investigação de infecção fetal por amniocentese
IgM e IgG positivas	→ Infecção aguda	→ Avaliar título da avidéz de IgG para datar a infecção. Na dúvida, iniciar espiramicina

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

Síndromes de febre periódica

Constituindo um amplo grupo de doenças raras, as doenças autoinflamatórias (DAI) predominam na infância e se caracterizam por episódios recorrentes de processos inflamatórios sistêmicos sem causa aparente, na maior parte dos casos com intervalos assintomáticos entre as crises, embora algumas possam levar a quadros contínuos, subagudos ou crônicos.

Durante as exacerbações, em geral há febre e quase sempre estão presentes outras manifestações inflamatórias, sendo a artrite, a serosite, a dor abdominal, o *rash* cutâneo e a linfadenopatia as mais frequentes.

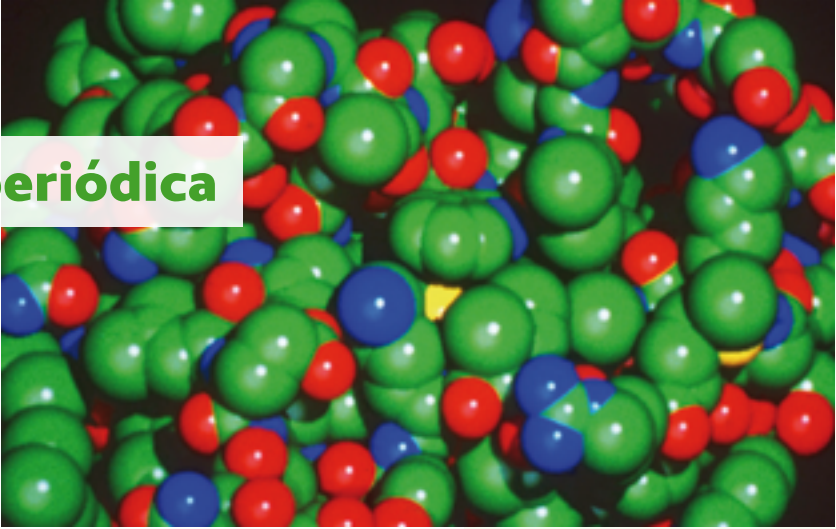
Tipicamente, esses episódios ocorrem de forma espontânea, ou seja, asséptica e sem associação com agentes irritantes, físicos ou químicos.

A origem das DAI está exatamente na anomalia dos genes que participam do controle da inflamação, como os relacionados à interleucina 1β (IL-1β) e ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Na prática, a hipótese de uma dessas condições costuma vir após a exclusão das causas mais comuns de febre e inflamação, como infecções crônicas, doenças autoimunes e síndromes paraneoplásicas.

Por outro lado, diante de clínica sugestiva, deve-se investigar essa possibilidade porque um diagnóstico preciso permite uma escolha mais criteriosa do tratamento e o estabelecimento do risco de complicações – em especial da amiloidose –, além de evitar investigações e procedimentos invasivos desnecessários.

Como muitas vezes as diferentes enfermidades pertencentes a esse grupo cursam com sintomas que se sobrepõem, a distinção entre elas costuma ser um desafio. Contudo, graças à crescente disponibilidade de testes genéticos, o diagnóstico definitivo das DAI ficou mais acessível, já que parte dessas doenças apresenta caráter monogênico e hoje tem a causa genética conhecida.

O Fleury realiza um painel para a análise simultânea de 21 genes associados às DAI. O teste baseia-se na conjugação do sequenciamento de nova geração e da técnica de Sanger para sequenciar todas as regiões codificantes e não codificantes adjacentes a tais genes, em busca de variantes genéticas patogênicas, apresentando o resultado em um laudo interpretativo. As variantes benignas não são reportadas.



Nas síndromes de febre periódica, há envolvimento de genes envolvidos com substâncias que participam da regulação da resposta inflamatória, como a interleucina 1 (acima).

Genes analisados no painel para doenças autoinflamatórias	
Gene	Doenças associadas
MEFV	Febre familiar do Mediterrâneo
NLRP3	Criopirinas: urticária ao frio, síndrome de Muckle-Wells, doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID)/síndrome neurocutâneo-articular crônica infantil (CINCA)
TNFRSF1A	Síndrome periódica associada ao receptor de TNF
MVK	Síndrome de hiper-IgD (deficiência da mevalonatoquinase)
PSTPIP1	Síndrome PAPA (sigla em inglês de artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne)
NOD2	Síndrome de Blau (sarcoidose congênita)
NLRP12	Síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio tipo II
ELANE	Neutropenia cíclica
IL1RN	Deficiência do antagonista do receptor de IL-1β
IL10, IL10RA, IL10RB	Doença inflamatória intestinal precoce
IL36RN	Deficiência do antagonista do receptor de IL-36
LPIN2	Síndrome de Majeed
PLCG2	Síndrome APLAID (sigla em inglês de autoinflamação, deficiência de anticorpos e imunodesregulação associada ao PLCG2)
CARD14	Pitíriase rubra familiar
PSMB8	Dermatose neutrofílica atípica com lipodistrofia e temperaturas elevadas (CANDLE), síndrome de contraturas articulares, atrofia muscular, anemia microcítica e lipodistrofia induzida por paniculite (JMP) e síndrome de Nakajo-Nishimura
SH3BP2	Querubismo
SLC29A3	Histiocitose sinrômica familiar
NLRP7	Mola hidatiforme recorrente
TNFRSF11A	Doença de Paget precoce

CONSULTORIA MÉDICA

Genética
Dr. Caio Robledo Costa Quaió
caio.quaió@grupofleury.com.br
Dr. Carlos Eugênio Fernandez de Andrade
carlos.andrade@grupofleury.com.br
Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br

Imunologia e Reumatologia
Dr. Alexandre Wagner Silva Souza
alexandre.wagner@grupofleury.com.br
Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade
luis.andrade@grupofleury.com.br
Dr. Sandro Felix Perazzio
sandro.perazzio@grupofleury.com.br



Amiloidose cardíaca

Embora a doença seja de difícil suspeição clínica, é possível flagrar achados específicos nos exames tradicionais da prática cardiológica

Condição patológica rara, descrita pela primeira vez em 1854, por Virchow, a amiloidose tem uma prevalência de 8-12 casos por milhão de habitantes e uma incidência anual estimada em 3.000 casos nos Estados Unidos.

Caracteriza-se pela deposição de substância amorfa hialina na matriz extracelular dos órgãos, constituída basicamente de proteínas betafibrilares insolúveis, de baixo peso molecular, resistentes à proteólise, glicoproteínas (glicosaminoglicanos) e pentraxina amiloide P sérica. Tem caráter progressivo, a ponto de levar à compressão do parênquima tecidual e ao comprometimento funcional dos órgãos acometidos. Essa substância é conhecida como proteína amiloide e pode ter diferentes composições químicas, estando, na maioria dos casos, associada a processos imunológicos, como o mieloma múltiplo, a degenerações orgânicas ligadas ao envelhecimento ou a quadros inflamatórios crônicos sistêmicos, a exemplo da doença de Crohn e da artrite reumatoide. Na ausência de afecções subjacentes correlacionadas ao quadro, utiliza-se o termo amiloidose primária ou sistêmica.

Existem vários tipos de proteínas amiloides já reconhecidas, sendo a mais comum a imunoglobulina de cadeia leve (AL), responsável pela amiloidose AL produzida por células com capacidade imunológica. São também frequentes os depósitos de amiloide do tipo A sérica (amiloidose AA) e da transtirretina (amiloidose TTR).

O acúmulo do tecido amiloide, teoricamente, pode se dar em qualquer local do organismo, mas o coração, os rins, o fígado, o trato gastrointestinal, os pulmões e as partes moles constituem os locais mais frequentemente afetados. Em um mesmo indivíduo, o acometimento pode ocorrer de forma isolada, em um único órgão, ou de maneira associada, abrangendo mais de um órgão.

Infiltração no coração

Considerando-se as formas sistêmica e isolada, a infiltração amiloide cardíaca pode ocorrer como parte da amiloidose sistêmica primária ou associada ao mieloma múltiplo, causada pelo depósito da proteína amiloide AL (imunoglobulina); como parte da amiloidose sistêmica secundária, relacionada a doenças crônicas inflamatórias, decorrente de depósito da proteína amiloide AA, geralmente com menor comprometimento do coração; como manifestação de uma doença hereditária autossômica dominante, determinada pelo depósito da proteína amiloide AF, que é uma forma variante de uma pré-albumina (transtirretina); ou, ainda, como fenômeno localizado no paciente idoso, pelo depósito da proteína amiloide SSA, que também configura uma pré-albumina (transtirretina) anormal.

Embora a amiloidose seja conhecida desde o século 19, nosso entendimento sobre o acometimento cardíaco pela doença se desenvolveu apenas nas últimas décadas. A forma de cadeia leve (AL) é a mais prevalente e, em geral, de acometimento sistêmico, raramente de expressão cardíaca isolada. A forma transtirretina TTR da amiloidose (ATTR) tem incidência crescente após os 60 anos – sabe-se que pode estar presente em até cerca de 25% de autópsias positivas em octogenários sem diagnóstico *in vivo*.

A doença pode ter evolução lenta e progressiva, sendo muitas vezes assintomática durante grande parte do tempo, e só apresenta sintomas quando a infiltração tecidual é bastante abrangente. Muitas vezes, evolui de forma silenciosa, manifestando-se tardiamente com episódio de insuficiência cardíaca, arritmias (extrassístoles, fibrilação atrial e outras taquiarritmias), tromboembolismo pulmonar, síncope e até mesmo morte súbita decorrente de fibrilação ventricular. O acometimento cardíaco é polimórfico e resultante do variado grau de infiltração dos diversos sítios do coração: miocárdio, valvas, pericárdio e vasos.

A amiloidose cardíaca isolada ocorre em aproximadamente 3,9% dos casos diagnosticados. De uma maneira geral, é representada por um quadro infiltrativo tecidual intenso, que resulta no aspecto hipertrofiado da musculatura, no enrijecimento das paredes das cavidades e dos septos intercavitários e no aumento da espessura das cúspides valvares e dos folhetos pericárdicos, assim como na possibilidade de compressão extrínseca dos vasos coronarianos e de extensão da infiltração para a parede da artéria aorta. O miocárdio torna-se firmemente rígido e não complacente, desencadeando um quadro fisiopatológico de restrição ao enchimento ventricular e de suas consequências.

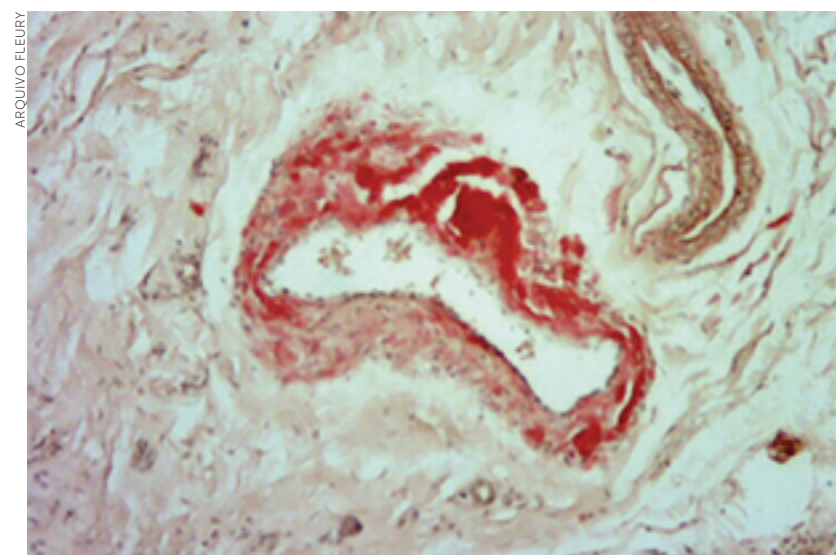
Diagnóstico: da suspeita clínica ao exame anatomopatológico

Dependendo do tempo de evolução e da intensidade do acometimento do coração, a suspeita clínica já será feita quando o paciente estiver em quadro desenvolvido de insuficiência cardíaca, com prognóstico reservado e sem correlação segura e definida pelos marcadores prognósticos clássicos.

Na prática, contudo, é muito difícil estabelecer um padrão clássico de apresentação clínica da amiloidose cardíaca – o que a torna uma condição frequentemente subdiagnosticada. Assim, deve sempre ser suspeitada em quadros de insuficiência cardíaca crônica refratários a tratamento, de caráter infiltrativo-restritivo, muitas vezes com função sistólica preservada, na presença de derrame pericárdico e em pacientes com idade mais avançada e que apresentem distúrbios da condução elétrica ou comprometimento atrial isolado.

Com relação aos aspectos diagnósticos, apesar do importante avanço tecnológico e da disponibilidade de novos recursos nas últimas décadas, a confirmação do quadro ainda é problemática, exigindo que o médico pense precocemente na possibilidade da sua ocorrência. A existência de uma doença prévia com possível associação facilita a suspeição e o início da investigação. Contudo, em muitos casos, a definição da condição ocorre simultaneamente a seu diagnóstico pelos dados da biópsia miocárdica, sem nem ter sido objeto de hipótese prévia.

Ao levantar a suspeita de amiloidose, o próximo passo é pesquisar a presença de picos monoclonais de imunoglobulinas no sangue e na urina para progredir na investigação. A biópsia da medula óssea contribui para o diagnóstico de mieloma múltiplo, muitas vezes responsável pela ocorrência da condição. Já a do- >



Estudo histológico, o padrão-ouro para o diagnóstico da amiloidose. Nesta imagem com aumento de 40X e coloração com vermelho-congo, a análise demonstra deposição de proteína amiloide na parede de vaso do trato gastrointestinal em paciente de 50 anos.

> sagem da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B tem grande importância como marcador de disfunção ventricular.

Do ponto de vista de fluxograma diagnóstico em geral, os métodos padrão-ouro para o estabelecimento definitivo da amiloidose continuam sendo a biópsia tecidual e o estudo anatomopatológico com os componentes macroscópico e microscópico. Entretanto, métodos diagnósticos não invasivos se desenvolveram de forma importante e, muitas vezes, é possível prescindir da biópsia, como veremos a seguir.

A macroscopia demonstra o aumento da espessura das paredes das cavidades associado à rigidez da sua textura e quase sempre a inexistência de significativas dilatações dos

átrios e ventrículos. A análise das superfícies das valvas cardíacas revela espessura aumentada, às vezes de modo tão intenso que pode limitar funcionalmente o grau de abertura ou dificultar seu completo fechamento, causando insuficiência valvar. Graus variáveis de alargamento da espessura dos folhetos pericárdicos parietal e visceral e presença de derrame pericárdico também podem ser encontrados.

O estudo histopatológico com a utilização de hematoxilina-eosina aponta material eosinofílico amorfo circundando as fibras musculares estriadas cardíacas, além de revelar graus variáveis de infiltrado inflamatório e de fibrose intersticial. O uso específico do corante vermelho-congo confirma e caracteriza a presença do material amiloide.

Métodos complementares

Eletrocardiograma

Na presença de amiloidose, o exame geralmente detecta baixa voltagem elétrica das ondas, sobretudo nas derivações periféricas, com ausência de sinais elétricos de hipertrofia muscular ventricular esquerda, que pode estar presente em até 20% dos casos. Observa-se ainda alteração difusa da repolarização ventricular, graus diferentes de distúrbios de condução elétrica e arritmias, como a fibrilação atrial. Caso tenha ocorrido infarto prévio concomitante, há sinais elétricos de necrose miocárdica, como a presença de áreas eletricamente inativas.

Radiografia do tórax

Em geral, oferece baixo valor diagnóstico adicional para a investigação da doença, pois a área cardíaca, na maioria das vezes, permanece inalterada. Em estados mais avançados de infiltração do órgão, quando ocorre limitação intensa da

complacência e do relaxamento miocárdicos, que dificulta o enchimento ventricular diastólico, pode, de maneira inespecífica, demonstrar alteração do padrão de vasculatura pulmonar.

Ecocardiografia com Doppler

Por meio de suas diferentes modalidades de estudo, torna-se importante método na investigação diagnóstica inicial, como também no seguimento clínico e no acompanhamento evolutivo da eficácia dos tratamentos instituídos. Possibilita analisar as dimensões cavitárias, medir a espessura das paredes e calcular a estimativa da massa ventricular e a consequente caracterização do perfil geométrico ventricular. Avalia ainda a contratilidade global e segmentar dos ventrículos (função sistólica), estuda o enchimento ventricular e, por conseguinte, os seus vários componentes – relaxamento, complacência e contração atrial (função diastólica) –,

Sequências de RMC	Achados relacionados à amiloidose cardíaca
Morfológicas ponderadas em T1 e T2	Redução difusa da intensidade de sinal do miocárdio
Realce tardio pós-contraste endovenoso	Aumento difuso e heterogêneo do sinal miocárdico, predominando na região subendocárdica, mas o comprometimento transmural e/ou regional também pode ocorrer. Extensão das áreas de realce tardio relacionada com o grau de comprometimento cardíaco pela doença, tendo valor prognóstico. Presença de realce tardio e espessamento nas paredes atriais
Mapa T1 pós-contraste endovenoso	Encurtamento T1 do miocárdio, notadamente na região subendocárdica (o miocárdio normal tem tempo de anulação de sinal superior ao do sangue na cavidade ventricular, enquanto, na amiloidose, caracteristicamente o tempo de anulação do miocárdio se torna inferior ao do sangue)
Mapa T1 pré-contraste (nativo)	T1 significativamente mais longo do que em pacientes com miocardiopatia hipertrófica e também em pacientes normais

pesquisa trombos intracavitários e caracteriza a aparência dos folhetos pericárdicos e a existência de derrames e suas repercussões hemodinâmicas.

A avaliação ecocardiográfica pode ser realizada por técnicas habitualmente rotineiras, como a análise bidimensional e o estudo com Doppler, e também a partir de tecnologias mais recentes, como o ecocardiograma tridimensional, a utilização de contrastes de perfusão miocárdica e a análise das curvas de *strain/strain-rate* miocárdicos por *speckle tracking*. Um achado bastante frequente e relevante do ponto de vista diagnóstico é a presença de *apical sparing*.

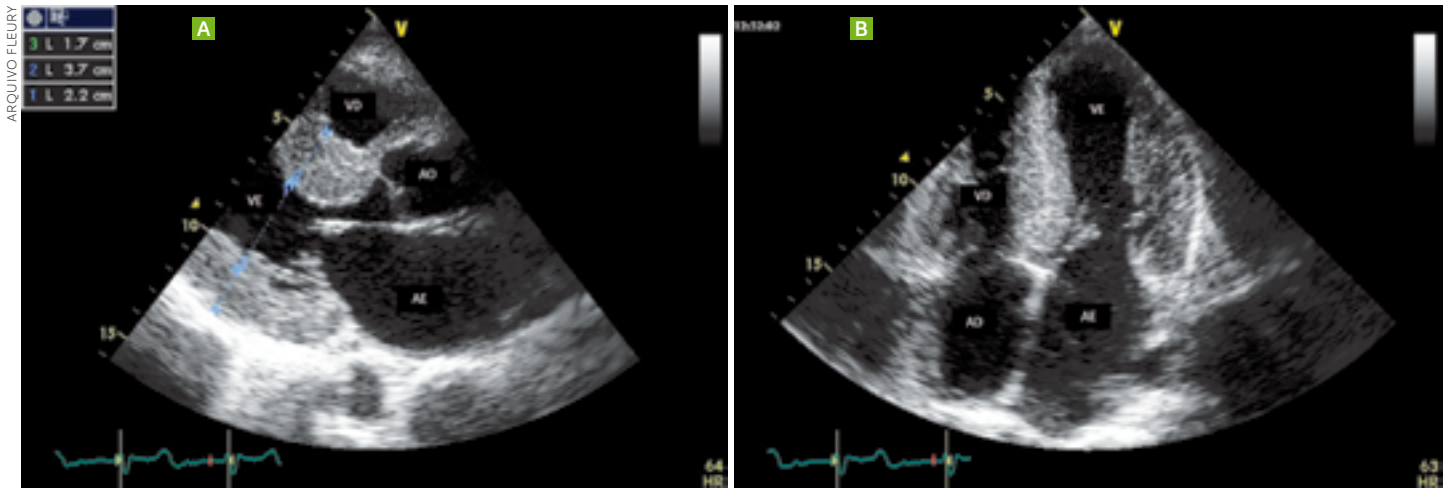
Além disso, o uso da ecocardiografia transesofágica permite outra forma de abordagem tridimensional do coração, com melhor caracterização e quantificação da insuficiência valvar mitral e aórtica. Por fim, a avaliação pela ecocardiografia sob estresse farmacológico estuda a resposta contrátil regional da musculatura ventricular,

bem como detecta sinais de isquemia miocárdica e o comportamento diastólico durante o estímulo com agentes medicamentosos inotrópicos.

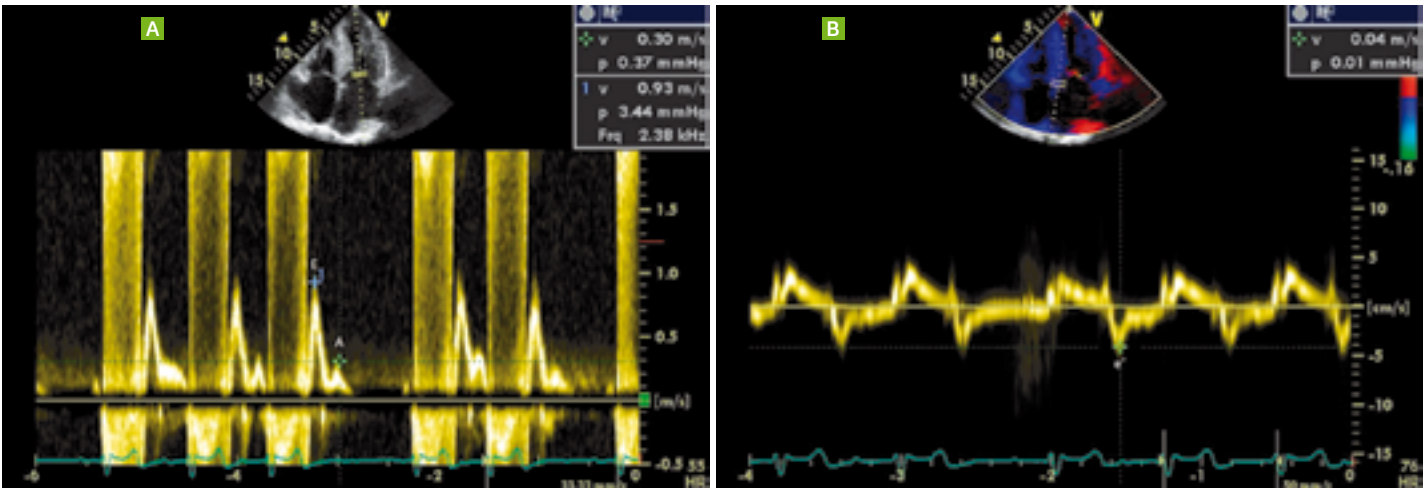
Ressonância magnética

Atualmente, a ressonância magnética cardíaca (RMC) desempenha papel importante no diagnóstico de amiloidose cardíaca. É um método baseado em radiofrequência, que não utiliza radiação ionizante e possibilita a aquisição de imagens de alta resolução espacial e de contraste e boa resolução temporal, em qualquer plano e com amplo campo de visão, sem restrição de janela. Por fazer um exame multiparamétrico, com diversos tipos de sequências, consegue avaliar anatomia, função e caracterização tecidual, parâmetros muito relevantes no diagnóstico da doença em questão.

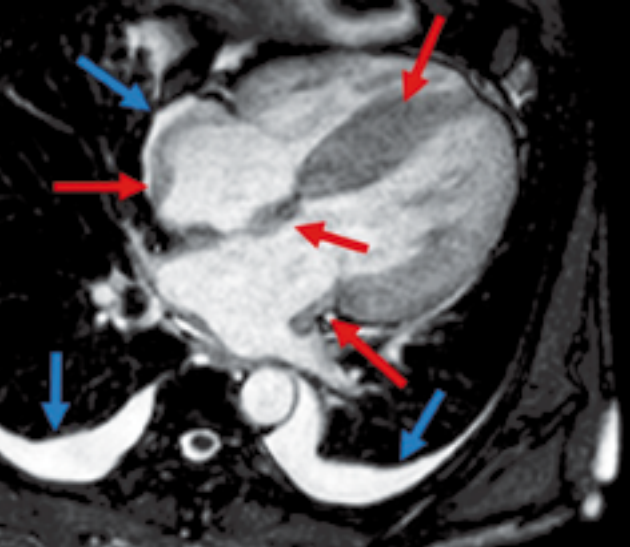
A amiloidose cardíaca usualmente se apresenta com hipertrofia ventricular esquerda difusa, restrição diastólica,



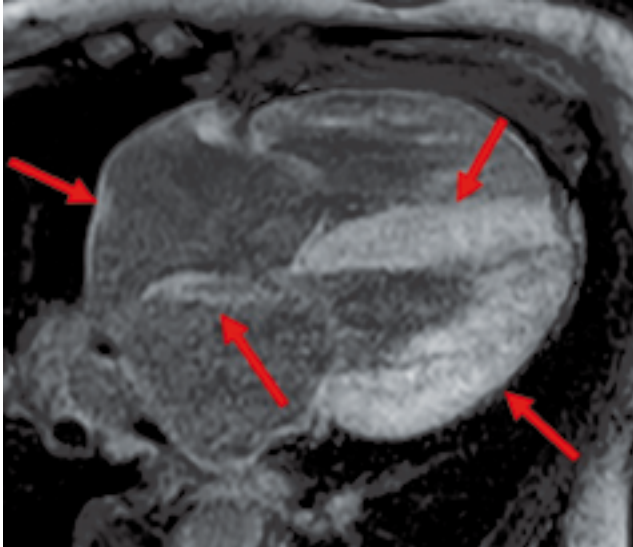
Imagens ecocardiográficas de planos paraesternal longitudinal (A) e apical de quatro câmaras (B) demonstram aumento das dimensões do átrio esquerdo (AE) e aumento significativo e difuso da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo (VE), secundário à deposição intersticial tecidual de material amiloide. Observa-se ainda aumento discreto da espessura das cúspides da valva mitral.



Curvas espectrais do estudo Doppler do fluxo de enchimento ventricular esquerdo através da valva mitral (A) e do Doppler tecidual da parede inferosseptal do ventrículo esquerdo (B) exibem intensa alteração das velocidades de enchimento ventricular e da dinâmica de relaxamento e complacência da musculatura ventricular – padrão restritivo. Há também arritmia isolada e insuficiência mitral associada.



Cine 4CH: espessamento miocárdico difuso, inclusive nas paredes atriais (setas vermelhas); derrame pleural bilateral e mínimo pericárdio (setas azuis).



Realce tardio 4CH: espessamento e realce tardio miocárdicos difusos, inclusive nas paredes atriais (setas vermelhas).

ARQUIVO FLEURY

função sistólica preservada e aumento desproporcional dos átrios. Pode estar associada a alargamento da espessura da parede livre do ventrículo direito e também das paredes atriais, sendo estas mais específicas para o diagnóstico da condição. Derrame pleural e pericárdico podem estar presentes. Em fases mais avançadas da doença, existe a possibilidade de haver redução da função sistólica.

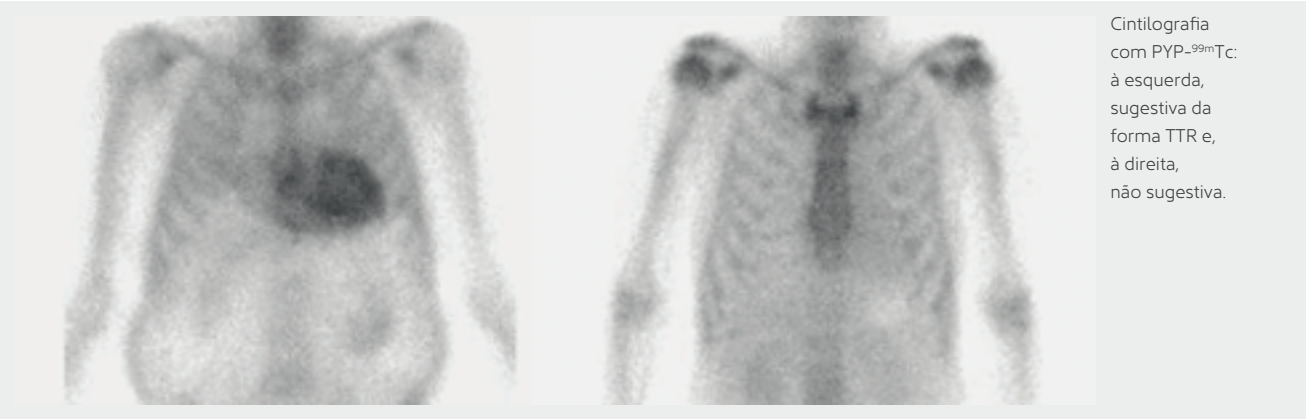
As sequências de cine-RM acessam, com boa acurácia, volumes, função contrátil e espessura miocárdica tanto dos ventrículos quanto dos átrios, além de detectarem derrame pericárdico e pleural. A função diastólica pode ser avaliada por sequências de análise de fluxo nas veias pulmonares e transmitral, de forma semelhante ao ecocardiograma, porém a aquisição e o pós-processamento na RMC são mais complexos, assim como por cine-RM, pelo traçado das curvas de tempo e volume.

Novas e promissoras técnicas para avaliação da função diastólica por RMC surgiram recentemente, com destaque

para a de contraste de fase, com medida direta do relaxamento miocárdico, e para a de *tagging*, com avaliação da deformação miocárdica durante todo o ciclo cardíaco, permitindo a avaliação objetiva da rotação miocárdica e do *strain* radial, circunferencial e longitudinal.

A deposição de proteína amiloide no miocárdio resulta na expansão do espaço intersticial. A proteína de cadeia leve pode resultar em morte de miócitos e em algum grau de fibrose reacional, o que também contribui para aumentar o espaço intersticial. Esses processos modificam estruturalmente o miocárdio e também a cinética do contraste, alterações que podem ser detectadas pela RMC por sequências de caracterização tecidual.

O fato é que, por meio do mapa T1 nativo, do mapa T1 pós-contraste e do hematócrito, é possível quantificar o volume extracelular miocárdico (ECV). Tanto o mapa T1 quanto o ECV podem indicar o envolvimento cardíaco pela amiloidose em estágio mais precoce quando comparado ao realce tardio.



Cintilografia com PYP-^{99m}Tc: à esquerda, sugestiva da forma TTR e, à direita, não sugestiva.

ARQUIVO FLEURY

Avaliação qualitativa da amiloidose pela cintilografia com PYP-^{99m}Tc

Grau 0	Ausência de concentração do traçador na área cardíaca
Grau 1	Concentração leve, de menor intensidade que o osso
Grau 2	Concentração moderada, semelhante ao osso
Grau 3	Concentração acentuada, maior que o osso

Análise quantitativa da amiloidose pela cintilografia com PYP-^{99m}Tc

Deve-se desenhar uma área de interesse (ROI) no hemitórax esquerdo, incluindo a área cardíaca, nas imagens precoces e tardias e outro ROI em espelho no hemitórax contralateral.

• Relação HTE/HTD <1,5	Exame negativo
• Relação HTE/HTD ≥1,5	Exame positivo

Cintilografia de perfusão miocárdica

Não se sabe ao certo o mecanismo relacionado à concentração dos marcadores ósseos utilizados na cintilografia que permitem a diferenciação não invasiva dos subtipos de amiloidose, mas diversas publicações, nos últimos anos, corroboram o poder discriminativo da cintilografia com pirofosfato marcado com tecnécio-^{99m} (PYP-^{99m}Tc) em pacientes com suspeita de amiloidose, nos quais se observa intensa concentração anômala na área cardíaca do PYP-^{99m}Tc na forma TTR, pouca concentração na forma AL e nenhuma concentração no grupo controle. Alguns estudos realizados previamente relatam sensibilidade de 97% e especificidade de 100% para identificar a amiloidose ATTR cardíaca. Uma vez que a análise é realizada em comparação à concentração do indicador nos ossos, pode ser feita de maneira qualitativa e quantitativa.

A sensibilidade diagnóstica dessa técnica simples ultrapassa os 99% e a especificidade varia de 68% (nos graus 0-1 de concentração leve) até 87% (nos graus 2-3). Na ausência de detecção da proteína monoclonal de cadeia leve, a especificidade diagnóstica se eleva para 100% na forma ATTR.

Tomografia computadorizada cardíaca

O exame oferece boa análise estrutural cardíaca e também de função, porém é necessária a aquisição durante todo o ciclo cardíaco para obter imagens em sístole e diástole, o que eleva significativamente a dose de radiação ionizante utilizada. Também não dispensa o uso de contraste iodado endovenoso para melhor diferenciação entre o miocárdio e a cavidade. A caracterização tecidual miocárdica é mais limitada quando comparada à RMC, tendo melhor desempenho apenas na caracterização de calcificações. Eventualmente, pode identificar realce tardio miocárdico, mas com menor sensibilidade do que a RMC. Por essas características, a tomografia é menos utilizada no diagnóstico da amiloidose cardíaca.

Papel do estudo genético

A amiloidose familiar é uma forma hereditária da doença. Quer uma mutação tenha ocorrido no DNA da própria pessoa, quer tenha sido herdada de um dos pais, a forma mais comum está associada à proteína transtirretina (TTR) mutante, produzida no fígado. Caracteriza-se pela presença de proteína variante TTR no tecido amiloide, que se compõe de 127 aminoácidos.

O gene *TTR* está localizado no cromossomo 18q12.1 e apresenta mais de 120 mutações amiloidogênicas, dentre as quais a Val30Met é a mais comum.

O teste molecular para análise do *TTR* detecta mutações em mais de 99% dos casos de amiloidose familiar decorrente de alterações nesse gene e deve ser considerado para confirmar a suspeita diagnóstica em pacientes sintomáticos.

A pesquisa genética também se aplica à identificação de membros da família assintomáticos em risco, à diferenciação entre a amiloidose familiar pela mutação no gene *TTR* de outros tipos da doença e ao esclarecimento do subtipo genético envolvido.

É importante salientar que formas ligadas aos genes *APOA1* e *GSN* não são contemplados nesse estudo.

CONSULTORIA MÉDICA

Cardiologia

- Dr. Andrei Skromov de Albuquerque
andrei.albuquerque@grupofleury.com.br
- Dr. Cristiano Vieira Machado
cristiano.machado@grupofleury.com.br
- Dr. Frederico José N. Mancuso
frederico.mancuso@grupofleury.com.br
- Dra. Paola Smanio
paola.smanio@grupofleury.com.br

Anatomia Patológica

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

Genética

- Dr. Caio Robledo Costa Quiao
caio.quiao@grupofleury.com.br
- Dr. Carlos Eugênio Fernandez de Andrade
carlos.andrade@grupofleury.com.br
- Dr. Wagner Antonio da Rosa Baratela
wagner.baratela@grupofleury.com.br



Manejo e classificação de nódulos de tireoide

A investigação combinou ultrassonografia, PAAF e um novo exame que ajuda a esclarecer os casos indeterminados, o Mir-Thype®

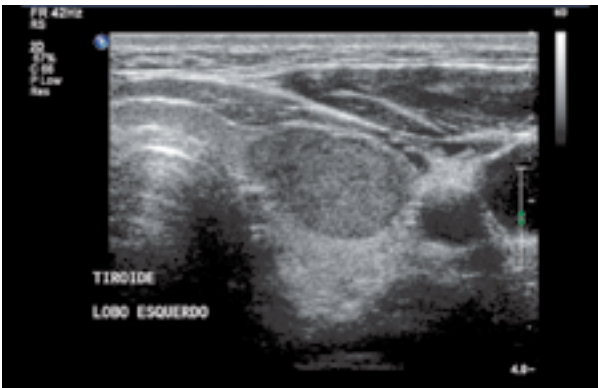
O CASO

Paciente do sexo feminino, 59 anos, apresentava nódulo palpável no lobo tireoidiano esquerdo. Procurou endocrinologista, que solicitou, como investigação inicial, a ultrassonografia (US) de tireoide. Não tinha antecedente de história familiar de câncer da glândula nem histórico de irradiação em cabeça e/ou pescoço. O exame de TSH resultou em 2,0 mUI/L (valor de referência: de 0,54 a 4,5 mUI/L).

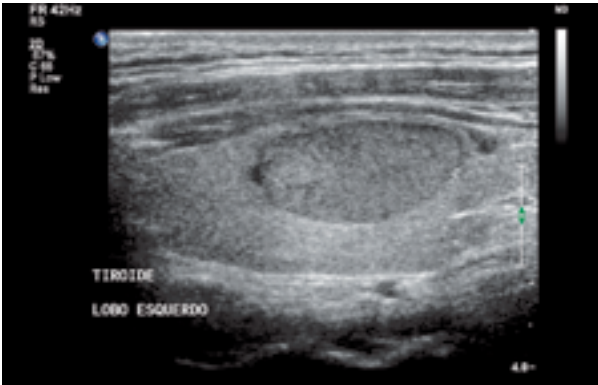
A US evidenciou nódulo sólido hipoecogênico no lobo esquerdo, com margens lisas e sem microcalcificações, além de diâmetro transverso maior do que o anteroposterior, dimensões de 2,5 x 1,9 x 1,5 cm e vascularização periférica e central ao Doppler colorido, tendo sido classificado como TI-RADS 4.

Diante desse achado, a equipe de médicos do Fleury contou o colega solicitante do estudo ultrassonográfico e sugeriu a realização da punção aspirativa com agulha fina (PAAF), que foi feita no mesmo dia da US.

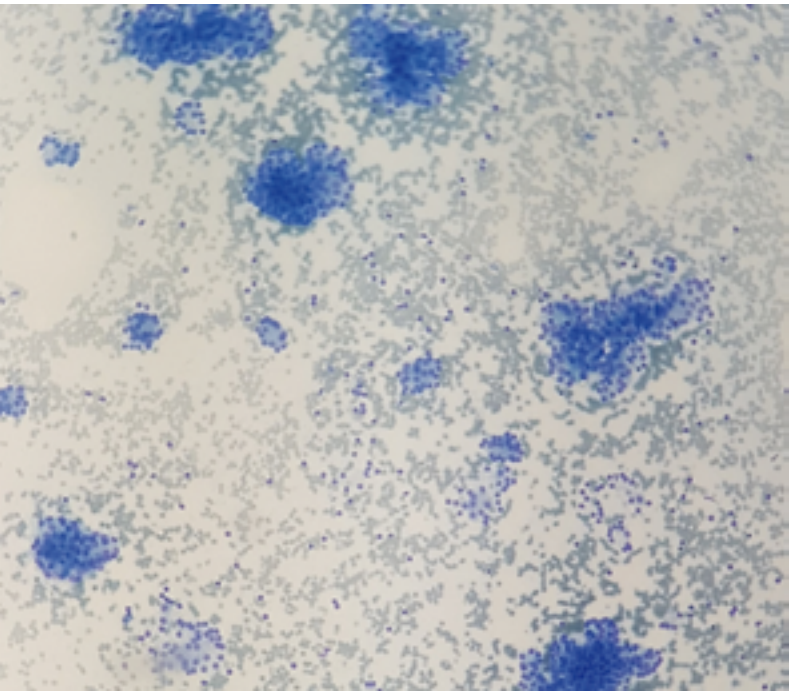
A citologia do nódulo mostrou lesão folicular de significado indeterminado e recebeu a classificação de Bethesda IV.



Nódulo sólido hipoecogênico no lobo esquerdo (TI-RADS – ACR® 4).



Diâmetro transverso maior do que o anteroposterior.



Amostra hipercelular constituída por células foliculares, ora isoladas, ora dispostas em arranjos microfoliculares, em meio a fundo hemático sem coloide.

Dados que sugerem maior risco de malignidade dos nódulos tireoidianos

- Idade abaixo de 20 anos ou acima de 70 anos
- Sexo masculino
- Síndromes hereditárias como a neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2)
- História de exposição à irradiação ionizante de cabeça e pescoço na infância ou na adolescência
- Irradiação total para transplante de medula óssea
- Parentes de primeiro grau com câncer de tireoide
- Nódulo volumoso ou de rápido crescimento, com sintomas compressivos
- Lesão endurecida, pouco móvel e aderida a planos profundos
- Paralisia de corda vocal ipsilateral à lesão
- Adenomegalia regional
- Nódulo incidentalmente detectado no exame de FDG-PET (como captação focal)

Rosário PW e cols. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(4):240-264.

A DISCUSSÃO

A avaliação do nódulo tireoidiano, um achado frequente na prática clínica, inclui dois tópicos fundamentais: o aspecto funcional (dosagem de TSH) e a possibilidade de a lesão ser maligna.

Em relação à função da glândula, queixas compatíveis com tirotoxicose, a exemplo de perda de peso, taquicardia, tremor de extremidades e arritmia, podem levar à suspeita de nódulo tóxico, enquanto a presença de lesão nodular concomitante a sintomas

de hipotireoidismo suscita a hipótese de tireoidite de Hashimoto. Uma alteração no resultado da dosagem de TSH pode apontar para uma ou para outra vertente.

No que concerne à natureza do nódulo, alguns dados da história clínica e do exame físico sugerem maior risco de malignidade.

Após a avaliação clínica inicial, na vigência de dosagem de TSH normal, a realização de ultrassonografia da tireoide, com atenção para as características e para o tamanho do nódulo, é fundamental para a indicação da PAAF.

Como tirar melhor proveito da ultrassonografia de tireoide

A US de tireoide é o método mais sensível para a detecção de nódulos na glândula, porém, em virtude da alta prevalência dessas lesões e da baixa agressividade do carcinoma tireoidiano, não deve ser usada como *screening* na população geral. O exame está particularmente indicado em pacientes com um ou mais nódulos palpáveis, no diagnóstico de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 ou em casos de história familiar de câncer de tireoide, assim como em crianças submetidas à irradiação cervical, mesmo sem lesão palpável.

As características ultrassonográficas associadas a maior risco de malignidade incluem hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares ou mal definidas, maior diâmetro anteroposterior em relação ao transversal e detecção de adenomegalia cervical.

Existem algumas formas de reunir as características ultrassonográficas dos nódulos, atribuindo-lhes números (Thyroid Imaging

Reporting and Data System – TI-RADS) ou classificações, como a sugerida pela Sociedade Americana de Tireoide. O objetivo do TI-RADS é agrupar os nódulos em diferentes categorias, à semelhança da classificação utilizada para nódulos de mama, o BI-RADS®. O sistema baseia-se na classificação de nódulos da tireoide exclusivamente quanto às características de US modo B, de modo a reduzir as variações interobservador e interdispositivo.

No presente caso, o nódulo foi considerado intermediário para malignidade à US, pela classificação da American Thyroid Association (ATA), e como TI-RADS 4, pela classificação do ACR.

Classificação ultrassonográfica de nódulos de tireoide segundo a Sociedade Americana de Tireoide

Suspeita de malignidade ao ultrassom	Características da imagem	Risco estimado de malignidade	Recomendação de PAAF
Alta	Nódulo sólido hipoecoico ou componente sólido hipoecoico de nódulo parcialmente cístico com uma ou mais das seguintes características: margens irregulares (infiltrativa, microlobulada), microcalcificações, diâmetro anteroposterior maior que o transversal, calcificações de rebordo e evidência de extensão extratireoidiana	>70-90%	Nódulos >1,0 cm
Intermediária	Nódulo sólido hipoecoico com margens lisas e sem microcalcificações, extensão extratireoidiana ou diâmetro anteroposterior maior que o transversal	10-20%	Nódulos >1,0 cm
Baixa	Nódulo sólido isoecoico ou hiperecoico ou, ainda, nódulo parcialmente cístico com áreas sólidas de permeio sem microcalcificações, margens irregulares, extensão extratireoidiana ou diâmetro anteroposterior maior que o transversal	5-10%	Nódulos >1,5 cm
Muito baixa	Nódulo espongiiforme ou parcialmente cístico sem quaisquer das características ultrassonográficas descritas nos padrões anteriores	<3%	Considerar em nódulos >2 cm*
Nódulo benigno	Nódulo puramente cístico (sem componente sólido)	<1%	Não recomendada**

*A observação sem PAAF também é alternativa adequada.
**A aspiração do cisto pode ser considerada devido aos sintomas ou por motivos estéticos.

> Classificação por imagem dos nódulos de tireoide segundo o TI-RADS

Critérios	Composição	Ecotextura	Morfologia	Contornos	Focos ecogênicos
	Sólido e predominantemente sólido: 2 pontos Misto (sólido/cístico): 1 ponto Cístico e predominantemente cístico: 0 ponto Espongiforme: 0 ponto	Hiperecogênico: 1 ponto Isoecogênico: 1 ponto Hipoecogênico: 2 pontos Acentuada hipoecogenicidade: 3 pontos	Horizontal: 0 ponto Vertical: 3 pontos	Liso / regular / indistinto: 0 ponto Irregular: 2 pontos Lobulado: 2 pontos Extensão extraglandular: 3 pontos	Microcalcificações: 3 pontos Macrocalcificações: 1 ponto Calcificação anelar: 2 pontos Artefatos "cauda de cometa": 0 ponto
Pontuação	0 ponto	2 pontos	3 pontos	4-6 pontos	7 ou mais pontos
Classificação final	TI-RADS 1 Benigno	TI-RADS 2 Não suspeito	TI-RADS 3 PAAF >2,5 cm	TI-RADS 4 PAAF >1,5 cm	TI-RADS 5 PAAF >1,0 cm

Resultados da PAAF seguem a Classificação de Bethesda

Para facilitar a nomenclatura dos resultados citológicos obtidos a partir da amostra colhida na PAAF, um grupo de especialistas estabeleceu um consenso, em 2009, denominado Classificação de Bethesda, que, além de qualificar os achados em seis categorias diferentes, sugere uma conduta para cada caso.

Assim, as punções anteriormente determinadas como “não diagnósticas” foram renomeadas como “insatisfatórias”, tendo passado a figurar na categoria I. As demais vão da categoria II (benigna) até a VI (maligna).

Incluindo aproximadamente 70% dos casos, a classe II é constituída de nódulos coloides, na maioria dos casos, cistos benignos e tiroidites linfocitária, aguda e subaguda (granulomatosa). As classes V e VI abragem sobretudo o carcinoma papilífero, que apresenta alterações celulares específicas

desse tipo de neoplasia, embora outros tumores também possam fazer parte dessa classificação, como os carcinomas medular e anaplásico e o linfoma de tireoide. A antiga denominação de “punção suspeita” foi substituída por “indeterminada” e dividida em duas categorias (III e IV), que representam de 15% a 30% dos resultados de PAAF.

Em 2017, a Classificação de Bethesda teve duas atualizações. O risco de malignidade foi “ajustado” para a classificação de lesão não maligna* ou maligna** do carcinoma papilífero, variante folicular encapsulado (NIFTP). Além disso, passou a sugerir a utilização de marcadores moleculares nas categorias III e IV, para a indicação de cirurgia, e na categoria V, como opção para a programação da extensão da cirurgia.

Classificação de Bethesda para nódulos de tireoide

Categoria	Descrição	Risco de malignidade NIFTP ≠ câncer (%)*	Risco de malignidade NIFTP = câncer (%)**	Conduta clínica
I →	Insatisfatório	5-10	5-10	Repetir punção
II →	Benigno	0-3	0-3	Seguimento clínico e US
III →	Atipia ou lesão folicular de significado indeterminado	6-18	~10-30	Repetir punção Marcadores moleculares Lobectomia
IV →	Neoplasia folicular ou suspeito de neoplasia folicular	10-40	25-40	Marcadores moleculares Lobectomia
V →	Suspeito de malignidade	45-60	50-75	Lobectomia Tiroidectomia
VI →	Maligno	94-96	97-99	Lobectomia Tiroidectomia

Adaptado de: Cibas ES & Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341-1346(3).

Investigação de nódulo de tireoide com o uso do Mir-Thype®

Em junho de 2019, o Fleury passou a oferecer um teste molecular para a avaliação de nódulos classificados como Bethesda III e IV. Saiba um pouco mais sobre esse exame.

Princípio do teste

Baseia-se na análise do perfil de expressão de micro-RNA, desenvolvido e validado no Brasil.

Indicação

Nódulos classificados como categorias III ou IV de Bethesda.

Coleta

O material para a análise genética é obtido das lâminas utilizadas para o estudo citológico. Não há necessidade de nova punção.

Interpretação do resultado

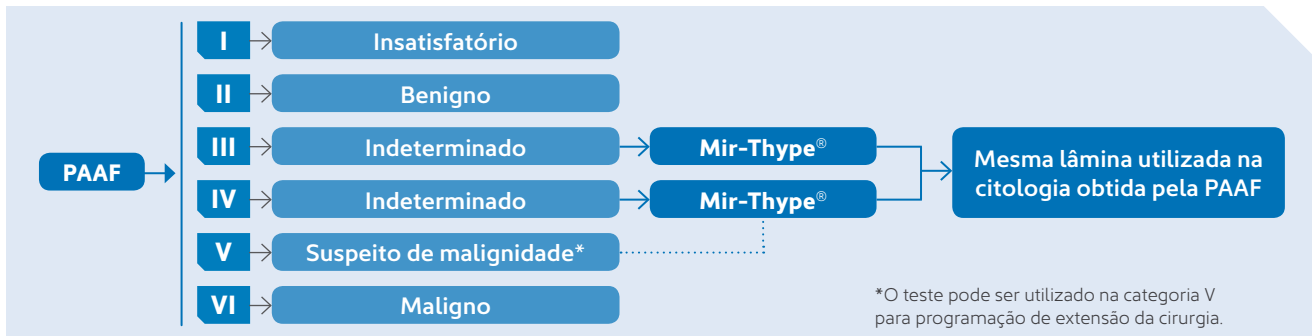
Quando classificado como Bethesda III ou IV, com resultado negativo no teste molecular, um nódulo pode, a critério clínico, receber seguimento clínico e US, dispensando a cirurgia, visto que o valor preditivo negativo do teste é de 96%, o que significa queda no risco de malignidade para cerca de 4%. Já um resultado positivo para a mesma categoria citológica aumenta o risco de malignidade para 76%.

Performance

- Sensibilidade = 94,5%
- Especificidade = 81%
- Valor preditivo negativo = 95,9%
- Valor preditivo positivo = 76,1%
- Acurácia = 86,3%
- Prevalência de malignidade na população estudada = 38,9%

Vantagens

- Não há necessidade de nova punção.
- Elevados valores preditivos negativo e positivo.
- Sensibilidade e especificidade altas.



CONCLUSÃO

O grande desafio do clínico no manejo dos nódulos tireoidianos é identificar os indivíduos que necessitam de condutas mais agressivas e, ao mesmo tempo, poupar a maioria de tratamentos e procedimentos desnecessários. Na paciente em avaliação, a citologia do nódulo mostrou lesão folicular de significado indeterminado e recebeu a classificação de Bethesda IV, tendo sido indicada, dessa forma, a realização do Mir-Thype®. O caso destaca o benefício que a combinação do método de imagem com o exame citológico e o teste molecular, realizados por uma equipe de médicos especialistas em tireoide, traz ao paciente, por possibilitar um diagnóstico mais preciso, conferindo maior segurança à decisão terapêutica.

Um centro médico exclusivo para diagnóstico de nódulos de tireoide

O Fleury dispõe de um espaço dedicado exclusivamente à investigação dessas lesões – o Centro Avançado Diagnóstico de Nódulo de Tireoide. Nesse local, ultrassonografistas e patologistas especializados em análise do tecido tireoidiano trabalham em conjunto, sempre acompanhados pela equipe de endocrinologistas. Essa interação agiliza a definição diagnóstica e a própria entrega dos resultados para o médico solicitante, facilitando a tomada de decisões. O espaço funciona na Unidade República do Líbano III, em São Paulo.

CONSULTORIA MÉDICA

Endocrinologia

Dr. José Viana Lima Júnior
jose.viana@grupofleury.com.br
Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br
Dra. Milena Gurgel Teles Bezerra
milena.teles@grupofleury.com.br
Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br
Dr. Rui Maciel
rui.maciell@grupofleury.com.br

Anatomia Patológica

Dra. Luciane Choppa do Valle
luciane.valle@grupofleury.com.br
Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg
mauro.tsaieg@grupofleury.com.br

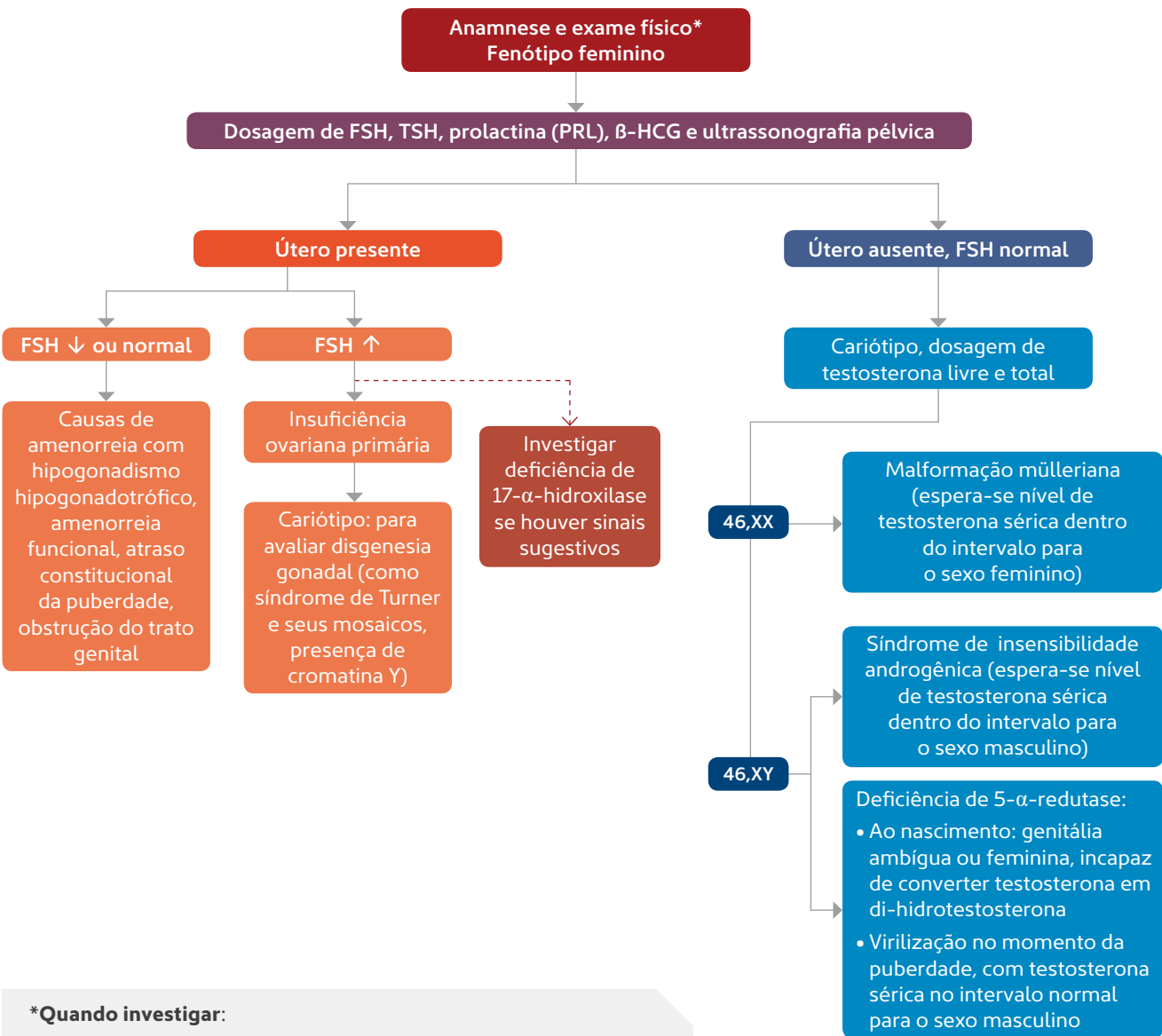
Ultrassonografia e PAAF

Dr. Alberto Lobo Machado
alberto.machado@grupofleury.com.br
Dr. Antonio Carlos M. Maia Júnior
antonio.maia@grupofleury.com.br

Como investigar a amenorreia?

O raciocínio diagnóstico difere entre as formas primária e secundária da condição

Investigação diagnóstica de amenorreia primária

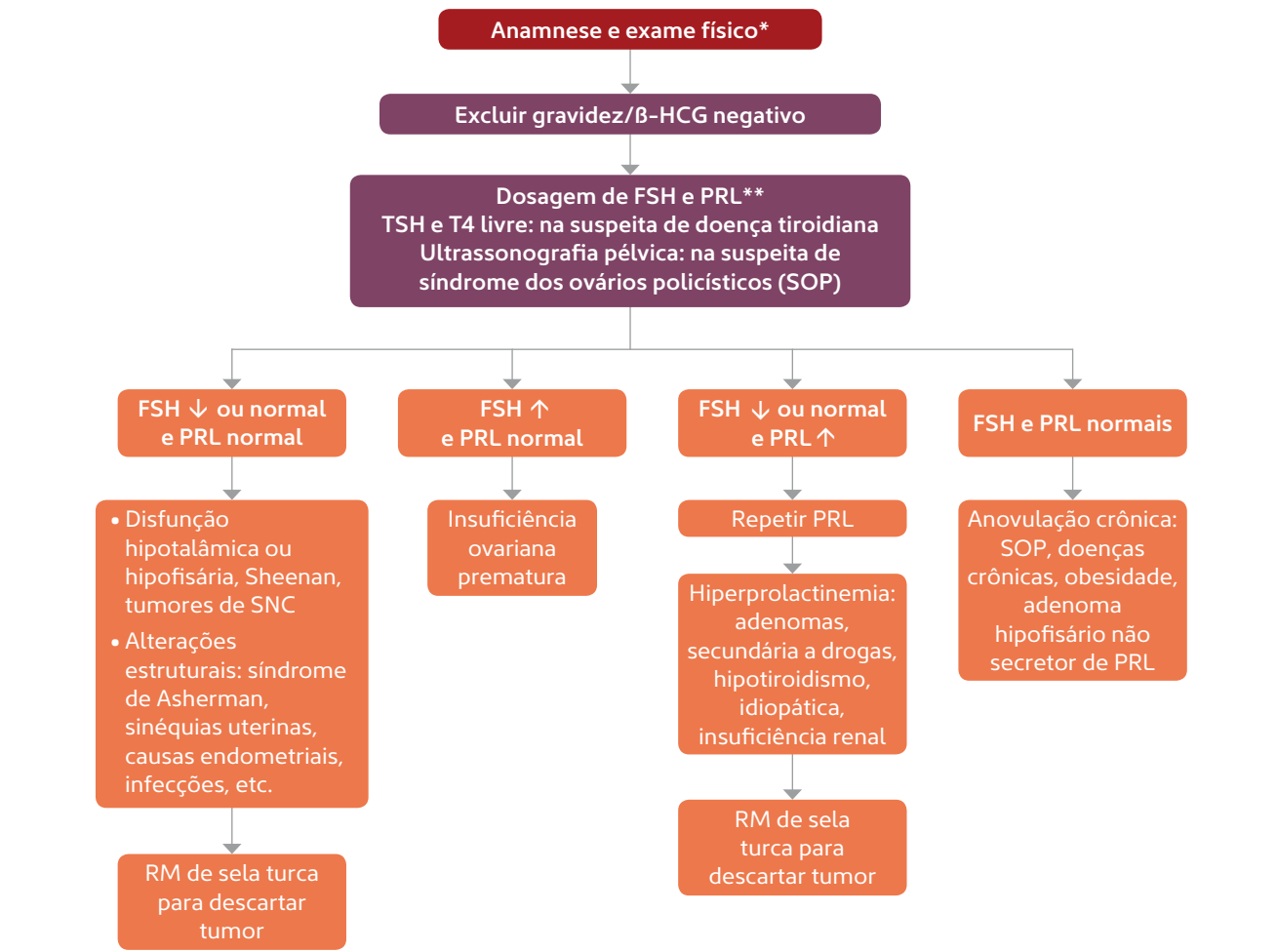


***Quando investigar:**

- Ausência de menarca aos 15 anos, com caracteres sexuais secundários presentes
- Ausência de menarca cinco anos após o desenvolvimento mamário (se antes dos 10 anos)
- Ausência completa de caracteres sexuais secundários em meninas de 13 anos
- Antes dos 15 anos se houver caracteres sexuais secundários e dor pélvica cíclica (possibilidade de obstrução do trato genital)
- Em qualquer idade, desde que na presença de alteração de órgãos genitais ou estigmas genéticos

Fontes:
1- Amenorreia, protocolo Febrasgo, 2018.
2- Romão *et al.* RBGO 2013;35:136-40.
3- Klein & Poth. *Am Fam Physician.* 2013;87:781-8.
4- ASRM. *Fertil Steril.* 2008;90:S219-25.
5- UpToDate, 2019.

Investigação diagnóstica de amenorreia secundária



***Quando investigar:**

- Ausência de ciclos menstruais por mais de três meses em meninas e mulheres que apresentavam ciclos regulares
- Ausência de ciclos menstruais por mais de seis meses em meninas e mulheres que não apresentavam regularidade menstrual

****Considerar dosagem do hormônio antimülleriano (AMH):**

- Níveis de AMH elevados: SOP
- Níveis de AMH diminuídos: suspeita de insuficiência ovariana prematura
- Níveis de AMH normais: hiperprolactinemia, hipogonadismo hipogonadotrófico

CONSULTORIA MÉDICA

Endocrinologia

Dr. José Viana Lima Júnior
jose.viana@grupofleury.com.br

Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br

Dra. Milena Gurgel Teles Bezerra
milena.teles@grupofleury.com.br

Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

Dr. Rui Maciel
rui.maciell@grupofleury.com.br

Ginecologia

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

Estudo avalia a presença de **translocações robertsonianas** na população e corrobora a importância do aconselhamento genético

As translocações robertsonianas, uma classe específica de translocação na qual dois cromossomos acrocêntricos (13, 14, 15, 21 e 22) se fundem pelos centrômeros, acometem 1:1.000 indivíduos na população geral e, em 75% dos casos, envolvem os cromossomos 13 e 14. A forma mais comum é a não homóloga, que abrange dois cromossomos acrocêntricos de grupos diferentes. Nessa união, o restante dos braços curtos dos dois cromossomos fundidos normalmente se perde, sem causar prejuízos, a ponto de os indivíduos com esse tipo de rearranjo terem, de modo geral, fenótipo normal.

Uma situação especial, contudo, se associa à translocação robertsoniana com o 21 – o braço longo do 21 é preso ao braço longo de outro cromossomo, em geral o 14, ou a si mesmo (isocromossomo). Essa alteração pode levar à presença de material extra na prole desses indivíduos, resultando em uma criança com síndrome de Down. De fato, 3,3% de todos os casos de trissomia do 21 derivam de translocações robertsonianas não equilibradas, nas quais uma terceira cópia do 21 está presente, presa a um cromossomo acrocêntrico.

Com o objetivo de analisar e melhor caracterizar a presença desse achado na população, a equipe de Citogenética do Fleury realizou um levantamento de todas as amostras recebidas no laboratório, entre 2010 e 2018, para a avaliação de cariótipo constitucional em sangue periférico.

Nesse período, os pesquisadores identificaram 135 casos de translocações robertsonianas, dos quais 24 (17,7%) envolviam os cromossomos 14 e 21 [45,XX,rob(14;21)(q10;q10)]. Desses, 12 apresentavam somente essa translocação, enquanto dez indivíduos tinham uma cópia adicional do 21, caracterizando a síndrome de Down. Um único caso possuía uma cópia adicional do 15, além da translocação robertsoniana envolvendo o 14 e o 21. O achado mais interessante, porém, foi o de uma criança de 2 meses de idade com alterações em forma de mosaico, em uma rara apresentação caracterizada por mos 46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21[27]/45,XXrob(14;21)(q10;q10)[23].

“O estudo reforça a importância da realização de um cariótipo constitucional em casais com abortos de repetição ou que possuem filhos com alguma anormalidade derivada de translocação robertsoniana”, destaca a consultora médica do Fleury em Hematologia e Citogenética, Aline dos Santos Borgo Perazzio. “A descoberta desse tipo de translocação em um dos genitores implica a necessidade de aconselhamento genético ao casal”, completa.

Autores: Perazzio, ASB; Chauffaille MLLF.



Cromossomos humanos vistos por microscopia.

BRUCE COLEMAN INTERNATIONAL

Em busca da melhor estratégia para a **pesquisa de agentes virais**

Como usar os diferentes testes para infecções respiratórias em cada situação clínica

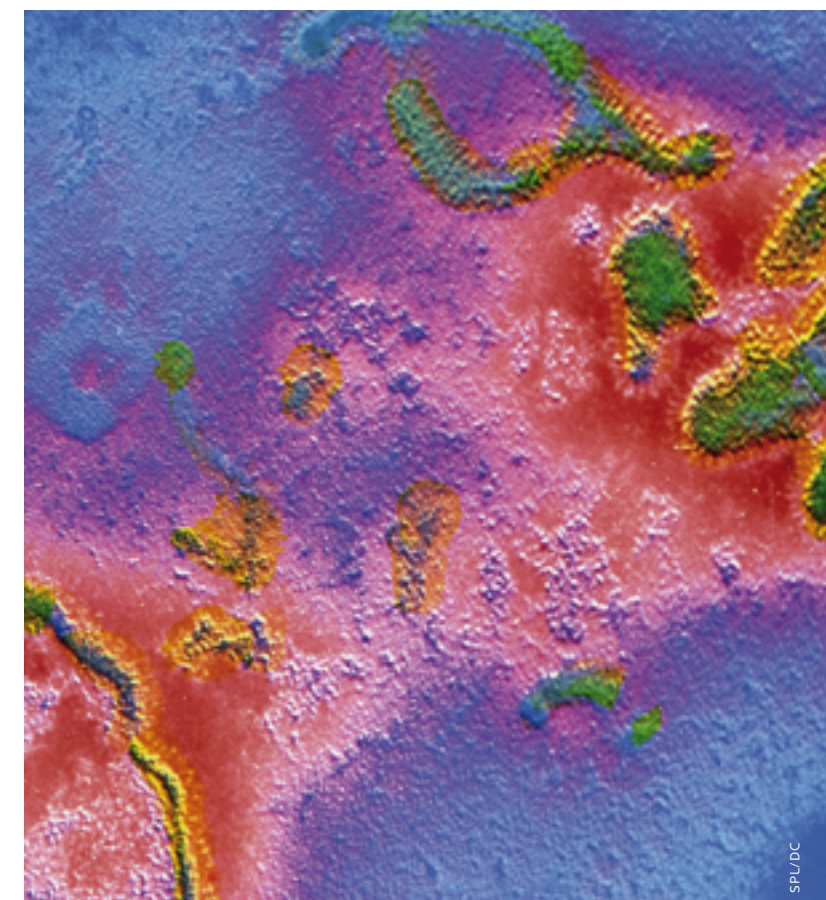
As infecções respiratórias agudas configuram-se como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, atingindo todas as faixas etárias e grupos populacionais, embora sejam usualmente mais graves em crianças, idosos e indivíduos imunocomprometidos. Em termos de saúde pública, apresentam um impacto relevante no atendimento médico, na prescrição de antimicrobianos, nas hospitalizações e no absenteísmo profissional e escolar.

Os agentes mais frequentemente responsáveis pelas infecções respiratórias agudas são os vírus, seguidos pelas bactérias. Entretanto, outros podem também estar envolvidos, como fungos e bactérias atípicas, sendo comum a identificação de coinfeções por mais de um patógeno, sobretudo em crianças menores de 5 anos.

No Brasil, só em 2019, a equipe de Vigilância de Infecção por Influenza recebeu, até o dia 27 de julho, a notificação de 28.985 casos que atendiam à definição de síndrome respiratória aguda grave. Até a data desta publicação, o influenza havia respondido por 4.775 casos, enquanto, em 5.871 pacientes, outros vírus respiratórios foram detectados.

A identificação do agente associado às infecções respiratórias possibilita uma avaliação mais criteriosa da necessidade de terapia antiviral específica e uma melhor estimativa da evolução clínica e do prognóstico, além de evitar o uso desnecessário de antibióticos e ajudar a definir estratégias para a prevenção de propagação de tais doenças.

Atualmente, diversos métodos laboratoriais estão disponíveis para a pesquisa do agente etiológico em infecções das vias aéreas. As técnicas por imunocromatografia, por exemplo, entregam um resultado de forma quase imediata, em alguns minutos, embora avaliem apenas vírus específicos e exibam menor sensibilidade quando comparadas às técnicas moleculares. A imunofluorescência direta, por sua vez, apresenta ótimo custo-benefício, uma vez que abrange os principais vírus respiratórios envolvidos nas infecções, analisando-os de forma simultânea, e têm baixo custo. Já os testes que contam com reação em cadeia da polimerase (PCR) ganham especialmente em sensibilidade.



Microscopia eletrônica de transmissão mostra VSR.

CONSULTORIA MÉDICA

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

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

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

A tabela a seguir ilustra os exames oferecidos pelo Fleury, destacando a composição do painel de agentes pesquisados em cada método, assim como as particularidades de cada teste, auxiliando a escolha da técnica mais adequada para cada paciente.



TESTES DISPONÍVEIS NO FLEURY PARA A PESQUISA DE AGENTES RESPIRATÓRIOS								
Nome do exame	→	Pesquisa de vírus respiratórios	Teste rápido para VSR	Teste rápido para influenza A e B	Teste molecular para detecção de influenza A	Pesquisa de vírus e bactérias do trato respiratório por PCR	Pesquisa do DNA de <i>Bordetella pertussis</i> e <i>parapertussis</i> por PCR	Pesquisa do DNA de <i>C. pneumoniae</i> e <i>M. pneumoniae</i> por PCR
Método	→	Imunofluorescência direta	Imunocromatográfico	Imunocromatográfico	PCR em tempo real	PCR e hibridação (<i>film-array</i>)	PCR em tempo real	PCR em tempo real
Material preferencial	→	Raspado (<i>swab</i>) e lavado de nasofaringe	Raspado (<i>swab</i>) de nasofaringe	Raspado nasal	Raspado nasal	Raspado nasal	Raspado (<i>swab</i>) de nasofaringe	Secreção (<i>swab</i>) de orofaringe
Outros materiais	→	Aspirado de nasofaringe e raspado de orofaringe	Lavado ou aspirado de nasofaringe e raspado de orofaringe	Lavado ou aspirado de nasofaringe e raspado de orofaringe	Lavado ou aspirado de nasofaringe, raspado de orofaringe e lavado broncoalveolar	Lavado ou aspirado de nasofaringe, raspado de orofaringe e lavado broncoalveolar	Lavado ou aspirado de nasofaringe	Escarro, aspirado ou secreção traqueal, lavado broncoalveolar e líquido pleural
Coleta	→	Idealmente, coletar até o terceiro dia de doença	Idealmente, coletar até o terceiro dia de doença	Idealmente, coletar até o terceiro dia de doença	Idealmente, coletar até o terceiro dia de doença. Contudo, a maior sensibilidade aumenta a probabilidade de detecção também nos dias subsequentes	Idealmente, coletar até o terceiro dia de doença. Contudo, a maior sensibilidade aumenta a probabilidade de detecção também nos dias subsequentes	Idealmente, coletar até três semanas após o início dos sintomas	Tem sensibilidade maior quanto mais precoce for a coleta em relação ao início dos sintomas
Agentes pesquisados	→	ADV, INFA, INFB, PIV 1 a 3 e VSR	VSR	INFA e INFB	INFA (incluindo H3N2), com discriminação da variante INFA-H1N1 pdm09	ADV, coronavírus (229E, HKU1, NL63, OC43), hMPV, INFA (subtipos H1, H3 e H1-2009), INFB, PIV 1, 2, 3 e 4, rinovírus/enterovírus, VSR, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> e <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Bordetella pertussis</i> e <i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
Sensibilidade	→	• ADV: 38,1% • INFA: 76,7% • INFB: 78,4% • PIV: 76,9% • VSR: 93,5%	68% - 76%	85% (incluindo INFA-H1N1 pdm09, embora não o discrimine)	>98%	95%	70% - 99% (dependendo do momento da coleta, pois é decrescente com o tempo de evolução)	• <i>M. pneumoniae</i>: 90% de detecção em amostras contendo oito cópias de DNA • <i>C. pneumoniae</i>: 100% de detecção em amostras contendo dez cópias de DNA
Especificidade	→	99%	90% - 92%	100%	100%	99%	86% - 99%	100%
Vantagens	→	• Abrange os principais vírus respiratórios • É altamente sensível para VSR • Tem baixo custo relativo	• Oferece agilidade no diagnóstico • Tem baixo custo • Define boa parte dos casos em crianças com idade menor que 2 anos	• Oferece agilidade no diagnóstico • Tem baixo custo • Define boa parte dos casos durante temporada de alta circulação de influenza	• Tem alta sensibilidade • Apresenta maior tempo de positividade • Discrimina a variante INFA-H1N1 pdm09 • Tem menor custo em relação a outras técnicas moleculares • Define a maioria dos casos durante a temporada de alta circulação de INFA	• Tem alta sensibilidade • Apresenta maior tempo de positividade • Permite agilidade do resultado • Possibilita ampla diversidade de diagnósticos etiológicos simultâneos, incluindo coinfeções • É o único com sensibilidade adequada para ADV • Configura-se como a única alternativa para PIV4, hMPV, coronavírus, enterovírus e rinovírus • Inclui agentes bacterianos no diagnóstico diferencial	• Apresenta sensibilidade maior que a da cultura • Mantém-se positivo por mais tempo (três semanas) que a cultura (duas semanas), em relação ao início dos sintomas • Mantém-se positivo por mais tempo após o início do tratamento empírico (100% em cinco dias e 86% em 14 dias), em comparação à cultura (48h) • Não sofre influência da vacinação, como pode ocorrer com a sorologia	• Apresenta sensibilidade maior que a da cultura (não disponível na rotina) e da sorologia • Possibilita diagnóstico rápido na fase aguda, diferentemente da sorologia, que pode levar até duas semanas para se tornar positiva • Permite diagnóstico de reinfecção, com maior agilidade que a sorologia, que depende da coleta de amostras pareadas, com intervalo de duas a quatro semanas • Exibe melhor desempenho analítico que a sorologia
Desvantagens	→	• Tem sensibilidade inferior às técnicas moleculares • Mostra-se menos ágil, pois não é realizado no <i>point-of-care</i> • Não discrimina INFA-H1N1 pdm09 • É inadequado para o diagnóstico de ADV	• Tem sensibilidade menor em comparação às demais técnicas • É direcionado apenas para VSR – utilidade diagnóstica restrita a crianças	• Tem sensibilidade menor em comparação às técnicas moleculares • É direcionado apenas para influenza • Detecta, porém não discrimina, a variante INFA-H1N1 pdm09	• Mostra-se menos ágil, pois não é realizado no <i>point-of-care</i> • É direcionado apenas para INFA	• Tem alto custo • Não discrimina rinovírus de enterovírus • Possui sensibilidade limitada para <i>B. pertussis</i> (65%)	• Exibe sensibilidade muito reduzida depois de três semanas de sintomas	• Tem sensibilidade diminuída com o tempo de evolução
Recomendações	→	• É adequado para crianças, dada a alta sensibilidade para VSR e abrangência de outros vírus comuns, com sensibilidade razoável • Na suspeita de influenza, considerar testes moleculares em virtude da maior sensibilidade (especialmente para definir indicação de isolamento) • Não usar na suspeita de ADV	• É adequado apenas para crianças, dada a alta prevalência de VSR • Em casos de doença grave ou para definição de indicação de isolamento, considerar menor sensibilidade e prosseguir investigação com técnica molecular ou imunofluorescência nos casos negativos	• É adequado para casos leves e moderados durante temporadas de alta circulação de influenza • Em casos de doença grave ou para definição de indicação de isolamento, considerar menor sensibilidade e prosseguir investigação com técnica molecular nos casos negativos	• É preferencial na suspeita de influenza, dada a maior sensibilidade • Considerar possibilidade de INFB conforme a epidemiologia da temporada; nesse caso, preferir o teste rápido para influenza	• É adequado para casos graves, com possibilidade de vários diagnósticos diferenciais • É preferencial para doença respiratória aguda grave e para pacientes imunossuprimidos • Se a suspeita clínica for coqueluche, preferir teste molecular direcionado	• É adequado para casos com suspeita clínica de coqueluche e para contatantes de caso suspeito ou confirmado, mesmo oligossintomáticos	• É adequado para suspeitas de infecção aguda ou reinfecção, inclusive envolvendo trato respiratório inferior, sobretudo nas primeiras duas semanas de doença
Prazo de resultados	→	Em até um dia útil	Em menos de duas horas	Em menos de duas horas	Em até dois dias úteis	Em até um dia útil	Em até dois dias úteis	Em até dois dias úteis

ADV: adenovírus; hMPV: metapneumovírus humano; INFA: influenza A; INFB: influenza B; PIV: parainfluenza; VSR: vírus sincicial respiratório.



dê o diagnóstico

Resposta do caso de **zumbido e perda de audição**

Os schwannomas intralabirínticos são tumores raros que se originam primariamente dentro do labirinto membranoso, ou seja, cóclea, vestíbulo e canais semicirculares. Os principais sintomas relacionados a essas lesões incluem perda auditiva neurossensorial, zumbido e plenitude auricular ipsilaterais à lesão, além de desequilíbrio e vertigem.

A classificação dos schwannomas intralabirínticos utiliza a anatomia como o princípio básico e define as lesões por sua localização. Assim, podem ser classificados em intracoclear, como no caso exposto, intravestibular (com ou sem extensão para os canais semicirculares), vestibulococlear, transmacular (lesão do vestíbulo com extensão adicional para o conduto auditivo interno pela mácula crivosa), transmodiolar (com origem na cóclea, com extensão pelo modiolo para o conduto auditivo interno) e transótico (com extensão através do labirinto para o conduto auditivo interno e a orelha média).

A RM com protocolo dirigido para as mastoides é o melhor método para detectar esses tumores, que podem ser confirmados pela identificação de formação nodular com realce pelo meio de contraste e hipossinal na sequência FIESTA.

O schwannoma usualmente tem crescimento lento, a exemplo do que mostra a imagem do caso em discussão (figura 1). Entretanto, pode ocorrer hipersinal em FLAIR nos demais segmentos da cóclea, promovendo progressão da perda auditiva neurossensorial.

Diante de uma suspeita de schwannoma, o principal diagnóstico diferencial pela imagem é a labirintite, que se manifesta por impregnação difusa e sem alteração na sequência T2 em sua fase aguda (figura 2). O diagnóstico do schwannoma intralabiríntico, no entanto, é usualmente presuntivo pela RM. O tratamento cirúrgico pode ser indicado em casos de vertigem intratável.

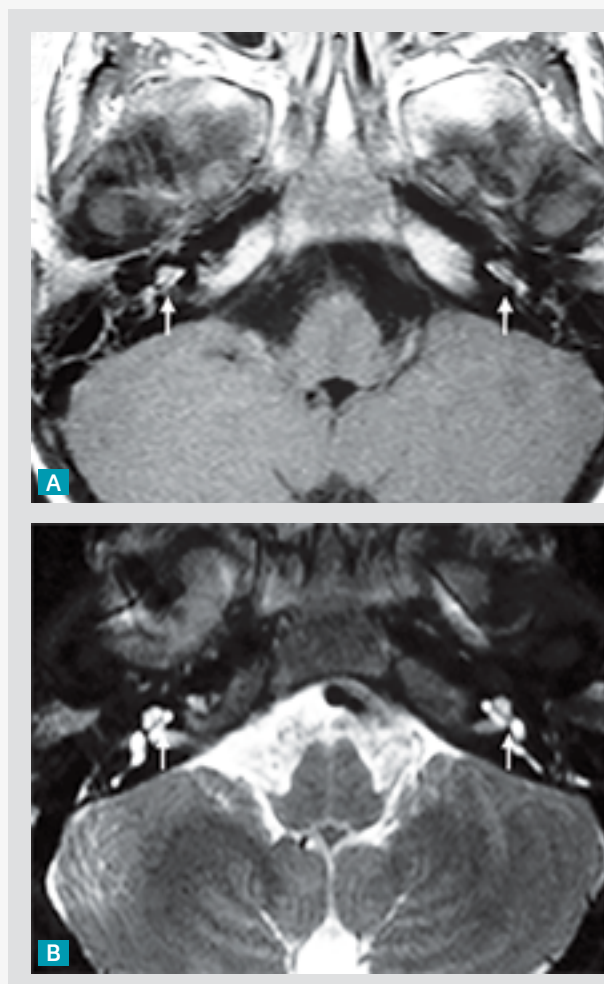


Figura 2 – Outro paciente com labirintite. (A) Axial pós-contraste T1. (B) Axial T2. O realce difuso na cóclea (A) e sem alteração de sinal em T2 (B) auxiliam o diferencial com schwannoma labiríntico, que se manifesta por impregnação nodular e hipossinal em T2.

CONSULTORIA MÉDICA Neuroimagem

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

Dr. Carlos Toyama
carlos.toyama@grupofleury.com.br

Dr. Jorge Tomio Takahashi
jorge.takahashi@grupofleury.com.br

Dr. Wilson Rodrigues Fernandes Junior
wilson.fernandes@grupofleury.com.br

Otorrinolaringologia

Dra. Adriana Gonzaga Chaves
adriana.chaves@grupofleury.com.br

Dra. Karen de Carvalho Lopes
karen.lopes@grupofleury.com.br



Figura 1 – Imagens axiais de RM ponderadas em T2 de 2017 (A) e 2019 (B) evidenciam discreto aumento das dimensões da lesão, caracterizada pela formação nodular com hipossinal na espinha basal da cóclea.

Você já conhece o Day Clinic?

O novo centro ortopédico
do **Fleury** que realiza cirurgias
de baixa complexidade.

Acesse o site e confira todos os procedimentos que podem ser realizados:

www.fleurydayclinic.com.br



CONHEÇA NOSSO ESPAÇO

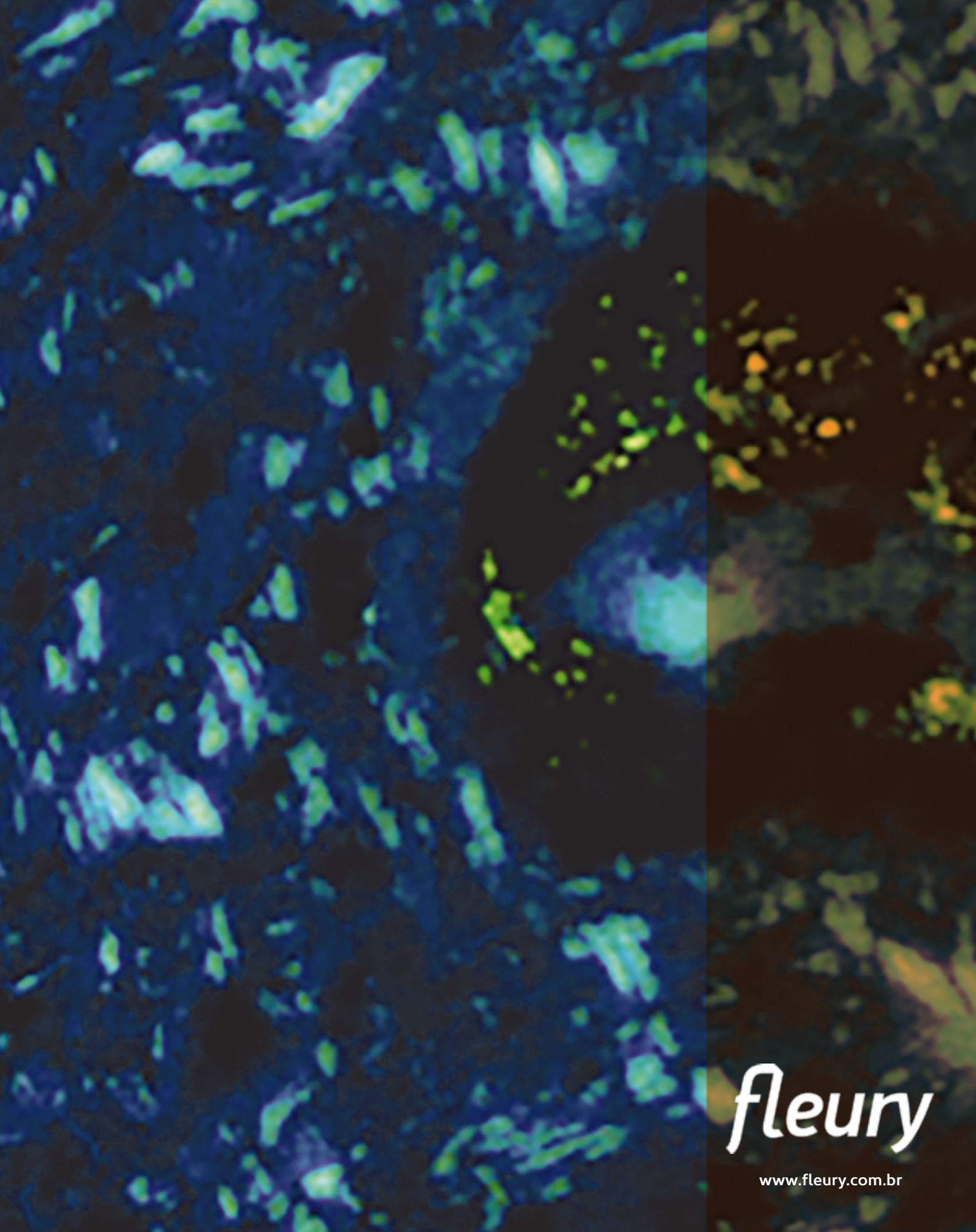
Rua Mato Grosso, 306 - Higienópolis

HORÁRIO DE ATENDIMENTO

6h às 18h, de segunda a sexta

fleury DAY CLINIC
Centro de excelência ortopédica

Responsável Técnica: Dra. Cindy Galvão Perez CRM 94399



fleury

www.fleury.com.br